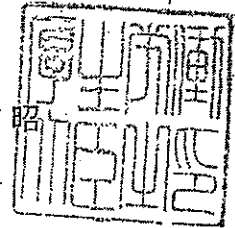


厚生労働省発食安0723第2号
平成22年7月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

クロルエトキシホス

平成22年8月18日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年7月23日付け厚生労働省発食安07-23第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくクロルエトキシホスに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

クロロエトキシホス

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：クロロエトキシホス [Chlorethoxyfos (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

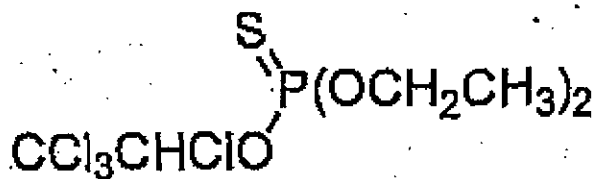
有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ活性阻害作用により、殺虫作用を示すと考えられている。

(3) 化学名：

O,O-diethyl(*RS*)-*O*-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)phosphorothioate (IUPAC)

O,O-diethyl-*O*-(1,2,2,2-tetrachloroethyl)phosphorothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



| | |
|------|--|
| 分子式 | C ₆ H ₁₁ Cl ₄ O ₃ PS |
| 分子量 | 336.0 |
| 水溶解度 | 2.1mg/L (25℃) |
| 分配係数 | log ₁₀ Pow = 4.59 |

(米国評価書より)

2. 適用作物及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
米国での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

【海外での使用方法（米国）】

(1) 5%クロロエトキシホス粒剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用方法 | 使用時期 | 本剤の最大使用量 |
|--------|---|------|------|----------------|
| とうもろこし | corn rootworms wireworms cutworms seed corn maggots white grubs symphylans | 土壌処理 | は種時 | 0.1625 lb ai/A |

(2) 2.5%クロロエトキシホス粒剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用方法 | 使用時期 | 本剤の最大使用量 |
|--------|---|------|------|----------------|
| とうもろこし | corn rootworms wireworms cutworms seed corn maggots white grubs symphylans | 土壌処理 | は種時 | 0.1625 lb ai/A |

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロロエトキシホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.063 mg/kg 体重/day
 （動物種） イヌ
 （投与方法） 混餌
 （試験の種類） 慢性毒性試験
 （期間） 1年間

安全係数：100

ADI : 0.00063 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国では基準値がとうもろこし等に設定されていたが、現在は削除されている。

5. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

ポジティブリスト制度導入時に暫定基準を設定した際の参照国である米国において、基準値が削除されたことから、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。（本剤については、すべての食品の区分に対して、いわゆる一律基準が適用されることになる。）

本剤については平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

| 農産物名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 作物残留試験成績等 ppm |
|---------------------|-----------------|------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| とうもろこし | | | | | | |
| 小豆類 | | | | | | |
| その他の野菜 | | | | | | |
| その他のスパイス その他のハーブ | | | | | | |

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成20年 3月11日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成21年 1月 8日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年 7月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年 7月30日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鱒淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申（案）

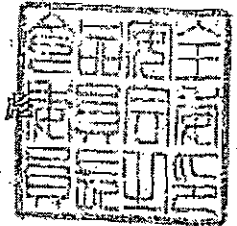
クロルエトキシホスについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府 食 第 12 号
平成 21 年 1 月 8 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロルエトキシホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クロルエトキシホスの一日摂取許容量を 0.00063 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

クロルエトキシホス

2009年1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 | 3 |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 3 |
| ○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. 安全性に係る試験の概要 | 7 |
| 1. 動物体内運命試験 | 7 |
| (1) 動物体内運命試験 (ラット) | 7 |
| (2) 畜産動物 (ヤギ) における動物体内運命試験 | 7 |
| 2. 植物体内運命試験 | 8 |
| 3. 土壌中運命試験 | 8 |
| (1) 土壌中運命試験 | 8 |
| (2) 土壌吸着試験 | 9 |
| 4. 水中運命試験 | 9 |
| (1) 加水分解試験 | 9 |
| (2) 水中光分解試験 | 9 |
| 5. 土壌残留試験 | 9 |
| 6. 作物残留試験 | 9 |
| 7. 一般薬理試験 | 9 |
| 8. 急性毒性試験 | 9 |
| (1) 急性毒性試験 | 9 |
| (2) 急性神経毒性試験 | 10 |
| (3) 急性遅発性神経毒性試験 | 10 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 10 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 10 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ① | 10 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ② | 11 |

