

# 農薬評価書

# クロチアニジン

(第4版)

2012年3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.....	5
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット-1.....	10
(2) ラット-2.....	12
(3) マウス.....	16
(4) ヤギ.....	17
(5) ニワトリ.....	19
2. 植物体内運命試験.....	20
(1) イネ.....	20
(2) トマト.....	22
(3) 茶.....	22
(4) りんご.....	23
(5) てんさい.....	23
(6) とうもろこし.....	24
3. 土壌中運命試験.....	24
(1) 湛水土壌中運命試験.....	24
(2) 畑地土壌中運命試験.....	24
(3) 土壌表面光分解試験.....	25
(4) 土壌吸着試験.....	25
(5) 土壌カラムリーチング試験.....	25
4. 水中運命試験.....	26
(1) 加水分解試験.....	26
(2) 水中光分解試験.....	26

5. 土壌残留試験.....	26
6. 作物等残留試験.....	27
(1) 作物残留試験.....	27
(2) 畜産物残留試験(搾乳牛).....	27
(3) 乳汁移行試験.....	28
(4) 推定摂取量.....	28
7. 一般薬理試験.....	28
8. 急性毒性試験.....	29
(1) 急性毒性試験.....	29
(2) 急性神経毒性試験①(ラット).....	31
(3) 急性神経毒性試験②(ラット).....	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	31
10. 亜急性毒性試験.....	32
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	32
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	32
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	33
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	33
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	34
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	35
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	36
(2) 発生毒性試験(ラット).....	37
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	37
(4) 発達神経毒性試験(ラット).....	38
13. 遺伝毒性試験.....	39
14. その他の試験.....	41
(1) 28日間亜急性毒性/免疫毒性試験(ラット).....	41
(2) 発達免疫毒性試験(ラット).....	41
III. 食品健康影響評価.....	44
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	47
・別紙2:検査値等略称.....	48
・別紙3:作物残留試験成績.....	49
・別紙4:推定摂取量.....	66
・参照.....	70

## <審議の経緯>

### 第1版関係

2001年	12月	20日	初回農薬登録（非食用）
2002年	4月	24日	初回農薬登録（食用）
2004年	9月	27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
2004年	10月	5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1005002号）、関係書類の接受（参照1~56、58）
2004年	10月	7日	第64回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年	11月	2日	第19回農薬専門調査会
2004年	12月	2日	第72回食品安全委員会（報告）
2004年	12月	2日	から2004年12月29日 国民からの御意見・情報の募集
2005年	1月	26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
2005年	1月	27日	第79回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）（参照59）
2005年	10月	25日	残留農薬基準告示（参照60）
2005年	11月	25日	適用拡大登録

### 第2版関係

2005年	9月	20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
2005年	10月	4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1004001号）、関係書類の接受（参照61~63）
2005年	10月	6日	第114回食品安全委員会（要請事項説明）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照64）
2006年	7月	18日	厚生労働大臣から残留基準（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0718028号）、関係書類の接受（参照65）
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
2006年	9月	25日	第4回農薬専門調査会総合評価第二部会
2006年	10月	4日	第4回農薬専門調査会幹事会
2006年	10月	26日	第165回食品安全委員会（報告）
2006年	10月	26日	から2006年11月24日 国民からの御意見・情報の募集
2006年	12月	5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
2006年	12月	7日	第170回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）（参照67）
2007年	5月	31日	残留農薬基準告示（参照68）

2007年 5月 31日 適用拡大登録

### 第3版関係

- 2008年 1月 7日 農林水産省から厚生労働省へチアメトキサムの残留基準値の改正に伴う残留基準見直し依頼
- 2008年 1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（厚生労働省発食安第0111003号）、関係書類の接受（参照69、70）
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 15日 第35回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 2月 26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 2月 28日 第228回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）
- 2009年 7月 2日 残留農薬基準告示（参照71）

### 第4版関係

- 2010年 11月 24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（適用拡大：豆類（未成熟）、未成熟とうもろこし等）
- 2011年 6月 8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0608第2号）、関係書類の接受（参照72～98）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 10日 第80回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 27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
- 2012年 3月 1日 第421回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

### <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)	(2009年6月30日まで)
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

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理  
\*)

長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農業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

\* : 2005年10月1日から

(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	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
林 真 (座長代理*)	佐々木有
赤池昭紀	代田眞理子****
石井康雄	高木篤也
泉 啓介	玉井郁巳
上路雅子	田村廣人
臼井健二	津田修治
江馬 眞	津田洋幸
大澤貫寿	出川雅邦
太田敏博	長尾哲二
大谷 浩	中澤憲一
小澤正吾	納屋聖人
小林裕子	成瀬一郎***

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
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4月1日から)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

## 要 約

ネオニコチノイド系殺虫剤である「クロチアニジン」(CAS No. 210880-92-5)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。なお、今回動物体内運命試験(ラット、マウス等)、植物体内運命試験(りんご、てんさい等)及び作物残留試験(さやいんげん、さやえんどう等)等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス等)、植物体内運命(イネ、トマト等)、作物残留、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。

各種毒性試験結果から、クロチアニジン投与による影響は、主に体重(増加抑制)に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の9.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.097 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。



## 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：クロチアニジン

英名：clothianidin (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 210880-92-5)

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

英名：[C(E)]-N[(2-chloro-5-thiazolyl)methyl]-N<sup>2</sup>-methyl-N<sup>2</sup>-nitroguanidine

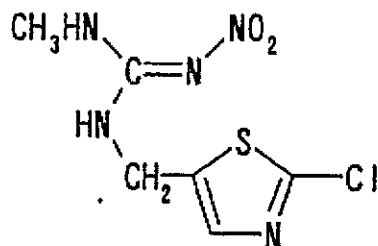
### 4. 分子式

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S

### 5. 分子量

249.68

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

クロチアニジンは1988年に武田薬品工業(株)により開発されたネオニコチノイド系殺虫剤であり、作用機構は昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用である。我が国では2002年4月24日に初めて食用作物についての農薬登録がなされた。海外では米国、韓国等で登録が取得されている。今回、豆類(未成熟)、未成熟とうもろこし等への適用拡大申請に伴う基準値設

定の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II.1~4）はクロチアニジンのニトロゲン部分の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[nit- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン）及びチアゾール環の 2 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[thi- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン）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チアニジンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット - 1

[nit- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン又は[thi- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジンを、Wistar ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に 5 mg/kg 体重（以下、(1)において「低用量」という）又は 250 mg/kg 体重（以下、(1)において「高用量」という）でそれぞれ単回経口投与、単回静脈内投与（低用量群のみ）、又は反復経口投与（14 日非標識体投与後、標識体を投与：低用量群のみ）し、クロチアニジンの動物体内運命試験が実施された。

