

# 農薬評価書

## クロラントラニリプロール (第2版)

2011年6月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○審議の経緯 .....	3
○食品安全委員会委員名簿 .....	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	4
○要約 .....	6
I. 評価対象農薬の概要 .....	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 .....	8
II. 安全性に係る試験の概要 .....	9
1. 動物体内運命試験 .....	9
(1) ラット .....	9
(2) ニワトリ [2006年 GLP] .....	14
(3) ヤギ [2006年 GLP] .....	14
2. 植物体内運命試験 .....	15
(1) 水稻 .....	15
(2) りんご .....	16
(3) レタス .....	17
(4) トマト .....	18
3. 土壌中運命試験 .....	18
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験 .....	19
(3) 土壌吸着試験 .....	20
4. 水中運命試験 .....	20
(1) 加水分解試験 .....	20
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液及び自然水) .....	20
5. 土壌残留試験 .....	21
6. 作物等残留試験 .....	22
(1) 作物残留試験 (国内) .....	22
(2) 作物残留試験 (海外) .....	22
(3) 家畜残留試験 (海外) .....	22

(4) 魚介類における最大推定残留値	23
(5) 後作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	25
(1) 急性毒性試験	25
(2) 急性神経毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	31
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	33
(1) 14日間亜急性毒性試験(ラット): 肝薬物代謝酵素誘導	33
(2) 28日間亜急性毒性試験(ラット): 肝薬物代謝酵素誘導	33
(3) 28日間亜急性毒性試験(イヌ): 肝薬物代謝酵素誘導	34
(4) 28日間亜急性毒性試験(マウス): 肝薬物代謝酵素誘導	34
(5) 副腎皮質の透過型電子顕微鏡を用いた観察(ラット)	34
(6) 28日間亜急性毒性試験(ラット): 副腎機能検査	35
(7) 28日間亜急性免疫毒性試験(ラット)	36
(8) 28日間亜急性免疫毒性試験(マウス)	36
III. 食品健康影響評価	38
○別紙1: 代謝物/分解物略称	43
○別紙2: 検査値等略称	45
○別紙3: 作物残留試験	46
○別紙4: 家畜残留試験	62
○別紙5: 推定摂取量	64
○参照	65

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2008年 3月 10日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稲、りんご等）
- 2008年 3月 25日 厚生労働大臣から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0325001号）、関係書類の接受（参照1～49）
- 2008年 3月 27日 第231回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 7月 11日 第22回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 7月 23日 インポートトレランス申請（ばれいしょ、ほうれんそう等）
- 2008年 8月 4日 関係書類の接受（参照50）
- 2008年 8月 19日 第42回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 8月 28日 第252回食品安全委員会（報告）
- 2008年 8月 28日 から9月26日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 10月 6日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照51）
- 2009年 7月 22日 初回農薬登録（芝）
- 2009年 9月 28日 残留農薬基準告示（参照52）

### －第2版関係－

- 2010年 7月 12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値設定依頼（適用拡大：だいこん、かぶ、なし、あんず、かき）
- 2010年 7月 14日 インポートトレランス申請（米、かんきつ類、魚介類等）
- 2010年 8月 11日 厚生労働大臣から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0811第3号）
- 2010年 8月 12日 関係書類の接受（参照53～62）
- 2010年 8月 19日 第344回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 4月 15日 第71回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 6月 14日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（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>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\* : 2007年2月1日から      \* : 2009年7月9日から      \* : 2011年1月13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>

(2008年3月31日まで)		
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	代田真理子****	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

(2010年3月31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫

石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

## 要 約

アントラニリックジアミド系殺虫剤である「クロラントラニリプロール」(CAS No. 500008-45-7) 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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ニワトリ、ヤギ）、植物体内運命（水稻、りんご、レタス及びトマト）、作物等残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、クロラントラニリプロールの毒性は低く、投与による影響は主に体重（増加抑制）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大）に認められた。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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 26.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.26 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

### 2. 有効成分の一般名

和名：クロラントラニリプロール

英名：chlorantraniliprole (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]  
-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：3-bromo-N-[4-chloro-2-methyl-6-(methylcarbamoyl)phenyl]  
-1-(3-chloropyridin-2-yl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

#### CAS (No.500008-45-7)

和名：3-ブロモ-N-[4-クロロ-2-メチル-6-[(メチルアミノ)カルボニル]  
フェニル]-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサ  
ミド

英名：3-bromo-N-[4-chloro-2-methyl-6-[(methylamino)carbonyl]  
phenyl]-1-(3-chloro-2-pyridinyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

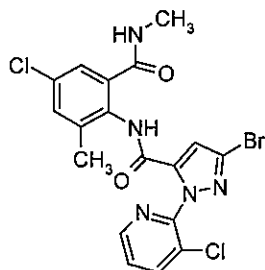
### 4. 分子式

$C_{18}H_{14}BrCl_2N_5O_2$

### 5. 分子量

483.15

### 6. 構造式





## 7. 開発の経緯

クロラントラニリプロールは、米国デュポン社により開発されたアントラニリックジアミド系殺虫剤であり、鱗翅目、双翅目及び一部の鞘翅目害虫に殺虫活性を示す。作用機構は、昆虫の筋肉細胞内のカルシウムチャンネル（リアノジン受容体）に作用してカルシウムイオンを放出させ筋収縮を起こし、その結果、昆虫は速やかに活動停止し、死に至る。我が国では 2009 年に初回農薬登録され、キャベツ、トマト等に適用がある。海外では米国、カナダ等で登録されている。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（だいこん、かぶ等）及びインポートトレランス申請（米、かんきつ類、魚介類等）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、クロラントラニプロールのベンズアミドカルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[ben- $^{14}\text{C}$ ]クロラントラニプロール」という。）及びピラゾールカルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]クロラントラニプロール」という。）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、クロラントラニプロールに換算した。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) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [ben- $^{14}\text{C}$ ]クロラントラニプロール及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]クロラントラニプロールの等量混合液を 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、又は SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に同混合液を低用量で 14 日間経口投与し、血中濃度推移が検討された。反復投与群については、単回投与試験で雌の組織中残留放射能濃度が雄より高かったことから、雌について多くの時点で試料を採取し、血中濃度推移が検討された。