| | |
|------------------------------------|----|
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考データ> | 11 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 11 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 12 |
| (1) 6カ月間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ> | 12 |
| (2) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 12 |
| (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 12 |
| (4) 18カ月間発がん性試験(マウス) | 13 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験 | 13 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 13 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 13 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 14 |
| 1 3. 遺伝毒性試験 | 14 |
| III. 食品健康影響評価 | 15 |
| ▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称 | 18 |
| ▪ 別紙2: 検査値等略称 | 19 |
| ▪ 参照 | 20 |

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2008年 3月 11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 0311003 号)、関係書類の
接受 (参照 2~10)
2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 11)
2008年 7月 9日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第一部会 (参照 12)
2008年 10月 15日 第 44 回農薬専門調査会幹事会 (参照 13)
2008年 11月 20日 第 263 回食品安全委員会 (報告)
2008年 11月 20日 より 12月 19日 国民からの御意見・情報の募集
2009年 1月 6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
2009年 1月 8日 第 268 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>

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

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

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手文至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

要 約

有機リン系殺虫剤である「クロルエトキシホス」(CAS No.54593-83-8)について、各種資料(米国等)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(ラット及びヤギ)、植物体内運命(とうもろこし)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、クロルエトキシホス投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。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。

食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験で得られた無毒性量 0.063 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00063 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：クロルエトキシホス

英名：chlorethoxyfos (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O,O-ジエチル(RS)-O-(1,2,2,2-テトラクロロエチル)ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl (RS)-O-(1,2,2,2-tetrachloroethyl) phosphorothioate

CAS (No.54593-83-8)

和名：O,O-ジエチル-O-(1,2,2,2-テトラクロロエチル)ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl-O-(1,2,2,2-tetrachloroethyl) phosphorothioate

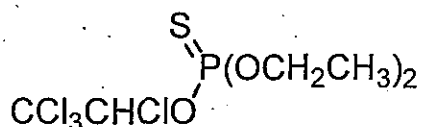
4. 分子式

$C_6H_{11}Cl_4O_3PS$

5. 分子量

336.0

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルエトキシホスはデュポン社によって開発された土壌処理型有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用により、殺虫作用を示す。

米国等でとうもろこしを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（1994、1995、1997、1999及び2006年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～9）

各種運命試験（II.1～4）は、クロロエトキシホスのトリクロロメチル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-クロロエトキシホス）を用いて実施された。放射性同位体、標識位置が不明のものは、その旨を示した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はクロロエトキシホスに換算した。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) 動物体内運命試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄）に、放射能標識（放射性同位体、標識位置不明）したクロロエトキシホス1～1.5 mg/kg体重を単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後7日間に総投与放射能（TAR）の95%以上が排泄された。尿中排泄が60～66%TAR、糞中排泄が13～26%TARであり、また、呼気中に11%TAR、カーカス及び組織に5～6%TARの放射能が存在した。

代謝物として、A（TCA）、B、C及びCのグルクロン酸抱合体が尿及び糞中に検出された。このうちCのグルクロン酸抱合体は、尿中の主要代謝物であった。未変化の親化合物は、雌では糞中の主要成分であったが、雄の糞中には検出されなかった。

ラットにおける主要代謝経路は、最初にリン酸チオエステルの加水分解によりテトラクロロエトキシ基が脱離し、次いで生成された代謝物Cが抱合化を受けるものと考えられた。（参照2、3、5）

(2) 畜産動物（ヤギ）における動物体内運命試験

泌乳期ヤギ（一群1頭、品種不明）に¹⁴C-クロロエトキシホスを0.5 ppmで5日間、または10 ppmで3日間混餌投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