#### ①吸収

##### a. 血中濃度推移

血液中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[nit- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン又は[thi- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジンの単回投与時の  $C_{\max}$  は、低用量経口投与群では、投与 2 時間後に 1.86~2.36  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となり、静脈内投与群では投与直後に 4.90~5.62  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （0.25 及び 0.5 時間の結果を直線回帰して算出した値）となった。 $T_{1/2}$  は、低用量経口投与群で 2.9~4.0 時間、低用量静脈内投与群で 1.8~2.4 時間であり、標識部位間に大きな違いは見られなかった。

表 1 血液中薬物動態学的パラメータ

パラメータ	[nit- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン				[thi- $^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン			
	雄		雌		雄		雌	
	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内	経口	静脈内
$T_{\max}$ (hr)	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	1.86	5.62	2.36	5.19	2.15	4.90	2.08	5.26
$T_{1/2}$ (hr)	3.8	2.4	2.9	1.8	4.0	2.2	3.8	1.9
$\text{AUC}_{0-48}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	20.8	21.5	16.4	17.4	19.2	19.5	17.1	17.1

## b. 吸収率

両標識体を雌雄ラットに単回経口及び静脈内投与した時の投与後 48 時間までの血液中濃度・時間曲線下面積比 (AUC 比) [=AUC(p.o.)/AUC(i.v.)]は 0.940～0.997 を示したことから、経口投与された放射能の吸収率は 94.0%～99.7%であると考えられた。

## ②分布

クロチアニジンの低用量及び高用量単回経口投与群の、主な組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能は各組織とも経時的に減少し、投与 7 日後での各組織における放射能は、低用量群では 0.08 µg/g (0.07%TAR) 以下、高用量群では 0.86 µg/g (0.06%TAR) 以下であった。

表 2 主な組織における残留放射能濃度 (µg/g)

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

\*: 血中最高濃度到達時付近

## ③代謝

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

クロチアニジンの主要代謝経路は、①ニトログアニジノ基とチアゾリルメチル部分間の炭素-窒素結合の開裂 (MNG、NTG、MG)、②ニトログアニジン基

の加水分解 (TZMU、TZU)、③N脱メチル化 (TZNG、TZU、NTG)、④グルタチオンによるチアゾール環塩素の置換 (MTCA) であると考えられた。(参照 2~4)

#### ④排泄

投与後 7 日間に、低用量単回経口投与群において、尿に総投与放射能(TAR)の 92.0~95.8%、糞に 4.4~6.0% TAR、高用量投与群において、尿に 90.6~93.4% TAR、糞に 4.6~8.2% TAR が排泄された。反復投与群では、投与後 14 日間に、尿に 92.3~95.5% TAR、糞に 5.5~10.0% TAR が排泄された。主排泄経路は尿中であつた。

### (2) ラット - 2

SD ラット (一群雌雄各 4 匹若しくは雄 4 匹) に [nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン又は [thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 2.5 mg/kg 体重 (以下、(2)において低用量という) 又は 250 mg/kg 体重 (以下、(2)において高用量という) でそれぞれ単回経口投与若しくは反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 25 mg/kg 体重で単回投与) し、クロチアニジンの動物体内運命試験が実施された。

また、SD ラット (一群雄 6 匹) に [nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィによる動物体内運命試験が実施された。

#### ①吸収

##### a. 血中濃度推移

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン又は [thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを低用量又は高用量で単回経口投与、若しくは反復経口投与後の血漿中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

血漿中放射能濃度は低用量群で経口投与 1.5 時間後に  $C_{max}$  に達し、速やかに吸収されることが示された。反復投与群の  $C_{max}$  は低用量群の約 10 倍であり、投与量とほぼ比例した値であつた。血漿からのクリアランス値 (CL) は低用量群及び反復投与群ともに高く、MRT は短かつたことから、体内からの速やかな消失が示された。高用量群の血漿中濃度は、低用量群及び反復投与群と異なり、投与 1 時間から 32 時間後まで 45.6~79.5  $\mu\text{g/mL}$  の高濃度で推移したが、48 時間後には 1.48  $\mu\text{g/mL}$ 、72 時間後には 0.36  $\mu\text{g/mL}$  まで減少した。(参照 87)

表3 血漿中薬物動態学的パラメータ

パラメータ	[nit- <sup>14</sup> C]クロチアニジン			[thi- <sup>14</sup> C]クロチアニジン
	低用量群		反復投与群	低用量群
	雄	雌	雄	雄
AUC (μg・hr/mL)	10.3	7.28	116	10.2
T <sub>1/2</sub> (α相) (hr)	1.20	1.49	1.89	0.882
T <sub>1/2</sub> (β相) (hr)	54.1	22.6	28.3	37.0
CL (mL/分)	4.05	5.73	3.59	4.08
T <sub>max</sub> (hr)	1.50	1.35	2.70	2.08
C <sub>max</sub> (μg/mL)	1.82	1.29	15.0	1.27
MRT (hr)	9.41	7.71	7.14	13.3
V <sub>ss</sub> (L)	1.42	1.90	0.929	2.25
腎排泄 (%TAR)	89.1	94.6	93.0	89.3

b. 吸収率

排泄試験 [1. (2). ④] より得られた投与後 72 時間の尿中排泄率から、経口投与したクロチアニジンの約 90% が吸収されたと考えられた。(参照 87)

②分布

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 5 mg/kg 体重の用量で経口投与後の定量的全身オートラジオグラフィー、又は [nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン又は [thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを低用量又は高用量で単回経口投与、若しくは反復経口投与 72 時間後の体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

定量的全身オートラジオグラフィーから求めた組織中放射能は、投与 1 時間後ですべての組織に分布し、その濃度は腎臓、肝臓、鼻腔粘膜及び膀胱を除いて血液中濃度以下であった。投与 24 時間後には組織中濃度は著しく低下し、48 及び 72 時間後にはさらに低下した。投与 72 時間後の組織中残留放射能濃度は、投与量、投与方法及び標識位置にかかわらず、肝臓、腎臓で血漿と比較して高く、他の組織は血漿とほぼ同等か低い濃度であった。(参照 87)

