

	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)	火山灰埴土	487.5 ^G	8 日	11 日
	沖積砂質埴土	g ai/ha	4 日	7 日
	火山灰埴土	850 ^G 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 ^G +480 ^{SP}	27 日	26 日
	壤質砂土	g ai/ha	65 日	65 日

注)・分解物：水田状態では TZMU、TMG、MAI、畑地状態では MNG

・G：粒剤、SP：水溶剤

6. 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。また15種類の作物についてはTZNG、TZMU、MNG、TMGを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果は別紙3に示されており、クロチアニジンの最高値は、最終散布後7日目に収穫した茶(荒茶)の38.0 mg/kgであったが、14日目、21日目にはそれぞれ7.93 mg/kg、3.28 mg/kgと減衰した。TZNG、TZMU、MNG、TMGの最高値は、全て茶であり、それぞれ0.167 mg/kg、1.21 mg/kg、0.44 mg/kg、0.70 mg/kgであった。また、最終散布後42日目のぶどうでTZNG(0.105 mg/kg)、MNG(0.113 mg/kg)が検出された。茶・ぶどう以外の作物での代謝物の残留値は全て0.1 mg/kg未満であった。(参照19~20、64)

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た農産物からの推定摂取量が表5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、今回申請された作物(はくさい、ブロッコリー、リーフレタス、サラダ菜、アスパラガス、にら、えだまめ、ネクタリン、あんず、いちご)を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表5 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 (μ g/人/日)	162	78.6	151	172

7. 乳汁への移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛(2頭)を用い、クロチアニジン(14 mg/頭/日)をカプセルに入れ7日間連続経口投与し、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)

8. 一般薬理試験

マウス、モルモット又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 22)

表 6 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経	一般状態	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	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)	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)	マウス 雄 10	0, 25, 75, 225	225	>225	作用なし
	体温 (直腸温)	ラット 雄 6	0, 30, 100, 300, 1000, 3000	100	300	300 mg/kg 体重以上投与群で直腸温の低値が認められた。
循環器	収縮期血圧・心拍数	ラット 雄 4	0, 100, 300, 1000, 3000	300 (血圧)、 100 (心拍数)	1000 (血圧)、 300 (心拍数)	血圧に関し、投与 1 時間後に収縮期血圧の低下、投与 1、6 時間後に平均血圧の低下、心拍数に関し、投与 0.5 時間後に心拍数が有意に増加した。
自律神経	Ach 惹起収縮 His 惹起収縮 BaCl ₂ 惹起収縮	モルモット 摘出回腸 標本 1 濃度 群: 4 標 本	0, 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ mol/L	1×10 ⁻⁵ mol/L	1×10 ⁻⁴ mol/L	1×10 ⁻⁴ mol/L で、BaCl ₂ による惹起収縮を統計学的に有意に抑制した。 Ach、His による収縮反応は、全群 mol/L で認められなかった。
消化器	小腸輸送能・活性炭末移行率	マウス 雄 8	0, 25, 75, 225	25	75	75 mg/kg 体重以上投与群で小腸輸送能の抑制が認められた。
骨格筋	懸垂動作	マウス 雄 8	0, 25, 75, 225	75	225	225 mg/kg 体重投与群で 3 時間後まで筋力の抑制傾向が認められた。

血液	血液凝固 PT、APTT	ラット	雄 6	0, 300, 1000, 3000	3000	>3000	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

9. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス）

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。急性毒性試験の結果は表7に示されている。(参照23~26)

表7 クロチアニジンの急性毒性試験結果

投与方法	試験動物	雄	雌
経口毒性 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	SDラット	>5000	>5000
	ICRマウス	389	465
経皮毒性 LD ₅₀ (mg/kg 体重)	SDラット	>2000	>2000
吸入毒性 LC ₅₀ (mg/m ³)	SDラット	>6140	>6140

代謝物TZNG、TZMU、TMG、MG、MAIについてSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。急性経口毒性試験の結果は表8に示されている。なお、TZNG、TMG及びMAIの雄に関しても例数は少ないが、雌とほぼ同様のLD₅₀値を示唆する結果が得られた。(参照27~31)

表8 代謝物の急性経口毒性 (LD₅₀) 試験結果 (mg/kg 体重)