血漿中及び赤血球中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回投与されたクロラントラニプロールは速やかな吸収及び消失を示した。血漿中における  $T_{1/2}$  は雌より雄の方が短かったが、用量間の差は少なかった。低用量群と高用量群の  $C_{\max}$  の比較から、高用量群の吸収率は低下すると考えられた。赤血球中の濃度は血漿中濃度より低いことから、赤血球へ蓄積する可能性は低いと考えられた。

反復経口投与群では、血漿中及び赤血球中濃度は最終投与時まで増加し、投与終了時点においてもプラトーに達せず、 $T_{\max}$  は 24 時間であった。これらの放射能濃度は反復投与終了後減少した。雌における血漿中  $T_{1/2}$  は、単回投与の約 2 倍の 173 時間に延長した。（参照 2）

表 1 血漿中及び赤血球中薬物動態学的パラメータ

投与回数		単回投与				反復投与
投与量		10 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重
性別		雄	雌	雄	雌	雌
血漿	T <sub>max</sub> (時間)	5	9	11	12	24
	C <sub>max</sub> (μg/g)	3.3	5.4	5.8	7.7	32.0
	T <sub>1/2</sub> (時間)	37.5	82.4	42.9	77.9	173
	AUC(h・μg/g)	116	493	429	766	19
赤血球	T <sub>max</sub> (時間)	4	6	6	10	24
	C <sub>max</sub> (μg/g)	1.9	3.0	2.7	3.7	8.0
	T <sub>1/2</sub> (時間)	34.8	61.4	39.0	65.4	146
	AUC(h・μg/g)	46	155	152	235	5

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] における尿、胆汁及び体組織（消化管内容物を除く）残存の放射能の合計から算出された吸収率は、低用量群では 73～85%、高用量群では 12～13%であった。（参照 2）

## ②分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール及び[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールの等量混合液を低用量又は高用量で単回経口投与し、T<sub>max</sub> 時又は T<sub>max</sub>[1/2]時に得られた臓器及び組織、排泄試験 [1. (1)④a]で投与 168 時間後に得られた組織及び臓器、並びに反復投与群 [1. (1)と同様の方法で投与] については、T<sub>max</sub> 時及び投与 21 日後に得られた組織及び臓器を用いて体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

単回投与後の組織中放射能濃度は、低用量群では消化管内容物以外では、肝臓、消化管及び副腎において高く、その他に下垂体、膀胱及び脂肪で高かった。その後、いずれの組織においても経時的に減少し、投与 168 時間後には全ての組織で低濃度となり、クロラントラニリプロール及び代謝物に蓄積性はないと考えられた。高用量群においても、低用量群と同様の分布がみられ、投与 168 時間後には全ての組織で血漿中濃度より低い値となった。雌雄で比較すると、いずれの用量においても、雌の方が雄よりも組織中残留濃度が高い傾向が認められた。これは、雌より雄の T<sub>1/2</sub> が短いこと及び雄の尿中排泄率が僅かに大きいことに起因すると考えられた。

反復経口投与群では、雄と比較して、雌においてより高濃度の放射能が組織に残留する傾向が認められた。しかし、雌雄いずれにも血漿中濃度より高い放射能濃度を示した臓器及び組織は認められず、投与期間終了後に経時的

に減少したことから、ラットの体内にクロラントラニリプロール及び代謝物は蓄積しないと考えられた。(参照 2)

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与回数	投与量	性別	T <sub>max</sub> *	単回投与群：投与 168 時間後 反復投与群：投与 21 日後
単回投与	10 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(61.1)、肝臓(20.0)、消化管(13.8)、膀胱(9.91)、副腎(8.59)、血漿(4.00)、全血(2.99)	血漿(0.14)、肝臓(0.14)、その他(0.1 未満)
		雌	消化管内容物(44.9)、肝臓(17.4)、下垂体(13.8)、消化管(11.9)、副腎(11.6)、脂肪(8.06)、血漿(5.18)	血漿(2.01)、全血(1.13)、その他(1.0 未満)
	200 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(1,230)、消化管(52.7)、肝臓(31.1)、下垂体(25.3)、甲状腺(14.2)、副腎(14.2)、膀胱(12.7)、カーカス(9.81)、血漿(8.76)	消化管内容物(1.12)、血漿(0.74)、その他(0.7 以下)
		雌	消化管内容物(1,290)、消化管(57.8)、下垂体(52.3)、肝臓(40.7)、甲状腺(36.0)、副腎(30.8)、脂肪(20.1)、卵巣(16.9)、膀胱(16.2)、カーカス <sup>1</sup> (14.7)、血漿(14.6)、腎臓(11.9)	血漿(5.45)、全血(3.09)、その他(2.0 以下)
反復投与	10 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(19.3)、血漿(4.6)、肝臓(4.5)	血漿(0.6)、その他(0.5 未満)
		雌	血漿(32.0)、消化管内容物(30.7)、肝臓(17.3)	血漿(14.0)、その他(10.0 未満)

\*：単回投与群の低用量投与群雄は投与 5 時間後、雌は投与 9 時間後、高用量投与群雄は投与 11 時間後、雌は 9 時間後、反復投与群は投与 15 日後。

### ③代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた投与後 6~12 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3 に示されている。

クロラントラニリプロールは広範に代謝され、特に胆汁中の親化合物の分布割合が低いことから、肝臓において広範に代謝されることが示唆された。

クロラントラニリプロールの主要代謝経路は、ベンゼン環メチル基炭素及び N-メチル基の水酸化、その後の脱メチル化、水分子の脱離を伴う窒素と炭素への結合による環形成、アルコールの酸化によるカルボン酸の生成、アミド架橋の開裂、アミンの加水分解及び O-グルクロン酸抱合が考えられた。(参

<sup>1</sup>組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ)。

照 2)