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量	性別	1 時間	72 時間
[nit- <sup>14</sup> C]クロチアニジン	5 mg/kg 体重 <sup>#</sup>	雄	膀胱 (6.00)、鼻腔粘膜 (5.64)、腎 (皮質) (4.08)、腎 (全体) (3.72)、肝 (3.42)、血液 (3.0)	鼻腔粘膜 (0.022)、肝 (0.021)、眼 (硝子体) (0.020)、副腎 (0.010)、腎 (皮質) (0.008)、腎 (全体) (0.006)、血液 (0.005)
	2.5 mg/kg 体重 (低用量群)	雄		肝 (0.0313)、腎 (0.0093)、赤血球 (0.0056)、肺 (0.0042)、皮膚 (0.0035)、血漿 (0.003)
		雌		肝 (0.0167)、腎 (0.0070)、赤血球 (0.0044)、肺 (0.0037)、皮膚 (0.0034)、消化管 (0.0031)、血漿 (0.0027)
	250 mg/kg 体重 (高用量群)	雄		肝 (2.88)、腎 (0.864)、赤血球 (0.789)、肺 (0.560)、血漿 (0.361)
	25 mg/kg 体重/日 (反復投与群)	雄		肝 (0.208)、腎 (0.0693)、赤血球 (0.0537)、肺 (0.0400)、カーカス <sup>1</sup> (0.0267)、血漿 (0.0257)
[thi- <sup>14</sup> C]クロチアニジン	2.5 mg/kg 体重 (低用量群)	雄		腎 (0.0380)、肝 (0.0329)、消化管 (0.0234)、赤血球 (0.0119)、皮膚 (0.0104)、肺 (0.0084)、血漿 (0.0079)

<sup>#</sup>: 定量的全身オートラジオグラフィ

### ③代謝

排泄試験 [1. (2). ④] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 5 に示されている。

いずれの投与群もほぼ同様の代謝プロファイルを示し、尿糞合わせた排泄物中の主要成分は親化合物であった。尿中における主要代謝物は TZNG、MNG 及び MTCA であり、糞中では TMG であった。

クロチアニジンのラットにおける主要代謝経路は、酸化的脱メチル化による TZNG の生成、並びにチアゾリルメチル基とニトロイミノ基の炭素-窒素結合の開裂に伴う MNG、NTG 及び CTCA の生成であり、CTCA はさらにグルタチオン抱合を受け MTCA にまで代謝を受けたと考えられた。(参照 87)

<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。

表5 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	親化合物	代謝物
[nit- <sup>14</sup> C] クロチア ニジン	2.5 mg/kg 体重 (低用 量)	雄	尿	54.7	MNG (13.2)、TZNG (11.3)、NTG (3.92)、TZU (0.52)、MG (0.45)
			糞	0.90	TMG (1.44)、TZG (0.36)、TZNG (0.14) TZU (0.12)
		雌	尿	73.5	MNG (7.75)、TZNG (7.01)、NTG (1.42)、TZU (0.49)、MG (0.30)
			糞#	0.53	TMG (0.60)、TZG (0.19)、TZU (0.07)、TZNG (0.06)
	250 mg/kg 体重 (高用 量)	雄	尿#	60.0	TZNG (12.5)、MNG (9.46)、NTG (3.49)、TZU (0.64)、MG (0.30)
	25 mg/kg 体重/日 (反 復投与)	雄	尿	66.5	TZNG (10.2)、MNG (8.78)、NTG (1.92)、TZU (0.67)、MG (0.24)
[thi- <sup>14</sup> C] クロチア ニジン	2.5 mg/kg 体重 (低用 量)	雄	尿	59.8	TZNG (10.4)、MTCA (8.52)、ACT (1.02)、CTCA (0.89)、TZU (0.21)
			糞###	1.51	TMG (2.17)、TZG (0.54)、ACT (0.28)、TZU (0.20)、TZNG (0.18)

# : 投与後 48 時間、### : 投与後 72 時間、その他は投与後 24 時間

#### ④排泄

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン又は[thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを低用量又は高用量で単回経口投与、若しくは反復経口投与後の尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

低用量群及び反復投与群では投与 24 時間以内に、高用量群では 48 時間以内に投与した放射能の大部分が排泄され、投与 72 時間後までに 95.4~99.6%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。体内残留放射能は僅かであつた。尿中排泄には、標識位置及び投与方法による相違は認められなかつたが、雄に比べ雌で若干尿中排泄率が高い傾向が認められた。(参照 87)

表6 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[nit- <sup>14</sup> C]クロチアニジン				[thi- <sup>14</sup> C]クロチアニジン
	2.5 mg/kg 体重 (低用量)		250 mg/kg 体重 (高用 量)	25 mg/kg 体重/日 (反 復投与)	2.5 mg/kg 体重 (低用量)
性別	雄	雌	雄	雄	雄
尿	89.1	94.6	90.5	93.0	89.3
糞	6.27	3.29	8.58	6.60	7.79
カーカス	0.12	0.093	0.172	0.096	0.327



### (3) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 3 又は 5 匹) に[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン を 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、クロチアニジンの動物体内運命試験が実施された。

#### ①吸収

排泄試験 [1. (3). ④] より得られた投与後 7 日間の尿中排泄率から、5 mg/kg 体重の用量でマウスに経口投与したクロチアニジンの吸収率は少なくとも 92.4% であると考えられた。(参照 88)

#### ②分布

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン を単回経口投与し、7 日後に体内分布試験が実施された。

残留放射能濃度は雌雄の肝臓、雄の副腎及び血液、並びに雌の体毛において 0.02 µg/g であり、他の組織では 0.01 µg/g 未満であった。各組織中放射能の投与量に対する割合は <0.01~0.02% TAR であり、残留放射能はごく僅かであった。(参照 88)

#### ③代謝

排泄試験 [1. (3). ④] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿糞中主要代謝物は表 7 に示されている。

尿糞中の主成分は親化合物であった。その他の代謝物として、尿中では TZNG、NTG 及び MNG が、糞中では TZNG、TMG、NTG 及び MNG が認められた。

クロチアニジンのマウスにおける主要代謝経路は、脱メチル化、ニトログアニジン部分とチアゾリルメチル基の炭素-窒素結合の開裂及び脱ニトロ化であった。(参照 88)

表 7 尿糞中主要代謝物 (%TAR)

性別	試料	親化合物	代謝物
雄	尿	36.8	TZNG (29.2)、NTG (11.3)、MNG (8.7)
	糞	1.5	TZNG (1.3)、TMG (1.0)、NTG (0.4)、MNG (0.2)
雌	尿	38.3	TZNG (30.2)、NTG (10.7)、MNG (9.0)
	糞	1.4	TZNG (0.9)、TMG (0.8)、NTG (0.2)、MNG (0.2)

#### ④排泄

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを単回経口投与後 7 日間の尿及び糞を採取し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