代謝物	試験動物	雄	雌
TZNG	SDラット		1480
TZMU		1420	1280
TMG			567
MG		550	446
MAI			758

(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400mg/kg体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

400mg/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、200mg/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) 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。

本試験の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)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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)

11. 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 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	3000 ppm
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主な所見は表 10 に示されている。

本試験において、3000ppm 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 10 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ <i>N</i>-Demeth 増加、<i>O</i>-Demeth 増加、 PROD 増加、EROD 増加、 ・ 脾色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制
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, 1500 及び 2250 ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		325 ppm	650 ppm	1500 ppm	2250 ppm
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主な所見は表 12 に示されている。

本試験において、1500ppm 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 : 19.3mg/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 12 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2250ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、WBC、リンパ球、分葉好中球数減少 ・ ALT 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、リンパ球減少 ・ TP 減少
1500ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦、 ・ アルブミン減少、ALT 減少
650ppm 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, 1000 及び 3000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 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 13 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1000 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	60.0	177
	雌	10.6	71.0	200

各投与群で認められた主な所見は表 14 に示されている。

3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、脳比重量増加が認められたので、本試験での無毒性量は、雌雄で 1000 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 14 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・脳比重量 ¹ 増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・脳比重量増加
1000ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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, 1500 及び 2000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 15 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		325 ppm	650 ppm	1500 ppm	2000 ppm
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主な所見は表 16 に示されている。

2000 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、2000ppm 投与群の雄で耳の紅斑、体重減少等が認められ、1500ppm 以上投与群の雌で耳の紅斑が見られたため、無毒性量は雄で 1500 ppm (36.3 mg/kg 体重/日)、雌で 650 ppm (15.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 41)

表 16 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2000ppm	・耳局部的紅斑、体重減少 ・Ht、WBC、リンパ球、分葉好中球数減少 ・ALT 減少	・摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、WBC、好中球減少
1500ppm 以上 650ppm 以下	1500ppm 以下毒性所見なし	・耳局部的紅斑 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, 1500 及び 3000 ppm：

¹体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

平均検体摂取量は表 17 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 17 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm	3000 ppm
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主な所見は表 18 に示されている。

表 18 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見
(腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ P 増加 ・ 腺胃浮腫、出血 ・ 肝臓好酸性細胞巣増加 ・ 腎盂鉍質沈着、腎盂移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腺胃浮腫、びらん ・ 肝臓好酸性細胞巣増加
1500 ppm 以上	・ 体重増加抑制、摂餌量減少	・ 体重増加抑制、摂餌量減少
500ppm 以上	500ppm 以下毒性所見なし	・ 卵巣間質腺過形成
150ppm		毒性所見なし

腫瘍性病変に関しては、表 19 に示されている。1500 ppm 以上投与群雌に甲状腺 C 細胞腺腫の所見数増加が認められた。しかし、用量相関性が見られず、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考えなかった。発がん性は認められなかった。

表 19 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	1500	3000	0	150	500	1500	3000
投与量(ppm)	0	150	500	1500	3000	0	150	500	1500	3000
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、1500ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、500ppm 以上投与群雌で卵巣間質腺過形成が見られたので、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) と考えられた。(参照 42)

(3) 18ヶ月間発がん性試験 (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, 1250 及び 2000/1800² ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 20 マウス 18 ヶ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1250 ppm	2000/1800 ppm
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 21 に示されている。

本試験において、1250ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が見られたことから、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) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 43)

表 21 マウス 18 ヶ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2000/1800ppm	・ 摂餌量減少	・ 摂餌量減少 ・ 卵巣比重量増加
1250ppm 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

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 150, 500 及び 2500 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			150 ppm	500 ppm	2500 ppm
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 ₁ 世代	雄	10.7	34.3	196

² 試験開始時は 1250 ppm を最高用量と設定していたが、より高い用量が必要であると考え、当初設定していた 700 ppm 投与群を、投与 5 週時より 2000 ppm、投与 11 週より 2500 ppm、投与 35 週より雄 2000 ppm、雌 1800 ppm と変更した。検体摂取量は雄で 2000、雌で 1800 ppm の飼料投与時の値を用いて計算した。