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与回数	投与量	性別	試料	クロラントラニプリロール	代謝物
単回投与	10 mg/kg 体重	雄	尿	0.5	G(7.4)、D(4.6)、A(2.9)、H(2.7)、L(1.7)、B(0.6)、D'(0.6)、K(0.6)、C(0.3)、I(0.1)、未同定代謝物(6.2)
			糞	4.5	G(10.4)、L(8.9)、D(7.4)、H(2.7)、A(1.9)、C(1.4)、D'(1.1)、I(0.8)、未同定代謝物(16.7)
			胆汁	0	J(2.0)、L(1.7)、E'(1.6)、I(1.2)、D'(1.1)、A(0.4)、H'(0.3)、D(0.2)、G(0.1)、未同定代謝物(2.2)
		雌	尿	0.6	H(3.7)、C(3.4)、A(2.8)、D(2.4)、G(2.2)、B(0.9)、D'(0.7)、K(0.7)、未同定代謝物(17.3)
			糞	6.7	C(15.0)、H(4.9)、G(4.8)、A(3.7)、M(3.7)、D(3.5)、D'(1.7)、K(1.3)、未同定代謝物(14.5)
			胆汁	0.1	C'(4.4)、D'(3.2)、J'(0.6)、G(0.4)、E'(0.3)、C(0.3)、M(0.3)、B(0.2)、未同定代謝物(7.8)
	200 mg/kg 体重	雄	尿	0.3	G(1.0)、D(0.7)、A(0.4)、H(0.4)、C(0.1)、K(0.1)、B(0.01)、未同定代謝物(3.7)
			糞	78.6	D(1.8)、未同定代謝物(9.6)
		雌	尿	0.1	C(0.4)、H(0.4)、D(0.3)、G(0.3)、A(0.2)、B(0.2)、K(0.1)、未同定代謝物(2.2)
糞			85.3	C(3.0)、D(1.1)、未同定代謝物(1.6)	
反復投与	10 mg/kg 体重	雄	尿	0.8	G(4.0)、D(3.0)、A(1.5)、E(0.9)、H(0.9)、L(0.8)、I(0.6)、D'(0.4)、K(0.3)、F(0.1)、B(0.04)、C(0.03)、未同定代謝物(3.2)
			糞	37.8	G(7.3)、D(7.1)、L(6.9)、E(1.5)、C(1.2)、未同定代謝物(7.6)
		雌	尿	0.2	C(1.3)、H(1.3)、A(1.2)、D(1.1)、G(1.1)、B(0.8)、E(0.4)、K(0.4)、D'(0.3)、M(0.3)、I(0.1)、未同定代謝物(3.2)
			糞	54.9	C(9.8)、D(2.3)、E(2.2)、M(1.9)、G(1.5)、N(1.4)、未同定代謝物(4.0)

C'、D'、E'、H'、J'：それぞれの代謝物のグルクロン酸抱合体。

#### ④排泄

##### a. 尿中及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールの等量混合液を低用量又は高用量で単回経口投与した群の最終投与 168 時間後並びに [1. (1)①a.] で用いた反復投与群で得られた最終投与 6 日後の尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

単回投与群では、いずれの用量においても、投与放射能は投与 48～72 時間後までに大部分が排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。反復投与群においても、単回投与群と同様に主要排泄経路は糞中であつた。（参照 2）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与回数	単回投与								反復投与			
	10 mg/kg 体重				200 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
最終試料採取時間*	29.2	62.0	23.8	64.3	5.2	91.6	3.8	91.0	16.7	72.9	12.1	81.6

\*：単回投与試験は投与 168 時間後、反復投与試験は最終投与 6 日後。

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレションした SD ラット（低用量群：雌雄各 5 匹、高用量：雌雄各 4 匹）に [ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールの等量混合液を低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。また、消化管内容物及びカーカスは投与 48 時間後に採取された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに投与 48 時間後の消化管内容物及びカーカス中の放射能残存率は表 5 に示されている。

胆汁中排泄率は高用量群の方が低用量群より低かったことから、糞中へ排泄された放射能は低用量では胆汁へと再吸収され、高用量では未吸収で排泄されたと考えられた。また、尿中排泄率は非カニューレションラット [1. (1)④a.] と比較してほぼ同等の割合であることから、糞からの再吸収は低いと考えられた。（参照 2）

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに投与 48 時間後の消化内容物及びカーカス中の放射能残存率(%TAR)

投与量	性別	胆汁	尿*	糞	消化管内容物	カーカス
10 mg/kg 体重	雄	52.7	33.0	10.1	0.6	2.3
	雌	49.1	21.2	19.7	0.6	5.8
200 mg/kg 体重	雄	6.7	8.4	54.7	23.8	2.8
	雌	5.0	8.5	70.8	7.2	3.0

\*: ケージ洗浄液を含む。

## (2) ニワトリ

ISA Brown 産卵ニワトリ (一群 5 羽) に [ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールを 10 mg/kg 飼料/日相当で 14 日間連続カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始後 14 日では排泄物中に総回収率で 98.5%TAR 排出され、主要な排泄経路であると考えられた。

卵白では投与開始後 5 日で 1.33 mg/kg 検出され、残りの期間もほぼ同様な濃度で推移し、投与開始後 14 日では総回収率で 2.96%TAR であった。

卵黄では放射能濃度は投与開始後徐々に増加し、投与開始後 8 日で 0.56 mg/kg に達し平衡状態となり、投与開始後 14 日では総回収率で 0.38%TAR であった。

組織中放射能濃度は肝臓で最も高く 0.52 mg/kg であり、筋肉で 0.022 mg/kg、腹腔内脂肪で 0.035 mg/kg、皮膚 (脂肪を含む) で 0.052 mg/kg であった。

卵白、卵黄及び各組織中 (筋肉を除く) には親化合物がそれぞれ 0.36~0.41、0.059~0.11 及び 0.007~0.046 mg/kg 認められたが、筋肉中では 0.001 mg/kg 未満であった。主要代謝物は卵白で M が 0.12 mg/kg (9.23%TRR)、N が 0.55 mg/kg (40.4%TRR)、卵黄で C が 0.078 mg/kg (16.6%TRR)、E が 0.112 mg/kg (24.0%TRR)、肝臓で B が 0.021 mg/kg (3.96%TRR) であった。(参照 55)