試験終了時までには、尿中及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ19.2～21.7%TAR及び10.7～13.2%TARであった。乳汁中の放射能濃度は、0.5 ppm投与では0.054 µg/g（6.7%TAR）、10 ppm投与では0.81 µg/g（5.5%TAR）であった。10 ppm投与では、呼気中のCO₂として15%TARが排泄された。組織中放射能は肝臓に最も多く（3.9～5.7%TAR）、次いで筋肉（2.6～3.6%TAR）であった。腎臓及び脂肪中の放射能は0.3%TAR以下であった。

乳汁、尿、糞及び組織中に、親化合物はほとんど検出されなかった。尿中の主要成分はグリシン、セリン、安息香酸及びフェニル酢酸のグリシン抱合体であつ

た。これらは最終的にタンパク質等の生体成分に取り込まれ、長時間かかって動物体内から排泄されるものと考えられた。乳汁中の主要成分はラクトースであり、総残留放射能 (TRR) の46%存在した。糞中にはごくわずかの代謝物Aが存在した。

クロロエトキシホスは、ヤギ体内ではラット体内よりも広範に代謝されるものと考えられた。(参照5)

2. 植物体内運命試験

とうもろこし (品種不明) に ^{14}C -クロロエトキシホスを 2,690 g ai/ha (通常施用量の 10 倍) で処理し、処理 30、60、119 (登熟期の前期) 及び 151 日後 (収穫期) に試料を採取し、とうもろこしにおける植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物濃度は表 1 に示されている。

表 1 とうもろこし試料中放射能濃度及び代謝物濃度

| 処理後日数 | 分析部位 | 総残留放射能濃度 (mg/kg) | 代謝物 A (%TRR)** | グルコース (%TRR)** | シュウ酸 (%TRR)** |
|-----------------|------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 処理 30 日後 | 茎葉部 | 0.71 | 84 | — | — |
| 60 日後 | 茎葉部 | 1.6 | 78.7 | — | — |
| 119 日後 | 穀粒 | 0.33 | 14.2 | 74 | — |
| | 茎葉部* | 1.08 | 51.6 | 3.3 | 17.8 |
| 151 日後 (収穫期) | 穀粒 | 0.32 | 4.5 | 73.4 | — |
| | 茎葉部* | 0.65 | 19.9 | 12.4 | 12.4 |

注) — : 分析せず、または検出されず

* : 処理 119 日及び 151 日後の茎葉部は、植物体の地上部から穀粒を除いたもの

** : それぞれの試料中総残留放射能 (TRR) を 100% としたときの値

茎葉部及び穀粒で親化合物及びそのオキシソン体は検出されず、主要代謝物は A、グルコース及びシュウ酸であった。茎葉部では代謝物 A、穀粒ではグルコースが主要成分であった。代謝物 A、グルコース、シュウ酸以外に未同定の成分が 5~15 種類存在したが、5%TRR を超えるものはなかった。また、コーン油では放射能は検出されなかった。

クロロエトキシホスのとうもろこしにおける主要代謝経路は、①土壤中での加水分解による A の生成、②A が植物体に取り込まれ、脱ハロゲン化によるシュウ酸の生成、③シュウ酸の酵素的脱炭酸による CO_2 の生成と考えられた。さらに、 CO_2 は再び植物体に取り込まれてデンプンあるいはグルコースの一部になると考えられた。(参照 5)

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験

クロロエトキシホスの好氣的土壤中運命試験が実施された。推定半減期は 7~

23 日と算出された。また、圃場における土壌残留試験の結果、推定半減期は 2～8 日と算出された。

分解物の生成パターンは土壌の pH に依存し、中性～アルカリ性では分解物 B、酸性～中性では分解物 D が生成した。分解物 D はさらに酸化され、分解物 A が生成する場合もあった。(参照 7)

25℃で実施された土壌中運命試験では、推定半減期は 7 日(砂壤土)、20 日(壤土)と算出された。圃場における推定半減期は 2～3 日と算出された。(参照 9)

(2) 土壌吸着試験

クロロエトキシホスの土壌吸着試験が実施され、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 40～200 であった。4 種類の土壌を用いて実施された土壌吸着試験において得られた、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} の中央値は 4,080 であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