雌雄マウスとも排泄は速やかであり、投与後 1 日以内に 94.5~95.3%TAR、投与後 7 日までに 98.7~99.2%が体外に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 7 日までに尿及び糞中にそれぞれ 92.4~93.7%TAR 及び 5.0~6.8%TAR が排泄された。(参照 88)

表 8. 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

経過日数	雄		雌	
	尿	糞	尿	糞
1	88.3	6.2	90.5	4.8
3	91.5	6.7	92.3	5.0
7	92.4	6.8	93.7	5.0

#### (4) ヤギ

Bunte Deutsche Edelziege 系泌乳ヤギ (1 頭) に[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

##### ①吸収

###### a. 血中濃度推移

血漿中放射能濃度は初回投与 4 時間後に  $C_{max}$  (4.31  $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、それ以降単相的に消失した。 $T_{1/2}$  は 5.3 時間、血漿中濃度 - 時間曲線により解析した MRT は 11.1 時間であった。(参照 90)

###### b. 吸収率

排泄試験[1. (4). ④]より得られた尿、乳汁中排泄及び組織中残留量から、ヤギに経口投与したクロチアニジンの吸収率は少なくとも 56.8%であると考えられた。(参照 90)

##### ②分布

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 3 日間反復投与 5 時間後 (初回投与 53 時間後) のと殺時に肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織を摘出し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で比較的高かった。(参照 90)

表 9 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (μg/g)
肝臓	16.5
腎臓	9.29
筋肉全体*	4.34
円回内筋	4.31
脇腹筋	4.54
腰筋	4.26
脂肪全体*	2.12
腎周囲脂肪	2.38
皮下脂肪	2.36
大網脂肪	1.82

\*: 3種の組織の平均値

### ③代謝

分布及び排泄試験 [1. (4). ②及び④] で得られた肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁を試料として、代謝物定量試験が実施された。

組織及び乳汁中代謝物は表 10 に示されている。

親化合物は筋肉、脂肪及び乳汁で主成分として検出されたが、肝臓及び腎臓では検出されなかった。

クロチアニジンのヤギにおける主要代謝経路は、ニトロイミノ基の加水分解、脱メチル化、脱ニトロ化及びニトロ基の還元及びそれに続くピルビン酸抱合化であり、そのほかにニトログアニジン部分とチアゾリルメチル基の炭素-窒素結合の開裂であると考えられた。(参照 90)

表 10 組織及び乳汁中代謝物 (%TRR)

試料	親化合物	代謝物
肝臓		TMG 抱合体 (14.8)、TMG (8.53)、TZU (7.48)、TZG (6.87)、TZNG (4.68)、TZMU (4.09)
腎臓		TZU (14.7)、TZG (12.1)、TZMU (11.3)、ATMG-Pyr (10.4)、TMG (9.54)
筋肉	25.0	TZU (13.0)、TZMU (9.60)、ATMG-Pyr (9.20)、TZG (8.97)、TZNG (5.87)、TMG (4.31)
脂肪	36.6	TZMU (12.6)、TZU (12.2)、ATMG-Pyr (6.76)、TZG (6.45)、TZNG (5.85)、TMG (4.53)
乳汁	51.2	TZNG (14.5)、TZU (10.6)、MNG (7.50)、TZMU (6.47)、TMHG (1.55)、TMG (1.27)

### ④排泄

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを初回及び第 2 回投与後 24 時間、及び第 3 回投与 5 時間後 (と殺時) に尿及び糞を採取した。乳汁は各回投与直前 (午前)、投与約

8 時間後（午後）及びと殺直前に採取した。

尿、糞及び乳汁中への排泄率は表 11 に示されている。

と殺時までには体外（尿糞及び乳汁中）に排泄された放射能は 63.8%TAR であり、主な排泄経路は尿中であった。（参照 90）

表 11 尿、糞及び乳汁中排泄率（%TAR）

初回投与後時間	尿及び洗浄液	糞	乳汁	組織中残留量
8			0.51	
24	20.8	4.19	0.14	
32			0.46	
48	22.3	7.99	0.13	
53	5.74	1.35	0.24	
合計	48.8	13.5	1.48	6.57

## (5) ニワトリ

### ①分布

ニワトリ（白色レグホン：一群雌 6 羽）に[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間反復経口投与し、初回投与 53 時間後にと殺し、主要臓器及び組織を摘出して体内分布試験が実施された。

表 12 に主要臓器及び組織における残留放射能濃度が示されている。

残留放射能濃度は腎臓及び肝臓で比較的高く、脂肪ではごく僅かであった。（参照 91）

表 12 主要臓器及び組織における残留放射能濃度

組織	組織中放射能濃度 (µg/g)
肝臓	5.15
腎臓	7.86
卵巣/卵管中の卵	1.84
脚筋	1.42
胸筋	1.74
皮膚（皮下脂肪を除く）	1.09
皮下脂肪	0.193

注：数値は 6 羽の平均値

### ②代謝

分布及び排泄試験[1. (4). ②及び④]で得られた肝臓、筋肉、脂肪及び鶏卵を試料として、代謝物定量試験が実施された。

組織及び鶏卵中代謝物は表 13 に示されている。（参照 91）

表 13 組織及び鶏卵中代謝物 (%TRR)

試料	親化合物	代謝物
肝臓	3.74	TZNG (46.0)、TZG (22.3)、TZU (2.00)、NTG* (1.61)、TMG (1.42)
筋肉	3.10	ATG-Ac (35.1)、TZNG (7.91)、TZG (5.78)、NTG* (3.09)
脂肪	5.30	ATG-Ac (31.3)、TZNG (23.7)、ATG-Pyr (7.13)
鶏卵	21.2	TZNG (87.5)、NTG* (3.78)、MNG* (1.31)、TZU (1.13)、尿素* (0.11)

\*: HPLC 分析における極性画分を TLC により分析

### ③排泄

ニワトリ (白色レグホン: 一群雌 6 羽) に [nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン を 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間反復経口投与し、初回投与 24、48 時間後及びと殺時の 53 時間後に排泄物を採取した。また、鶏卵をと殺時まで採取するとともに、主要臓器をと殺時に採取した。

排泄物及び鶏卵における放射能回収率は表 14 に示されている。

と殺時まで、排泄物中に排泄された放射能は 94.7% TAR であり、鶏卵中には 0.201% TAR が回収された。と殺時の組織に残留した放射能は 3.12% TAR と僅かであった。(参照 91)

表 14 排泄物及び鶏卵における放射能回収率 (%TAR)

投与後時間	排泄物	鶏卵
0~24	38.2	0.036
24~48	34.8	0.084
48~53	21.7	0.081
計 (0~53)	94.7	0.201