## (3) ヤギ

英国ザーネン種ヤギ (一群 1 頭) に [ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールを 10 mg/kg 飼料/日相当で 7 日間連続カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始後 7 日では糞中に総回収率で 78.9%TAR、尿中に 10.7%TAR、乳汁中に 0.79%TAR、胆汁中に 0.07%TAR 排出され、糞中及び尿中への排泄

が主要な排泄経路であると考えられた。

乳汁の放射能濃度は投与開始後 2~3 日で最高 0.081 mg/kg に達した後減少し、投与後 7 日で 0.047 mg/kg であった。可食組織中では肝臓が最も高く 0.64 mg/kg であり、筋肉で 0.017 mg/kg、脂肪（平均値）で 0.068 mg/kg、腎臓で 0.09 mg/kg であった。

乳汁及び各組織中には親化合物がそれぞれ 0.016 及び 0.002~0.004 mg/kg 認められた。主要代謝物は肝臓で K が 0.048 mg/kg (7.54%TRR) であった。

(参照 55)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲

プラスチック製容器に水稲（品種名：Montsinanell）の種子を播種し、播種 16 日後（1~2 葉期）に [ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール及び [pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールの等量混合液を 400 g ai/ha の用量で土壤表面に処理した。処理 2 日後に灌水し、処理 14、28、56 及び 132（成熟期）日後に植物全体を採取し、植物体内運命試験が実施された。未熟植物は葉身、葉鞘及び根、成熟植物は葉身、葉鞘、根及び花序に分けて試料とされた。

採取試料各部位の総残留放射能濃度は表 6 に示されている。

処理後日数に伴って、根及び葉身の放射能濃度が増加したことから、土壤中の放射能は根から吸収され、地上部へ移行すると考えられた。可食部である玄米の残留放射能濃度は 0.16 mg/kg であった。

処理 132 日後の葉身中の主要成分は親化合物であり、52.3%TRR (2.12 mg/kg) を占めた。代謝物として Q をはじめとする 16 種類が検出されたが、O が最大 6.1%TRR 検出された以外は 5%TRR 未満であった。葉鞘においても、主要成分は親化合物 (64.9%TRR) であり、その他に 6 種類の代謝物が検出されたが、いずれも 5.3%TRR 以下であった。葉身及び葉鞘の結果から、わらとしての代謝物の分布を計算した。その結果、親化合物が 53.8%TRR (0.49 mg/kg) であり、代謝物は N が最大で 5.4%TRR (0.049 mg/kg) 検出された。もみ殻においても主要成分は親化合物であり (66.3%TRR、0.12 mg/kg)、その他に O 等 4 種類の代謝物が検出されたが、いずれも 3.2%TRR 以下であった。玄米中においても主要成分は親化合物 (51.4%TRR、0.08 mg/kg) であり、他に K、Q 等 5 種類の代謝物が検出されたが、いずれも 1.8%TRR 以下であった。また、わら中には玄米及びもみ殻に検出されなかった S が 1.1%TRR 検出された。これはラットにおいて検出されなかった代謝物であった。

水稲における主要代謝経路として、(1)N-メチル基の水酸化による C の生成、又はベンゼン環メチル基の水酸化による D の生成、(2)水分子の脱離及



び縮合による O の生成、さらに N に至る経路、(3)C のヒドロキシメチルアミド基の N 脱メチル化による M の生成、(4)フェニル及びヘテロサイクル環の間に位置するアミド架橋の開裂によって K 及び A を生じる経路が考えられた。(参照 3)

表 6 採取試料各部位における総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料採取時期	採取試料部位					
	葉身	葉鞘	根	もみ殻	玄米	わら*
処理 14 日後	0.34	0.17	0.07			
処理 56 日後	1.27	0.08	0.21			
処理 132 日後	4.06	0.13	0.28	0.17	0.16	0.90

\*: 葉身と葉鞘の合計、それぞれの重量に基づいて計算した。

## (2) りんご

温室内で砂壌土を入れたプラスチックポット内で栽培したりんご（品種名：Braeburn）樹の茎葉に [ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール又は [pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールを 300 g ai/ha の用量（100 g ai/ha×3 回）で散布し、葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された（各処理の間隔及び試料採取時期は表 7 を参照）。

表 7 各処理の間隔及び試料採取時期

処理回数	処理間隔	試料採取時期
1	—	処理直後
2	28 日	処理直前及び処理直後
3	42 日	処理直前、処理直後、処理 15 日後及び処理 30 日後

試料中の総残留放射能は表 8 に示されている。果実及び葉試料のいずれにおいても、残留放射能は主に表面洗浄液に存在し、抽出液中の放射能濃度は僅かであった。標識位置による差は認められなかった。

表面洗浄液及び抽出液中の同定可能な化合物は、いずれの試料においても親化合物のみであり、第 3 回処理 30 日後の果実試料では 85%TRR 以上を占めていた。代謝物の量は僅かで、数種の未同定代謝物の存在が示唆されたものの、極めて微量のため同定できなかった。これらの未同定代謝物は、いずれも単独で 0.8%TRR 以下であった。(参照 4)

表 8 試料中の総残留放射能 (%TRR)

標識体	[ben- <sup>14</sup> C]クロラン トラニリプロール		[pyr- <sup>14</sup> C]クロラン トラニリプロール	
	葉	果実	葉	果実
表面洗浄液	65.9~86.5	71.9~96.5	37.1~90.7	68.1~95.6
抽出液 1	11.9~29.5	2.4~22.6	6.4~60.7	3.8~28.3
抽出液 2	1.0~4.9	0.5~3.7	0.8~3.5	0.3~4.3

抽出液 1: アセトニトリル、 抽出液 2: アセトニトリル: 水 (1: 1)

### (3) レタス

試験圃場 (1 m×1.5 m) に播種、栽培したレタス (品種名: Green Salad Bowl) に、[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール及び[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールの等量混合液を、合計 300 g ai/ha の用量 (100 g ai/ha×3 回: 第 1 回処理は播種 5 週間後 (発芽 29 日後の 3 葉期)、第 2 回はそれから 13 日後の 9 葉期、第 3 回はさらに 10 日後で成熟の 15 日前) で茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された (各処理の間隔及び試料採取時期は表 9 を参照)。