クロロエトキシホスを pH 5 及び 7 の緩衝液(組成不明)に添加(濃度不明)し、加水分解試験が実施された。

クロロエトキシホスの pH 5 及び 7 での推定半減期は、それぞれ 72 及び 59 日と算出された。(参照 7)

(2) 水中光分解試験

クロロエトキシホスの水中光分解試験が実施された結果、クロロエトキシホスは水中で光分解に対し安定であった(試験の詳細不明)。(参照 7)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロロエトキシホスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2)

表 2 急性毒性試験結果概要

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | |
|------|--------|-----------------------------|--------|
| | | 雄 | 雌 |
| 経口 | SD ラット | 4.8 | 1.8 |
| 経皮 | ウサギ | 18.5 | 12.5 |
| 吸入 | ラット | LC ₅₀ (mg/L) | |
| | | >0.008 | >0.008 |

(2) 急性神経毒性試験

ラット（系統不明）を用いた急性神経毒性試験が実施された。神経病理組織学的所見は得られなかった。（参照 2）

(3) 急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ（雌）を用いた急性遅発性神経毒性試験が実施された。有機リン剤誘発遅発性神経障害（OPIDN）は認められなかった。（参照 2）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。0.1 mL 投与では毒性が強すぎて評価できず、0.05 mL 投与でも、全例（2 例）が 4 時間以内に死亡した。

ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された。0.5 mL（約 200 mg/kg 体重）投与では毒性が強すぎて評価できなかったが、0.02 mL（約 12 mg/kg 体重）投与では、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 2、3）

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、1.0、5 及び 10 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

5 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が用量相関的に認められたが、赤血球 ChE 活性阻害はみられなかった。脳 ChE 活性は測定されなかった。

10 ppm 投与群の雌雄で死亡、単発性から多発性の振戦及び臨床症状が認められた。さらに、雌では用量相関性を欠くものの、5 ppm 以上投与群で振戦の発生頻度増加が認められ、10 ppm 投与群の瀕死例または死亡例では角膜炎が認められたことから、雌は雄より感受性が高いと考えられた。

本試験において、10 ppm 投与群の雄で死亡、振戦及び臨床症状が、5 ppm 以上投与群の雌で振戦の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm（0.357 mg/kg 体重/日）、雌で 1.0 ppm（0.093 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、9）

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

SDラット(一群雌10匹)を用いた混餌(原体:0、0.1、1.0、8.0、12.8及び16.0 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は、[10.(1)]の試験で認められたChE活性阻害及び振戦に対する無毒性量を確認する目的で実施された。

8.0 ppm以上投与群で赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められた。脳ChE活性については、いずれの群も20%以上の阻害はみられなかった。12.8 ppm以上投与群で死亡、臨床症状、体重低下、体重増加抑制、食餌効率低下及び振戦が認められた。さらに、瀕死例または死亡例の多くに角膜炎がみられ、用量相関的に増加したが、網膜または視神経には、検体投与に関連した病変は認められなかった。

本試験において、8.0 ppm以上投与群で赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められたことから、無毒性量は1.0 ppm(0.080 mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照2、3、9)

(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)〈参考データ〉

ICRマウス(雌雄、匹数不明)を用いた混餌(原体:0、7.5、15、30及び60 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

15 ppm以上投与群の雄で赤血球ChE活性阻害(20%以上)が認められた。60 ppm投与群の雌雄では、片側性の眼の退色、眼球陥入及び眼球ろう(時に統計学的に有意な増加)が認められ、眼窩採血との関連だけでは説明がつかない所見であった。

本試験において、15 ppm以上投与群の雄で赤血球ChE活性阻害(20%以上)、60 ppm投与群の雌雄で眼球ろう等が認められたことから、無毒性量は雄で7.5 ppm、雌で30 ppm(5.78 mg/kg体重/日)であると考えられた。なお、7.5 ppm投与群は、飼料の均一化に不備があり検体濃度がばらついたため、平均検体摂取量が算出できなかった。(参照2、3)