## 2. 植物体内運命試験

### (1) イネ

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン又は [thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを用いて、イネ (品種: 旭 4 号) 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 15 に示されている。

表 15 イネにおける植物体内運命試験設計概要

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

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

試験区 I では、クロチアニジンは半減期 38~39 日の速度で減少し、35 日後クロチアニジンが 51.9~53.4%TAR、主要代謝物として TZNG、TZMU、MNG、TMG、MG、TZU、NTG が検出されたが、いずれも 5%TAR 以下であった。試験区 II では、処理葉、非処理葉、葉鞘、籾殻、玄米にそれぞれ残留放射能を 40~47 mg/kg、0.03 mg/kg、n.d.~0.01 mg/kg、0.05~0.07 mg/kg、0.02 mg/kg 検出した。各部での残留放射能の化学形態は、クロチアニジンが最も多く、それぞれ総残留放射能 (TRR) の 81.3~82.7%、40.0~49.1%TRR、41.1~42.8%TRR、38.3~47.1%TRR、10.8~11.0%TRR が検出された。処理葉、非処理葉、葉鞘、籾殻から主要代謝物として TZMU が 3.5~4.0%TRR、16.1~16.2%TRR、10.5~13.3%TRR、9.2~12.1%TRR 検出された。玄米からは MG が 12.4%TRR 検出された。試験区 III では、玄米中の残留放射能の化学形態はクロチアニジン (12.7~15.5%TRR)、TZMU (6.3~13.3%TRR)、MG (7.1%TRR) であった。

その他の部位で検出された残留放射能は、籾殻では 0.07~0.17 mg/kg、検出された化合物は、クロチアニジン (26.8~39.6%TRR)、TZMU (14.4~17.1%TRR)、葉では 0.72~0.95 mg/kg、検出された化合物はクロチアニジン (10.0~16.3%TRR)、TZMU (15.3~15.7%TRR)、TMG (13.1~13.3%TRR)、MG (11.2%TRR)、葉鞘では 0.04~0.07 mg/kg、検出された化合物はクロチアニジン (19.5~22.5%TRR)、TZMU (14.4~16.9%TRR) であった。（参照 5）

## (2) トマト

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジン又は[thi-<sup>14</sup>C]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 16 に示されている。

表 16 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 µg	10 µg	7.9 mg/株	15 mg/株
標識体	[nit- <sup>14</sup> C]クロチアニジン、 [thi- <sup>14</sup> C]クロチアニジン		[nit- <sup>14</sup> C]クロチアニジン	
検体採取日	処理 7、14、21、28 日後		採取前 17、3 日 の 2 回処理	処理 97 日後
試料	葉	果実	果実	果実

試験区 I において、処理 28 日後には 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 28 日後に 97.8~98.6% TAR が果実表面に残存し、果実部内への移行量は 6.8~8.7% TAR と僅かであった。試験区 III において、収穫時に 96.8% TRR が果実表面に残存し、果実部内への移行量は 3.2% TRR であった。試験区 IV において、処理 97 日後の果実部内には 0.014 mg/kg (0.3% TAR) が移行した。試験区 I または II において、クロチアニジンの半減期はそれぞれ 132、158 日であった。処理 28 日後、クロチアニジンはそれぞれ 86.8、90.0% TAR であり、主要代謝物は、TZMU で 1.2~3.5% 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)が果実表面に残存し、果実内部への移行量は 3.2% TAR と僅かであった。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)存在し、代謝物としては MNG 及び TZNG が、それぞれ 0.002 mg/kg(17.7% TRR)、0.001 mg/kg(8.4% TRR)残存した。(参照 6)

## (3) 茶

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンまたは[thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを用いて水溶剤を調製し、クロチアニジンの茶における植物体内運命試験が実施された。茶(品種:やぶきた)の葉部に、処理葉部移行試験では 3.5 µg/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 µg/葉を塗布し([nit-<sup>14</sup>C]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。

茶の葉部での、クロチアニジンの半減期は140日以上であった。放射能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2.4% TAR 以下(0.33 mg/kg)であった。(参照7)

#### (4) りんご

りんご(品種: James Grieve)の木に[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを8.3 mg a.i./木の処理量にて収穫99日前(生理落果期)及び収穫2週間前(85日間隔で2回)散布し、最終散布14日後の成熟時に果実及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉における残留放射能濃度はそれぞれ0.076及び6.45 mg/kgであり、表面洗浄液及び抽出液にそれぞれ33.3~70.1% TRR、24.3~63.1% TRR 認められた。

果実及び葉における主要残留物は親化合物であり、それぞれ61.5% TRR (0.046 mg/kg) 及び54.5% TRR (3.51 mg/kg) であった。果実中の主要代謝物はTZMU (10.6% TRR、0.009 mg/kg) であり、微量代謝物としてTZNG、THMN 及びそのグルコース抱合体が同定された。葉においてはTZMU、THMN のグルコース抱合体及びTMG等8種の代謝物が同定されたが、その生成量は7.2% TRR 以下であった。(参照92、93)

#### (5) てんさい

てんさい(品種: Madison)の種子に[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを190 g a.i./haの処理量で混和し、処理48日及び55日後(6~8葉期)並びに処理144日後に根部及び葉部を採取して植物体内運命試験が実施された。

根部における残留放射能濃度は、処理48日及び144日後にそれぞれ0.860 mg/kg 及び0.034 mg/kg であった。大部分の放射能(86.9~98.4% TRR)は抽出画分に存在し、抽出残渣中の残留放射能は処理144日後に13.1% TRR であった。葉における残留放射能濃度は処理48日及び144日後にそれぞれ1.75 mg/kg 及び0.886 mg/kg で、大部分(93.3~98.9% TRR)が抽出画分に存在した。

根における主な残留物は親化合物であり、処理48、55及び144日後にそれぞれ50.0、67.9及び24.4% TRR (0.008~0.430 mg/kg) であった。処理144日後には代謝物としてTZNG、MG、TMG、MNG 及びTZMU が同定されたが、いずれも9.8% TRR (0.003 mg/kg) 以下であった。葉において親化合物は処理48及び55日後にそれぞれ49.3及び60.5% TRR (0.316~0.863 mg/kg) であったが、処理144日後には4.3% TRR (0.038 mg/kg) まで減少した。処理144日後の主要代謝物はMG (28.6% TRR) 及びTMG (27.0% TRR) であり、その他5種の微量代謝物が同定された。(参照94)