表 9 各処理の間隔及び試料採取時期

処理回数	処理間隔	試料採取時期
1	—	処理直後
2	13 日	処理直前及び処理直後
3	10 日	処理直前、処理直後、処理 7 日後及び処理 15 日後

各回の処理直後には、放射能は試料の 66.8~92.1%TRR が表面洗浄液中に存在した。処理後、時間の経過に伴い植物組織の抽出液に放射能の割合が高くなったことから、内部への移行が示唆された。表面洗浄液中と抽出液中の放射能の放射能残留量及び濃度の合計は、第 2 及び 3 回処理直前には、前回処理後より減少した。最終処理直後の放射能濃度は 1.34 mg/kg であったが、処理 15 日後に収穫した成熟植物の濃度は 0.30 mg/kg に減少した。この時、成熟植物の 43.8%TRR が洗浄により除去された。

いずれの試料においても、同定可能な主要成分は親化合物であり、80%TRR 以上を占めた。その他に未同定代謝物が認められたが、それらは微量であり、単独で 0.8%TRR を超える代謝物はなかった。(参照 5)

#### (4) トマト

温室内で砂壌土を入れたプラスチック容器内に発芽後 19 日目に移植し、栽培したトマト（品種名：Money Maker）に、[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール及び[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールの等量混合投与液を、合計 300 g ai/ha の用量（100 g ai/ha×3 回）で茎葉散布し、葉及び果実を採取して植物体内運命試験が実施された（各処理の間隔及び試料採取時期は表 10 を参照）。

表 10 各処理の間隔及び試料採取時期

処理回数	処理間隔	試料採取時期
1	—	処理直後
2	23 日	処理直前及び処理直後
3	27 日	処理直前、処理直後、処理 15 日後及び処理 30 日後（成熟期）

果実及び葉試料のいずれにおいても、残留放射能は主に表面洗浄液に存在し、抽出液中の放射能濃度は僅かであった。果実については、第 3 回処理 15 日後では 78.7%TRR が表面洗浄液に存在し、果実抽出液中からは 21.0%TRR が認められた。葉についても、果実とほぼ同様に、残留放射能は表面洗浄液に 73.4%TRR 存在した。葉及び果実において吸収及び分布の差はなかった。

全ての試料において、同定可能な主要成分は親化合物であり、85%TRR 以上を占めた。その他に未同定代謝物が認められたが、それらは微量であり、単独で 0.9%TRR を超える代謝物はなかった。（参照 6）

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールを、水深約 1.0 cm の湛水状態にした非滅菌土壌 [埴壌土（日本）] に乾土あたり 300 mg/kg の用量で土壌混和し、25℃、暗条件下で 180 日間インキュベートし、好氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。オートクレーブ処理した滅菌土壌を用いた試験も実施された。

各試料中における総残留放射能は表 11 に示されている。

非滅菌土壌では、田面水中の放射能は、全試験期間を通じて両標識体とも経時的に減少した。また、土壌抽出液中の放射能は、60 日後に最大値に到達し、180 日後には再び減少した。非抽出性残渣は処理直後では定量限界未満であったが、試験期間中に増加した。両標識体とも 14 日後から <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が検出され、180 日後に 2.4～2.8%TRR が検出された。

滅菌土壌では、田面水中の放射能は、全試験期間を通じて両標識体とも減少した。また、土壌抽出液中の放射能は 100 日後には最大となった。非抽出性残渣は処理直後では定量限界未満であったが試験期間中に僅かに増加した。

非滅菌土壌の主要成分は親化合物であり、処理後、親化合物の水相及び土壌中残留量は緩やかに減少し、処理 180 日後には両標識体において 54.0～66.7%TAR となった。水相にはいずれの標識体についても、単独で 1%TAR を超える分解物は検出されなかった。土壌には主な分解物として O が同定され、最大 13.1～13.7%TAR (0.04 mg/kg) 検出された。この分解物以外に、[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール処理で M 及び T、[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール処理で Q 及び M が検出、同定されたがいずれも 5%TAR 未満であった。

滅菌土壌では、処理後、親化合物の放射能の減少は僅かであった。処理直後の放射能は両標識体において 91.2～94.3%TAR で、180 日後にそれぞれ 87.4～90.4%TAR であった。主な分解物は O で、最大 3.0～5.6%TAR (土壌相)であった。これ以外に、T、M、Q 及び未同定代謝物が検出されたが、いずれも微量であった。

クロラントラニリプロールの推定半減期は非滅菌土壌で 284 日、滅菌土壌で 1,640 日であった。(参照 7)

表 11 各試料中における総残留放射能 (%TAR)

土壌	試料採取時期 (日)	[ben- <sup>14</sup> C]クロラントラニリプロール			[pyr- <sup>14</sup> C]クロラントラニリプロール		
		田面水	土壌		田面水	土壌	
			抽出液	残渣		抽出液	残渣
非滅菌土壌	0	89.9	6.8	<LOQ	88.5	7.6	<LOQ
	60	4.6	79.6	11.8	5.0	81.9	9.9
	180	2.5	68.9	20.1	4.1	74.8	17.3
滅菌土壌	0	86.4	6.3	<LOQ	89.8	5.9	<LOQ
	100	6.1	90.7	2.8	5.5	92.0	1.2

LOQ : 定量限界

## (2) 好氣的土壌中運命試験

[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール又は[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロールを、砂壤土 (米国ミシシッピ州) に乾土あたり 300 mg/kg の用量で土壌混和し、25±2℃又は 35±2℃の暗条件下で 365 日 (25±2℃) 又は 240 日間 (35±2℃) インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

いずれの試験系においても、親化合物の時間経過に伴う減少が認められ、

365 日後に 25 及び 35°Cにおいて、それぞれ 70.6~74.9%TAR 及び 62.5~63.7%TAR となり、クロラントラニリプロールは生物的及び非生物的プロセスにより分解した。最も多く検出された分解物は O で、25°Cで 8.3~9.5%TAR、35°Cで 12.4~14.7%TAR の最大値を示した。その他主要な代謝物として、Q (最大 2.2~5.2%TAR) 及び T (最大 4.9~8.2%TAR) が認められた。最終的には  $^{14}\text{CO}_2$  に無機化された。