(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄4匹)を用いた混餌(原体:0、0.5、5及び50 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

5 ppm以上投与群の雌で赤血球及び脳ChE活性阻害(20%以上)、50 ppm投与群の雄で赤血球及び脳ChE活性阻害(20%以上)が認められた。なお、赤血球ChE活性については、投与前測定時にもデータがばらついたため、平均値が得られなかった。50 ppm投与群の雌雄でAlb低下、雌で振戦、下痢、一過性の体重低下、ALT増加、カルシウム及びTP低下が認められた。

本試験において、50 ppm投与群の雄及び5 ppm以上投与群の雌で脳ChE活性阻害(20%以上)等が認められたことから、無毒性量は雄で5 ppm(0.185 mg/kg

体重/日)、雌で 0.5 ppm (0.019 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2、20 及び 60 ppm) 投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。なお、本試験は、主に眼毒性について検討された。

20 ppm 以上投与群の雌雄で水様便が認められた。さらに、小脳 ChE 活性阻害 (雌雄: 19~20%)、網膜 ChE 活性阻害 (雄: 15%、雌: 31%) が認められ、統計学的有意差はなかったが、毒性影響であると考えられた。測定時期によっては、赤血球 ChE 活性の統計学的に有意な阻害もみられ、検体投与の影響を受けている可能性があったが、用量相関性が明確でなかった。60 ppm 投与群の雌では腹部膨満がみられた。さらに、雌 1 例では流涙 (両側性) がみられ、この個体は同群のうち最も顕著な脳及び網膜 ChE 活性阻害がみられた。

いずれの投与群にも、外眼筋の ChE 活性、眼科的検査、眼球の病理組織学的検査及び網膜電図に検体投与の影響はみられなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で小脳及び網膜 ChE 活性阻害等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄: 0.061 mg/kg 体重/日、雌: 0.062 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.2、2、20 及び 60 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

60 ppm 投与群の雌雄で肝機能の変化を示唆する血液生化学的所見、雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、肝比重量¹増加、体重増加抑制、食餌効率低下、RBC、Ht 及び Hb 低下、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2 ppm (雄: 0.063 mg/kg 体重/日、雌: 0.065 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

(3) 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 62 匹、うち 12 カ月解剖: 一群雌雄各 10 匹、24 カ月解剖: 一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.1、0.8、4 及び 8 ppm) 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。

¹ 体重比重量を比重量という。

8 ppm 投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。雄では、9~15%の赤血球 ChE 活性阻害が認められたのみであった。雌雄とも、脳 ChE 活性阻害はみられなかった。その他の毒性所見は、いずれの用量においても認められなかった。

8 ppm 投与群の雄で腎腫瘍が軽度が増加したが、統計学的有意差はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 8 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雄で 8 ppm (0.311 mg/kg 体重/日)、雌で 4 ppm (0.208 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 2、3、9)

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 雄: 0、0.1、2.5、25 及び 100 ppm、雌: 0、0.1、2.5、25 及び 150 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

100 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率低下、100 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 投与群の雌で死亡率増加、臨床症状及び嘔吐に関連した所見が認められた。検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。なお、ChE 活性は測定されていない。

本試験において、100 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 投与群の雌で死亡率増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 3.25 mg/kg 体重/日、雌: 4.63 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 2、3)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.25、1、4 及び 8 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

8 ppm 投与群の親動物で哺育期間中に振戦の発生頻度が増加したが、児動物では、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、本試験の無毒性量は、親動物で 4 ppm (雄: 0.296 mg/kg 体重/日、雌: 0.357 mg/kg 体重/日)、児動物で 8 ppm (雄: 0.607 mg/kg 体重/日、雌: 0.776 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 2、3)

(2) 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、0.05、0.25、0.50 及び 0.60 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

0.50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡率増加及び体重増加抑制、胎児で一腹あたりの生存胎児数減少が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 0.25 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 2、3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、0.76、1.38、2.1 及び 3.1 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1.38 mg/kg 体重/日以上投与群で ChE 活性阻害を伴う死亡率増加が認められた。胎児では、2.1 mg/kg 体重/日以上投与群で一腹あたりの早期吸収胚数増加が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は母動物で 0.76 mg/kg 体重/日、胎児で 1.38 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 2、3)