## (6) とうもろこし

とうもろこし (品種: Facet) 種子に[ $\text{nit-}^{14}\text{C}$ ]クロチアニジン又は[ $\text{thi-}^{14}\text{C}$ ]クロチアニジンをそれぞれ 1.06 mg a.i./種子及び 2.52 mg a.i./種子で添加し、処理 60 日後 ([ $\text{nit-}^{14}\text{C}$ ]処理区) 又は処理 63 日後 ([ $\text{thi-}^{14}\text{C}$ ]処理区) に青刈り試料を採取し、処理 145 日後 ([ $\text{nit-}^{14}\text{C}$ ]処理区) 又は処理 160 日後 ([ $\text{thi-}^{14}\text{C}$ ]処理区) に茎葉部及び穀粒を採取して植物体内運命試験が実施された。

青刈り試料、茎葉部及び穀粒における残留放射能濃度は、それぞれ 0.130~0.89 mg/kg、0.170~3.06 mg/kg 及び 0.006~0.063 mg/kg であった。大部分の放射能は抽出画分に存在し、抽出残渣中の放射能量は 3.2~11.9%TRR であった。

青刈り試料、茎葉部及び穀粒における主要残留物は親化合物であり、それぞれ 42.9~64.5%TRR (0.056~0.57 mg/kg)、20.1~39.5%TRR (0.034~1.21 mg/kg) 及び 14.4~58.5%TRR (0.001~0.037 mg/kg) であった。10%TRR 以上検出された代謝物は、MG (茎葉部: 14.8%TRR (0.025 mg/kg)、穀粒: 21.7%TRR (0.001 mg/kg)) のみであり、そのほか TMG、TZMU、MNG 等 7 種の微量代謝物が同定された。(参照 95、96)

作物における主要代謝経路は、メチルニトログアニジン部分の脱ニトロ化及び脱メチル化、ニトロイミノ基の加水分解並びにニトログアニジノ基とチアゾリルメチル部分の炭素-窒素結合の開裂であると考えられた。

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 湛水土壌中運命試験

[ $\text{nit-}^{14}\text{C}$ ]クロチアニジンまたは[ $\text{thi-}^{14}\text{C}$ ]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 (茨城)、砂埴土 (香川)、軽埴土 (茨城)]に混和後、25°C、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中運命試験が実施された。

クロチアニジンの推定半減期は、重埴土、砂埴土及び軽埴土で、好氣的条件下においてそれぞれ約 50 日、約 70 日及び約 60 日であった。嫌氣的条件下では、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、代謝物は認められなかった。(参照 8)

### (2) 畑地土壌中運命試験

[ $\text{nit-}^{14}\text{C}$ ]クロチアニジンまたは[ $\text{thi-}^{14}\text{C}$ ]クロチアニジンを、それぞれ乾土あたり 0.5 mg/kg の用量で 3 種の土壌[重埴土 (茨城)、砂埴土 (香川)、軽埴土 (茨

城) ]に混和後、25℃、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壤中運命試験が実施された。

クロチアニジンの推定半減期は、重埴土、砂壤土及び軽埴土で、好氣的条件下においてそれぞれ約 190 日、約 210 日及び約 200 日であった。嫌氣的条件下では、約 220 日であった。好氣的及び嫌氣的条件下のいずれの土壤でも主要分解物は 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、嫌氣的条件下で 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 8)

### (3) 土壤表面光分解試験

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを 0.6 µg/cm<sup>2</sup> の用量で処理した軽埴土 (茨城) の薄層 (0.5 mm) に、14 日間キセノン光 (光強度: 40 W/m<sup>2</sup>、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実施された。

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。対照処理区 (遮光下) ではクロチアニジンは 85% TAR であった。(参照 9)

### (4) 土壤吸着試験

[nit-<sup>14</sup>C]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 (茨城)、砂壤土 (香川)、軽埴土 (茨城)、軽埴土 (宮崎)] を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 1.12~14.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 90.0~250 であった。(参照 10)

### (5) 土壤カラムリーチング試験

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを用いた土壤移行試験が、3 種類の国内土壤 [重埴土 (茨城)、砂壤土 (香川)、軽埴土 (茨城)] 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-<sup>14</sup>C]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、カラムリーチング試験を行った。

最も吸着の弱かった砂壤土におけるカラム流出液の放射エネルギーは、7.4% TAR (混和直後) 及び 2.5% TAR (30 日間熟成) であり、その他は 0.1% TAR 以下であった。熟成土壤においては、処理土壤を含む深さ 6 cm までの画分に、重埴土及び軽埴土では 85.1~94.1% TAR が、砂壤土においても 50% TAR 以上の放射エネルギーが認められた。(参照 10)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンまたは[thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを pH4.0 (クエン酸緩衝液)、pH5.0 (クエン酸緩衝液)、pH7.0 (クエン酸緩衝液)、pH9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液、蒸留水及び河川水 (採取地: 茨城、pH7.8) に濃度が 1 mg/L となるよう溶解させ、25°C で 1 年間または 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実施された。

クロチアニジンの推定半減期は、25°C 条件下では pH9.0 緩衝液で 1.5 年、河川水中で 9 年、50°C 条件下では pH9.0 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。(参照 11)

##### (2) 水中光分解試験

[nit-<sup>14</sup>C]クロチアニジンまたは[thi-<sup>14</sup>C]クロチアニジンを蒸留水、自然水 (3 種類) に濃度が 1 mg/L となるよう溶解させ、25°C でキセノン光 (18 W/m<sup>2</sup> (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実施された。

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 CO<sub>2</sub> であった。(参照 12)

#### 5. 土壌残留試験

火山灰・壤土 (茨城)、沖積・砂質埴土 (高知)、火山灰・軽埴土 (茨城)、壤質砂土 (宮崎) 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) が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 13~18)

表 17 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 (灌水状態)	火山灰・壤土	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・壤土	487.5 <sup>G</sup>	8日	11日
	沖積・砂質埴土	g ai/ha	4日	7日
	火山灰・埴土	850 <sup>G</sup> 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 <sup>G</sup> +480 <sup>SP</sup>	27日	26日
	壤質砂土	g ai/ha	65日	65日

注) ・分解物：水田(湛水)状態ではTZMU、TMG、MAI、畑地状態ではMNG  
 ・G：粒剤、SP：水溶剤

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、野菜、果実、豆類及び茶を用いて、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た。15種類の作物についてはTZNG、TZMU、MNG、TMGについても分析対象化合物とした。また、クロチアニジンを分析対象とした、チアメトキサムの作物残留試験が実施された。その結果は別紙3に示されている。クロチアニジンの最大残留値は、最終散布7日後に収穫した茶(荒茶)の38.0 mg/kgであったが、散布14日後、21日後にはそれぞれ7.93 mg/kg、3.28 mg/kgと減衰した。TZNG、TZMU、MNG、TMGの最高値は、すべて茶であり、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42日後のぶどうでTZNG(0.105 mg/kg)、MNG(0.113 mg/kg)が検出された。茶及びぶどう以外の作物での代謝物の残留値はすべて0.1 mg/kg未満であった。(参照19~20、64、97)