クロラントラニリプロールの推定半減期は  $25\pm 2^\circ\text{C}$  で 886 日、 $35\pm 2^\circ\text{C}$  で 443 日であった。(参照 8)

### (3) 土壌吸着試験

5 種類の土壌 [壤質砂土 (スペイン及び米国ジョージア州)、シルト質埴壤土 (米国インディアナ州)、砂壤土 (米国ミシシッピ州)、壤土 (イタリア)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 1.2~9.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 153~526 であった。

また、火山灰土壌 (茨城) を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 5.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 100 であった。(参照 9)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (トリスマレイン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に  $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$  クロラントラニリプロール又は  $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$  クロラントラニリプロールを  $0.6 \mu\text{g/mL}$  となるように添加し、恒温槽中で  $25\pm 1^\circ\text{C}$ 、30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 7 の緩衝液中においてクロラントラニリプロールはほとんど分解せず、極めて安定であった。

pH 9 の緩衝液中においては、クロラントラニリプロールは速やかに分解した (処理 30 日後に 12.8~13.2%TAR)。分解物として O が検出された (処理 30 日後に 78.7~86.7%TAR)。

クロラントラニリプロールの pH 9 の緩衝液中における推定半減期は、10 日であると考えられた。(参照 10)

### (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液及び自然水)

$[\text{ben-}^{14}\text{C}]$  クロラントラニリプロール又は  $[\text{pyr-}^{14}\text{C}]$  クロラントラニリプロールを滅菌緩衝液 (pH 7、リン酸緩衝液) 及び滅菌自然水 (英国スコットランド河川水、pH 7.0) に  $0.6 \mu\text{g/mL}$  の用量で添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$  で 21 日間キセノンランプ光 (光強度:  $456 \text{ W/m}^2$ 、測定波長: 300~800 nm) を連続照射

する水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液中では、クロラントラニリプロールは光照射により経時的に減少し、[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール処理では処理直後の 98.6%TAR から処理 5 日後には検出限界未満に、[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール処理では処理直後の 98.9%TAR から処理 8 日後には検出限界未満となった。主要分解物として、U、V 及び W がそれぞれ最大で 49.1~52.8%TAR(1 日後)、38.5~40.8%TAR(2~5 日後)及び 88.2~90.2%TAR(15~21 日後)検出された。このうち U 及び B は 8 及び 15 日後には検出限界未満となった。クロラントラニリプロールの推定半減期は 8.9 時間 (0.37 日) であり、自然太陽光 [北緯 35 度 (東京)、春] 換算で 1.7 日であった。

また、暗対照区において、試験終了時のクロラントラニリプロールの放射能濃度は 93.0~93.5%TAR であり、分解は僅かであった。

滅菌自然水中では、クロラントラニリプロールは光照射により急速に減少し、[ben-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール処理では処理直後の 99.4%TAR から処理 1 日後には 5.8%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]クロラントラニリプロール処理では処理直後の 101%TAR から処理 2 日後に 1.0%TAR となった。主要分解物として、V 及び W が 46.8~51.4%TAR(12 時間後)及び 89.3~94.4%TAR(5 日後)検出された。U は 5%TAR 以下の濃度で認められた。クロラントラニリプロールの推定半減期は 7.4 時間 (0.31 日) であり、自然太陽光 [北緯 35 度 (東京)、春] 換算で 1.43 日であった。

また、暗対照区において、試験終了時の放射能濃度は 94.5~97.2%TAR であり、ほとんど分解されなかった。(参照 11)

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城)、風積・砂土 (宮崎) 及び沖積・埴壤土 (高知) を用い、クロラントラニリプロール及び分解物 (O 及び W) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場試験) が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 12)

表 12 土壌残留試験成績

試験	状態	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
				クロラントラニリプロール	クロラントラニリプロール+分解物 O、W
容器内試験	畑地	1.0 mg/kg	火山灰・軽埴土	約 327	—
			風積・砂土	—	—
圃場試験	畑地	150 g ai/ha (1 回) 及び 450 g ai/ha (3 回) <sup>1)</sup>	火山灰・軽埴土	約 149	約 161
			風積・砂土	約 161	約 166

	水田	100 g ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰・軽埴土	約 2	約 2
			沖積・埴壤土	約 6	約 29

\*：容器内試験では純品、圃場試験では 1)5%水和剤、2)1%粒剤を使用。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験（国内）

水稻、茶、野菜及び果物を用い、クロラントラニリプロール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。クロラントラニリプロールの最高値は、最終散布 3 日後に収穫した茶（荒茶）の 38.8 mg/kg であった。（参照 13、56）

### (2) 作物残留試験（海外）

インポートトランス申請されている作物等（りんご、なし、もも、すもも、おうとう、ぶどう、ブロッコリー、キャベツ、からしな、きゅうり、メロン（カンタループ、マスクメロン）、ペポカボチャ、トマト、ピーマン、とうがらし、レタス、リーフレタス、セルリー、ほうれんそう、ばれいしょ、綿実、グリーンビーン、ポールビーン、とうもろこし、稲、ブラックベリー、ラズベリー、ミント、コーヒー豆、アーモンド、ペカン、アルファルファ）を用い、クロラントラニリプロールを分析対象化合物とした作物残留試験が米国にて実施された。

結果は別紙 3 に示されている。可食部におけるクロラントラニリプロールの最高値は、最終散布 1 日後に収穫したほうれんそうの 9.7 mg/kg であった。（参照 53、57）

### (3) 家畜残留試験（海外）

#### ①. ニワトリ

インポートトランス申請されている家禽の肉類及び卵について、クロラントラニリプロール並びに代謝物 N、E 及び C を分析対象としたニワトリを用いた家畜残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

クロラントラニリプロールの最高値は 0.17 mg/kg 体重/日投与の全卵における 0.039 mg/kg であった。N、E 及び C の最高値はそれぞれ 0.17 mg/kg 体重/日投与の全卵における 0.057 mg/kg、0.011 mg/kg 及び 0.005 mg/kg であった。（参照 59）