1.3. 遺伝毒性試験

クロロエトキシホス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卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位) 及び染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝培養細胞を用いた DNA 修復試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2、3)

表 3 遺伝毒性試験概要

| 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> | ~5,000 µg/7 ⁺ V-T (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位) | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) | ~30 µg/mL (-S9) ~65 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK) | ~320 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | DNA 修復試験 | ラット肝培養細胞 | ~200 µg/mL | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1) | ~160 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス(骨髓細胞) (雌雄) | 記載なし | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クロロエトキシホス」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたクロロエトキシホスは、投与後 7 日間で 95%TAR 以上排泄され、主用排泄経路は尿中であった。代謝物として、A (TCA)、B、C 及び C のグルクロン酸抱合体が尿及び糞中に検出され、このうち C のグルクロン酸抱合体は、尿中の主要代謝物であった。主要代謝経路は、最初にリン酸チオエステルの加水分解によりテトラクロロエトキシ基が脱離し、次いで生成された代謝物 C が抱合化を受けるものと考えられた。

とうもろこしを用いた植物体内運命試験の結果、親化合物は検出されず、代謝物 A、グルコース及びシュウ酸が主要代謝物であった。クロロエトキシホスは土壤中で分解を受けて A となり、A が植物体に取り込まれ、脱ハロゲン化によるシュウ酸生成とその後の脱炭酸により CO₂を生じると考えられた。

各種毒性試験結果から、クロロエトキシホス投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロロエトキシホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.019 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 0.063 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定間隔の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 0.063 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると考えられた。

なお、イヌを用いた 6 カ月間慢性毒性試験における無毒性量は 0.061 mg/kg 体重/日であったが、本試験は眼毒性を主体に実施された試験であり、血液学的、血液生化学的及び一般病理組織学的検査が実施されていないことから一日摂取許容量 (ADI) 設定の根拠とするのは不相当であると考えられた。

以上のことから、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00063 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

| | |
|--------------|--------------------|
| ADI | 0.00063 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験 |
| (動物種) | イヌ |
| (期間) | 1 年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 0.063 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表4 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量(mg/kg 体重/日) ^D | |
|-----|--------------------------------|---|--|---|
| | | | 米国 | 食品安全委員会 |
| ラット | 90日間 亜急性 毒性試験① | 0, 0.1, 1.0, 5, 10 ppm 雄：0, 0.007, 0.071, 0.357, 0.784 雌：0, 0.010, 0.093, 0.472, 1.10 | 雄：0.357 雌：0.472 血漿 ChE 活性阻害 | 雄：0.357 雌：0.093 雄：死亡、振戦及び臨床症状 雌：振戦の発生頻度増加 |
| | | 90日間 亜急性 毒性試験② | 0, 0.1, 1.0, 8.0, 12.8, 16.0 ppm 雌のみ： 0, 0.008, 0.080, 0.635, 1.23, 1.63 | 雌：0.080 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 |
| | 2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 0, 0.1, 0.8, 4, 8 ppm 雄：0, 0.004, 0.031, 0.154, 0.311 雌：0, 0.005, 0.042, 0.208, 0.416 | 雄：0.154 雌：0.208 赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない) | 雄：0.311 雌：0.208 雄：毒性所見なし 雌：赤血球 ChE 活性阻害(20% 以上) (発がん性は認められない) |
| | | 2世代 繁殖試験 | 0, 0.25, 1, 4, 8 ppm 雄：0, 0.018, 0.074, 0.296, 0.607 雌：0, 0.022, 0.091, 0.357, 0.776 | 親動物：0.296 児動物：0.607 親動物：振戦の発生頻度増加 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない) |
| | 発生毒性 試験 | | 0, 0.05, 0.25, 0.50, 0.60 | 母動物及び胎児：0.25 母動物：死亡率増加等 胎児：一腹あたりの生存胎 児数減少 (催奇形性は認められない) |
| マウス | 90日間 亜急性 毒性試験 (参考データ) | 0, 7.5(参考値), 15, 30, 60 ppm 雄：0, (不明), 2.19, 4.27, 8.89 雌：0, (不明), 2.82, 5.78, 10.7 | — (7.5 ppm 以上で血漿 ChE 活 性阻害) | 雄：— 雌：5.78 (雄：15 ppm 以上で赤血球 ChE 活性阻害、雌：60 ppm で眼球ろう等) |
| | | 18カ月間 発がん性 試験 | 雄：0, 0.1, 2.5, 25, 100 ppm 雌：0, 0.1, 2.5, 25, 150 ppm 雄：0, 0.013, 0.337, 3.25, 14.9 雌：0, 0.018, 0.456, 4.63, 25.9 | 雄：3.25 雌：4.63 死亡率増加等 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0, 0.76, 1.38, 2.1, 3.1 | 母動物：0.76 胎児：1.38 母動物：死亡率増加 胎児：一腹あたりの早期 吸収胚数増加 (催奇形性は認められない) | 母動物：0.76 胎児：1.38 母動物：死亡率増加 胎児：一腹あたりの早期 吸収胚数増加 (催奇形性は認められない) |