### (2) 畜産物残留試験(搾乳牛)

ホルスタイン種泌乳牛(一群3頭)にクロチアニジンを0、0.28、0.84及び2.80 mg/kg飼料となるように28日間カプセル経口投与して、クロチアニジンを実験対象とした畜産物残留試験が実施された。

全投与群の動物から毎日2回搾乳された乳汁並びに0.84及び2.80 mg/kg飼料/日投与群の動物を最終投与後24時間以内にと殺して採取された筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓について、分析が行われた。

乳汁以外の試料では、クロチアニジン含量は検出限界(0.005µg/g)未満であった。乳汁中クロチアニジン含量は、表18に示されている。

表18 乳汁中クロチアニジン含量(µg/g)

投与量 (mg/kg 飼料/日)	クロチアニジン
0.28	<0.0005~<0.002
0.84	<0.0005~0.004
2.80	<0.0005~0.012

また、ホルスタイン種泌乳牛（一群3頭）にクロチアニジン（0、0.28、0.84及び2.80 mg/kg 飼料となるよう28日間カプセル経口投与して、代謝物TZG、TZU及びATMG-Pyrを分析対象とした分析が行われた。

すべての試料において、TZG及びATMG-Pyrは検出限界（組織：0.005 µg/g、乳汁：0.002 µg/g）未満であった。TZUは2.80 mg/kg 飼料/日投与群の乳汁で検出限界未満～定量限界（0.01 µg/g）未満であったほかは、すべて検出限界以下であった。（参照89）

### （3）乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（2頭）を用い、クロチアニジン（14 mg/頭/日）を7日間連続カプセル経口投与し、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21）

### （4）推定摂取量

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食品中より摂取される推定摂取量が表19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、クロチアニジンが最大の残留を示す使用条件で、クロチアニジン及びチアメトキサムがすべ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19 食品中より摂取されるクロチアニジンの推定摂取量

	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 (µg/人/日)	834	433	746	953

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表20に示されている。（参照22）

表20 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量	無作用量	作用量	結果の概要
			mg/kg 体重	mg/kg 体重	mg/kg 体重	
中枢神経	一般状態	ICR マウス	雄 3 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	ICR マウス	雄 8	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)	ICR マウス	雄 10	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)	ICR マウス	雄 10	0, 25, 75, 225	225	>225	作用なし
	体温 (直腸温)	SD ラット	雄 6	0, 30, 100, 300, 1,000, 3,000	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	SD ラット	雄 4	0, 100, 300, 1,000, 3,000	300 (血圧)、 100 (心拍数)	1,000 (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	Hartley 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>-6</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・活性炭素末移行率	ICR マウス	雄 8	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	ICR マウス	雄 8	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	SD ラット	雄 6	0, 300, 1,000、 3,000	3,000	>3,000	作用なし

・いずれの試験においてもクロチアニジン原体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁した検体を強制経口投与した

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

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。

各試験の結果は表21に示されている。(参照23~26)

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	体重増加抑制、眼瞼閉鎖、自発運動の低下、 振戦、衰弱、脱毛 雄5,000 mg/kg 体重、雌2,965 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス (雌雄各 5 匹)	389	465	自発運動低下、眼瞼閉鎖 雌雄とも 380 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	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)		体重低下、運動失調、半閉眼、曲背位、嗜眠 死亡例なし
		>6.14	>6:14	

クロチアニジンの代謝物について、SD ラット及び NMRI マウス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 22 に示されている。なお、TZNG、TMG 及び MAI の雄に關しても例数は少ないが、雌とほぼ同様の LD<sub>50</sub> 値を示唆する結果が得られた。(参照 27~31、83、85)

表 22 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
TZNG	SD ラット (雌 5 匹)	/	1,480	体重低下、嗜眠、眼瞼閉鎖 剖検で肺の暗赤色化、蒼白化、拡張 1,350 mg/kg 体重以上で死亡例
TZMU	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,420	1,280	嗜眠、眼瞼閉鎖 剖検で肺の拡張及び暗色化、胃粘膜の黄色化、盲腸の埋伏、肝臓の蒼白化及び線紋 雌雄とも 1,152 mg/kg 体重以上で死亡例
TMG	SD ラット (雌 5 匹)	/	567	嗜眠、眼瞼閉鎖 剖検で肺及び肝臓の暗色化、肺及び空腸の拡張、腎の斑紋 650 mg/kg 体重以上で死亡例
MG	SD ラット (雌雄各 5 匹)	550	446	鼻部の汚れ、流涎、弓背位、円背位 剖検で肺の暗赤色化及び肺張、胃の拡張及び蒼白化、小腸の肥大、腎盂拡張 雄 530 mg/kg 体重以上、雌 435 mg/kg 体重以上で死亡例

MAI	NMRI マウス (雌 5 匹)		758	体重低下、眼瞼閉鎖、嗜眠 剖検で肺の暗赤色化及び肺拡張、胃の異常内容物、 小腸表面の緑色化 650mg/kg 体重以上で死亡例
ATMG-Pyr	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
ATG-Ac	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	立毛、頻呼吸 (雌) 死亡例なし

斜線：試験実施せず

### (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 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 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。

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。

本試験において、全投与群の雄及び 200mg/kg 体重以上投与群の雌において、自発運動減少が認められたので、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た。(参照 32)

### (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 及び 60 mg/kg 体重、溶媒：0.4%Tween80 添加 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。

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。

本試験において、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た。(参照 33)

## 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、皮膚に対して刺激性は認められなかった。(参照 34~35)

Hertlay 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 36)



## 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 及び 3,000 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 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.0	27.9	202
	雌	10.9	34.0	254

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：27.9 mg/kg 体重/日、雌：34.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 37～38）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ <i>N</i>-Demeth 増加、<i>O</i>-Demeth 増加、 PROD 増加、EROD 増加、</li> <li>・ 脾色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (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、1,500 及び 2,250 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		325 ppm	650 ppm	1,500 ppm	2,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	19.3	40.9	58.2
	雌	9.6	21.2	42.1	61.8

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で消瘦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 650 ppm（雄：19.3 mg/kg 体重/日、雌：21.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Ht、WBC、Lym、分葉好中球数減少</li> <li>・ALT 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC、Lym 減少</li> <li>・TP 減少</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦、</li> <li>・Alb、ALT 減少</li> </ul>
650 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (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、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 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 27 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		150 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量	雄	9.2	60.0	177
(mg/kg 体重/日)	雌	10.6	71.0	200