#### ②. 家畜

インポートトランス申請されている陸棲哺乳類の肉類及び乳汁につい

て、クロラントラニリプロール並びに代謝物 G 及び D を分析対象としたウシを用いた家畜残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

全乳においてはクロラントラニリプロールの最高値は、50 mg/kg 飼料/日相当の用量での投与後 14 日の 0.028 mg/kg であった。G の最高値は 50 mg/kg 飼料/日相当の用量での投与後 10 日の 0.014 mg/kg、D の最高値は投与後 7 日の 0.030 mg/kg であった。組織におけるクロラントラニリプロールの最高値は 50 mg/kg 飼料/日相当の用量での投与後 1 日の脂肪で 0.16 mg/kg であった。（参照 60）

#### （４）魚介類における最大推定残留値

クロラントラニリプロールの公共用水域における水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

クロラントラニリプロールの水産 PEC は 0.19 µg/L、BCF は 49（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.047 mg/kg であった。（参照 48）

上記の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、クロラントラニリプロールを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 13 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からクロラントラニリプロールが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されただいこん、かぶ、なし、あんず及びかきを含む全ての適用作物に使用され、また、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、かつ、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 13 食品中から摂取されるクロラントラニリプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児（1～6 歳） (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：56.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	219	105	224	260

#### （５）後作物残留試験

畑地後作物としてクロラントラニリプロールをなすに 1 回定植時灌注処理（0.325g ai/株）及び 3 回生育期散布（450g ai/ha）し、最終散布 27 又は 14 日後にだいこん又はキャベツを栽培し、後作物残留試験が実施された。また、きゅうりに 1 回定植時灌注処理（0.45g ai/株）及び 3 回生育期散布（450g ai/ha）し、最終散布 40 又は 8 日後にだいこん、キャベツ又ははくさいを栽



培し、後作物残留試験が実施された。だいこんは播種 113 日後、はくさいは定植 54 日後及びキャベツは定植 57 日後に採取された。

水田後作物としてはクロラントラニプロールを水稻に 1 回散布 (100g ai/ha) し、最終散布 62 又は 110 日後にだいこん又は小麦を栽培し、後作物残留試験が実施された。だいこんは播種 71 日後、小麦は播種 202 日後に採取された。

その結果、すべての作物において、クロラントラニプロール及び代謝物 O は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 14)

## 7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 15)

表 14 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)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	一般状態	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	自発運動量	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発及び抑制作用 (電撃痙攣)	SD ラット	雌 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
循環器系	血圧、 心拍数	SD ラット	雌 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
腎機能	尿量、Na <sup>+</sup> 、 K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 濃度、 Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比、 浸透圧	SD ラット	雌 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

\*：溶媒として 0.5%MC 水溶液を用いた。

—：最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

クロラントラニリプロール原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 16~18)

表 15 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口*	SD ラット 雌 3 匹	/		>5,000 症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雄：眼及び口に分泌物 雌：眼瞼閉鎖 死亡例なし
		>5.1	>5.1	

\*：溶媒として 0.5%MC 水溶液を用いた。

クロラントラニリプロールの代謝物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 19~20)

表 16 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

化合物	投与経路*	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
代謝物 O	経口	SD ラット 雌 5 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 Q	経口	ICR マウス 雌 5 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

\*：溶媒として 0.5%MC 水溶液を用いた。

### (2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡率、一般状態、体重変化、詳細な状態の観察、機能検査、剖検及び病理組織学的検査 (神経組織) のいずれにおいても、検体投与の影響は認められなかった。本試験においていずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 21)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に対する刺激性は認められなかったが、眼に対しては軽微な刺激性 (EPA の基準) 又は刺激性なし (EEC の分類) と判定された。(参照 22、23)

Hartley 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 24)

## 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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、600、2,000、6,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された (実際の投与期間は、雄 97 日間、雌 98 日間であった。)

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36.9	120	359	1,190
	雌	47.0	157	460	1,530

血液生化学的検査において、2,000 ppm 以上投与群の雌で T.Bil の減少が認められたが、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

臓器重量測定において、20,000 ppm 投与群の雌で肝絶対重量、比重量<sup>2</sup>及び対脳重量比の増加が認められたが、血液生化学的検査項目及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったため、検体投与による毒性変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。なお、再度鏡検した結果<sup>3</sup>、各投与群において副腎皮質小型空胞が認められ、雄ではその発生頻度が増加した [対照群、600、2,000、6,000、20,000 ppm 投与群で、それぞれ雄 0/10、1/10、2/10、4/10 例、雌 1/10、0/10、0/10、0/10、2/10 例]。変化の程度は雄の 20,000 ppm 投与群の 2 例で軽度、その他の動物では軽微であり対照群と同程度であった。しかし、後述するようにこの副腎皮質小型空胞の増加は検体投与による毒性変化とは考えられなかった [14. (5) 及び (6) 参照]。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄: 1,190 mg/kg 体重/

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

<sup>3</sup> ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、副腎皮質束状帯に小型空胞の増加が認められたため、副腎皮質について再度鏡検された。

日、雌：1,530 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

## （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、1,000、4,000、10,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 を参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.2	119	303	1,160
	雌	36.5	133	318	1,220

臓器重量測定において、40,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたが、血液生化学的検査項目及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったため、検体投与による毒性変化ではないと考えられた。

その他の検査項目において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 40,000 ppm（雄：1,160 mg/kg 体重/日、雌：1,220 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 26）

## （3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、4,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.7	64.2	255	1,310
	雌	15.1	77.3	304	1,590

死亡率、一般状態、体重変化、詳細な状態の観察、機能検査、剖検及び病理組織学的検査（神経組織）のいずれにおいても、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,310 mg/kg 体重/日、雌：1,590 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められな

かった。(参照 27)

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、29 日間連続) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、体重増加抑制及び食餌効率の減少が認められた。

病理組織学的検査において、全投与群の雄で副腎皮質束状帯にび慢性小型空胞が観察されたが、毒性変化ではないと判断された [14. (5) 及び (6) 参照]。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 28)

### 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 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、4,000、10,000 及び 40,000 ppm; 平均検体摂取量は表 20 を参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.0	112	317	1,160
	雌	34.0	113	278	1,230