| | | | | |
|-----------------|-------------------------------|---|---|--|
| イヌ | 90日間 亜急性 毒性試験 | 0, 0.5, 5, 50 ppm 雄：0, 0.017, 0.185, 1.82 雌：0, 0.019, 0.186, 1.84 | 雄：0.017 雌：0.019 血漿 ChE 活性阻害 | 雄：0.185 雌：0.019 雌雄：脳 ChE 活性阻害(20%以上)等 |
| | 6カ月間 慢性毒性 試験 (参考データ) | 0, 2, 20, 60 ppm 雄：0, 0.061, 0.578, 1.88 雌：0, 0.062, 0.619, 1.85 | — 血漿 ChE 活性阻害 | 雄：0.061 雌：0.062 雌雄：小脳及び網膜 ChE 活性阻害等 |
| | 1年間 慢性毒性 試験 | 0, 0.2, 2, 20, 60 ppm 雄：0, 0.007, 0.063, 0.616, 2.24 雌：0, 0.006, 0.065, 0.591, 1.86 | 雄：0.063 雌：0.065 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害 | 雄：0.063 雌：0.065 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害(20%以上)等 |
| ADI(cRfD) | | | NOAEL : 0.061 UF : 100 cRfD : 0.0006 | NOAEL : 0.063 SF : 100 ADI : 0.00063 |
| ADI(cRfD)設定根拠資料 | | | イヌ 90日間亜急性毒性試験、6カ月間慢性毒性試験、1年間慢性毒性試験から総合的に判断 | 1年間慢性毒性試験 |

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

—：無毒性量が設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名 |
|---------|-----------------------|
| A (TCA) | trichloroacetic acid |
| B | dichloroacetic acid |
| C | trichloroethanol |
| D | trichloroacetaldehyde |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| ai | 有効成分量 |
| Alb | アルブミン |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)) |
| ChE | コリンエステラーゼ |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MC | メチルセルロース |
| OPIDN | 有機リン剤誘発性遅発性神経障害 |
| RBC | 赤血球数 |
| TAR | 総投与放射能 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 US EPA : Human Health Risk Assessment for Chlorethoxyfos (1999)
- 3 US EPA : FORTRESS (Chlorethoxyphos) An Organophosphate (1994)
- 4 US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorethoxyphos (2006)
- 5 US EPA : Request for a Metabolism Review of Chlorethoxyfos (DPX-43898) and Determination of Residue(s) to be Regulated. (1995)
- 6 US EPA : Chlorethoxyfos -FQPA Requirement-Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (1997)
- 7 US EPA : Drinking Water Assessment for Chlorethoxyfos (1997)
- 8 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver. 4.0 (British Crop Protection Council): 132 chlorethoxyfos
- 9 US EPA : HIARC Briefing Packages (2006)
- 10 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-chlorethoxyfos_20311.pdf)
- 11 第230回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai230/index.html>)
- 12 第23回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai23/index.html)
- 13 第44回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai44/index.html)