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、本試験での無毒性量は、雌雄で 1,000 ppm（雄 60.0 mg/kg 体重/日、雌：71.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 40）

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・脳比重量<sup>2</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・脳比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 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 4 匹）を用いた混餌（原体：0、325、650、1,500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup>体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		325 ppm	650 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	16.6	36.3	46.4
	雌	8.5	15.0	40.1	52.9

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

2,000 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ため、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的変化が観察されなかったため、投与に関連した毒性影響とは考えなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で耳局部紅斑等が認められたため、無毒性量は雄で 1,500 ppm (36.3 mg/kg 体重/日)、雌で 650 ppm (15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 30 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・耳局部的紅斑、体重減少</li> <li>・Ht、WBC、Lym、分葉好中球数減少</li> <li>・ALT 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・RBC、Hb、Ht、WBC、Neu 減少</li> </ul>
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	・耳局部的紅斑
650 ppm 以下		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 80 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 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。

表 31 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		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.1	27.4	82.0	157
	雌	9.7	32.5	97.8	193

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

表 32 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>リン増加</li> <li>腺胃浮腫、出血</li> <li>肝臓好酸性細胞巣増加</li> <li>腎盂鉍質沈着、腎盂移行上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腺胃浮腫、びらん</li> <li>肝臓好酸性細胞巣増加</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul>
500ppm 以上	500ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>卵巣間質腺過形成</li> </ul>
150ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性所見なし</li> </ul>

甲状腺において認められた腫瘍性病変及び発生頻度は、表 33 に示されている。1,500 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。しかし、用量相関性が認められず、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ため、検体投与に起因したものとは考えなかった。

表 33 甲状腺において認められた腫瘍性病変及び発生頻度

性別	雄					雌				
	0	150	500	1,500	3,000	0	150	500	1,500	3,000
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

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の雌で卵巣間質腺過形成が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (27.4mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (9.7 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)

### (3) 18 か月間発がん性試験(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、1,250 及び 2,000/1,800<sup>3</sup> ppm:平均検体摂取量は表 34 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

<sup>3</sup> 試験開始時は 1,250 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 2,000 ppm、投与 11 週より 2,500 ppm、投与 35 週より雄 2,000 ppm、雌 1,800 ppm と変更した。検体摂取量は雄で 2,000、雌で 1,800 ppm の飼料投与時の値を用いて計算した。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,250 ppm	2,000/1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.5	47.2	171	252
	雌	17.0	65.1	216	281

各投与群で認められた主な所見は表 35 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 350 ppm (雄:47.2 mg/kg 体重/日、雌:65.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 43)

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000/1,800ppm	・摂餌量減少	・摂餌量減少 ・卵巣比重量増加
1,250ppm 以上	・体重増加抑制、異常発声 ・腎比重量減少、肝細胞肥大	・体重増加抑制、異常発声
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 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、150、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			150 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.8	31.2	163
		雌	11.5	36.8	189
	F <sub>1</sub> 世代	雄	10.7	34.3	196
		雌	12.2	39.0	237

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

最高用量の 2,500 ppm 群でのみ、精子前進性低下が認められたが、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。児動物で認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。

本試験において、親動物では、P世代において雌の500 ppm以上投与群で体重増加抑制が、児動物では、F<sub>1</sub>世代において雌雄の500 ppm以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、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) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 44)

表 37 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳、胸腺比重量増加</li> <li>・腎、脾絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腎、脾絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎、脳、精巣、精巣上体、胸腺比重量増加</li> <li>・腎、脾、前立腺、精囊絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎、脳、肝、胸腺比重量増加</li> <li>・脾絶対重量減少</li> </ul>
	500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	500 ppm 以下毒性所見なし	500 ppm 以下毒性所見なし
	150 ppm		毒性所見なし		
児動物	2,500 ppm	・脳比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・膈開口遅延</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・脾比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・脾比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・脾比重量減少</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・包皮分離遅延</li> </ul>	・体重増加抑制	500 ppm 以下毒性所見なし	500 ppm 以下毒性所見なし
	150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		

### (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 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液)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/日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た。催奇形性は認められなかった。(参照 45)

### (3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW 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 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 100 mg/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/日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ので、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た。催奇形性は認められなかった。(参照 46)

#### (4) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群 25 匹) の妊娠 0 日～分娩後 22 日 (56 日間) の母動物に、混餌 (原体: 0、150、500 及び 1,750 ppm: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。

表 38 発達神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		150 ppm	500 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間中	12.9	42.9	142
	哺育期間中	27.3	90.0	299

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

1750ppm 群の雌の形態計測において、生後 12 日で海馬歯状回及び小脳の厚みの軽度な増加、小脳顆粒層の厚みの低下が観察されたが、生後 83-87 日の検査では、同様の変化は認められず、海馬歯状回及び尾状核皮殻の厚みが軽度に減少した。これらの変化は軽度で連続性がなく、対応する病理組織学的変化も認められないことから、毒性学的に意義のある変動ではないと考えられた。

本試験において、1,750 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物で 500 ppm (妊娠中: 42.9 mg/kg 体重/日、哺育中: 90.0 mg/kg 体重/日)、児動物では 150 ppm (妊娠中: 12.9 mg/kg 体重/日、哺育中: 27.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 80)

表 39 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物		
		哺育中	離乳後	
			雄	雌
1,750 ppm	・体重増加抑制（妊娠 0～3 日、哺育 4～7 日） ・摂餌量低下（妊娠期間、哺育期間）	・体重増加抑制	・死亡例（2 例）（生後 26、27 日） ・摂餌量減少（51-58、65-72 日齢） ・運動回数、運動時間減少（生後 22 日、62 日）	・死亡例（3 例）（生後 25、26、26 日） ・自発運動量減少（生後 22 日、62 日） ・体重増加抑制 ・聴覚性驚愕反応低下（生後 23 日）
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし		500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし
150 ppm		毒性所見なし		

### 1.3. 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。試験結果は細菌を用いた復帰突然変異試験並びに CHL 細胞及び V79 細胞を用いた染色体異常試験以外は、すべて陰性であった（表 40）。細菌を用いた復帰突然変異試験で弱い陽性が認められ、CHL 細胞及び V79 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、マウスを用いた小核試験の結果が陰性であった点、及びラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においても陰性であった点を考慮し、総合的に判断すれば、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た。（参照 47～51、73～79、84、86）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	50～5,000 µg/7 <sup>h</sup> レット (+/-S9)	陰性 (-S9) 弱い陽性 (+S9)