血液生化学的検査において、40,000 ppm 投与群の雄で ALP の増加が認められ、検体投与による影響と考えられたが、毒性学的意義は不明であった。

臓器重量測定において、40,000 ppm 投与群の雄の肝比重量並びに雌の肝絶対重量、比重量及び対脳重量比が有意に増加したが、血液生化学的検査項目及び病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったので、検体投与による毒性変化ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 40,000 ppm (雄: 1,160 mg/kg 体重/日、雌: 1,230 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 60 匹、衛星群 (投与 12 か月後に中間と殺): 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000、4,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。本試験は当初、24 か月 (104 週) の投与期間が予定されていたが、各投与群の死亡率が増加し、毒性試験ガイドラインで求められている最終解剖時で 25% の生存率を確保できない可能性があるとして予測された。よって、最終解剖を約 1 か月早め、雄は投与 99 週後、雌は投与 98 週後に実施された。

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.71	39.0	156	805
	雌	10.9	51.0	212	1,080

血液生化学的検査において、20,000 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で T.Bil が有意に減少したが、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、1,000 ppm 以上投与群の雄で副腎皮質のび慢性小空胞が増加した。しかし、病変の程度は 1 例 (中等度) を除き軽微又は軽度であった。後述するように副腎の変化は検体投与による毒性変化ではないと考えられた [14. (5) 及び (6) 参照]。

腫瘍性病変として、雌の 20,000 ppm 投与群において甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加傾向を示した (対照群 0/60 例、20,000 ppm 投与群 4/60 例)。しかしその発生頻度は軽度であり、Fisher の直接確率計算法では有意差はなく、背景データ (1.11~6.12%) を僅かに超える値であった。また、前腫瘍段階である過形成病変及びろ胞細胞癌の増加は認められず、甲状腺に投与に関連する非腫瘍性病変も観察されなかったことから、同腫瘍の増加は偶発的なものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (雄: 805 mg/kg 体重/日、雌: 1,080 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 30)

## (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、70、200、1,200 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 18 か月間

発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	70 ppm	200 ppm	1,200 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.60	9.20	26.1	158	935
	雌	3.34	11.6	32.9	196	1,150

臓器重量測定において、1,200 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量、比重量及び対脳重量比の増加並びに病理組織学的検査において小葉中心性肝細胞肥大が認められた。1,200 ppm 以上投与群の雌に認められた肝絶対重量、比重量及び対脳重量比の増加は、病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったため、毒性変化ではないと考えられた。

7,000 ppm 投与群の雄で肝臓の変異肝細胞巢(好酸性細胞)が増加し(5/70例)、検体投与による影響と考えられた。この変化は20、70及び1,200 ppm 投与群においても各1例に認められたが、これらの投与群の発生頻度は背景データ(2~4%)の範囲内であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で200 ppm(雄:26.1 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量7,000 ppm(雌:1,150 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 31)

## 1 2. 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、200、1,000、4,000及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表 23 参照)投与による2世代繁殖試験が実施された。

表 23 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	12.0	60.4	238	1,200
		雌	15.5	77.8	318	1,590
	F <sub>1</sub> 世代	雄	18.1	89.4	370	1,930
		雌	20.4	104	406	2,180

親動物の臓器重量測定において、4,000 ppm 以上投与群の雌(P及びF<sub>1</sub>)で肝絶対重量、比重量及び対脳重量比が増加したが、病理組織学的変化が認

められなかったので、毒性変化ではないと考えられた。また、同群の雌雄において副腎絶対重量、比重量及び対脳重量比が増加したが、病理組織学的検査で 200 ppm 以上投与群の雄において認められた副腎皮質束状帯のび漫性小型空胞の増加も毒性変化ではないと判断され [14. (5) 及び (6) 参照]、他のラットの毒性試験 (90 日間亜急性毒性及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験) においても副腎重量の変化は認められなかったことから、検体投与による毒性変化ではないと考えられた。

親動物 (P 及び F<sub>1</sub>) の繁殖能に関しては、いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

児動物において、20,000 ppm 投与群の雄 (F<sub>1</sub>) で包皮分離日数の延長が認められたが、これは同群にみられた一過性の低体重 (対照群と比較して有意差なし) による二次的な変化で毒性変化ではないと考えられた。その他の検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物及び児動物のいずれの投与群でも毒性所見が認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm (P 雄 : 1,200 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,590 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1,930 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2,180 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 32)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、20、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に対して、検体投与の影響はみられなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 33)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体 : 0、20、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に対して、検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 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 34)

## 1.3. 遺伝毒性試験

クロラントラニリプロール (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試



験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 24 に示されているとおり、すべての試験において陰性であり、クロラントラニプロールに遺伝毒性はないと考えられた。(参照 35～37、53)

表 24 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/plate (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	333~5,000 µg/plate (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO-K1)	15.6~250 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	4 時間処理 : 125~500 µg/mL (+/-S9) 20 時間処理 : 125~500 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球	4 時間処理 : 50~500 µg/mL (-S9) 1~25 µg/mL (+S9) 22 時間処理 : 50~500 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

1) 代謝活性化系非存在下及び存在下とも 5,000 µg/plate で検体の析出を認めた。

クロラントラニプロールの代謝物 O 及び Q の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 25 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 38~39)

表 25 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 O	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~2,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	33.3~5,000 µg/plate (-/+S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系非存在下及び存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット) : 肝薬物代謝酵素誘導

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、25、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : ポリエチレングリコール) 投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

肝臓を用いてペルオキシゾーム及びミクロゾームを調製した。肝ペルオキシゾームについては、パルミトイル CoA を基質としてβ酸化活性が測定された。肝ミクロゾームについては、総チトクローム P-450、CYP1A1、CYP2B1/2、CYP2E1、CYP3A 及び CYP4A1 が測定された。その結果、100 mg/kg 以上投与群の雌で CYP3A が増加した。

その他の観察項目において、検体投与の影響は認められなかった。(参照 40)

##### (2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) : 肝薬物代謝酵素誘導

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,500 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.7	106	584
	雌	24	128	675