		雌	12.2	39.0	237
--	--	---	------	------	-----

各投与群で認められた主な所見は表 23 に示されている。

最高用量の 2500 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。児動物でみとめられた膈開口及び包皮分離の遅延は体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験において、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 F₁ 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ことから、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、F₁ 雄 : 10.7 mg/kg 体重/日、F₁ 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 23 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁ 世代		親 : F ₁ 、児 : F ₂ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2500 ppm	・体重増加抑制 ・脳、胸腺比重量増加 ・腎、脾絶対重量減少	・体重増加抑制 ・腎、脾絶対重量減少	・体重増加抑制 ・副腎、脳、精巣、精巣上体、胸腺比重量増加 ・腎、脾、前立腺、精囊絶対重量減少	・体重増加抑制 ・副腎、脳、肝、胸腺比重量増加 ・脾絶対重量減少
	500 ppm 以上	500ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	500ppm 以下毒性所見なし	500ppm 以下毒性所見なし
	150ppm		毒性所見なし		
児動物	2500 ppm	・脳比重量増加	・膈開口遅延 ・脳比重量増加 ・脾比重量減少	・体重低下 ・脳比重量増加 ・脾比重量減少	・体重低下 ・脳比重量増加 ・脾比重量減少
	500ppm 以上	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延	・体重増加抑制	500ppm 以下毒性所見なし	500ppm 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) 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) 投与して、発生毒性試験が実施された。

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

胎児では 100 mg/kg 体重/日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/日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)

14. 遺伝毒性試験

クロチアニジンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は CHL 細胞を用いた染色体異常試験以外は、全て陰性であった (表 24)。CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発が認められたが、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験の結果が陰性であったので、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)

表 24 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>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	16~5000 μ g/l ^a V- (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	156~5000 μ g/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	156~1250 μ g/mL (-S9) 938~1880 μ g/mL (+S9)	陽性 (+/-S9)
<i>in vivo/in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット雄 4~6 匹	2500, 5000mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス雌雄 5 匹	25, 50, 100 mg/kg 体重	陰性

			(単回強制経口投与)	
--	--	--	------------	--

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、

-S9 : 代謝活性化系非存在下、+S9 : 代謝活性化系存在下

TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は全て陰性であった (表 25)。(参照 52~56)

表 25 遺伝毒性試験結果概要 (代謝分解物)

試験		被験物質	対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	TZNG	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株	8~5000 μ g/7 $^{\circ}$ V- (+/-S9)	陰性
		TZMU		8~5000 μ g/7 $^{\circ}$ V- (+/-S9)	陰性
		TMG		8~5000 μ g/7 $^{\circ}$ V- (+/-S9)	陰性
		MG		8~5000 μ g/7 $^{\circ}$ V- (+/-S9)	陰性
		MAI		8~5000 μ g/7 $^{\circ}$ V- (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロチアニジン」の食品健康影響評価を実施した。

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

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

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

加水分解及び水中光分解試験の結果、遮光下でクロチアニジンは安定であり、半減期は 25°C 条件下では pH9.0 緩衝液で 1.5 年、河川水中で 9 年であったが、光照射により急速に分解し、半減期は蒸留水中で 40~42 分、河川水中で 46~58 分であった。主要分解物は加水分解試験では TZMU、ACT、CTNU 及び二酸化炭素であり、水中光分解試験で TZMU、MAI、TMG、MG 及び二酸化炭素であった。

火山灰壤土、沖積砂質埴土、火山灰軽埴土、壤質砂土を用いて、クロチアニジン进行分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）において、クロチアニジンの推定半減期は、容器内試験では約 10~67 日、圃場試験では約 4~65 日であり、クロチアニジン及び分解物を含めた推定半減期は、容器内試験では約 45~200 日、圃場試験では約 7~65 日であった。

水稲、野菜、果実等を用いて、クロチアニジン、TZNG、TZMU、MNG、TMG を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、クロチアニジンの最高値は、最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 38.0 mg/kg であったが、14 日目、21 日目にはそれぞれ 7.93 mg/kg、3.28 mg/kg と減衰した。TZNG、TZMU、MNG、TMG の最高値は、全て茶であり、それぞれ 0.167 mg/kg、1.21 mg/kg、0.44 mg/kg、0.70 mg/kg であった。また、最終散布後 42 日目のぶどうで TZNG(0.105 mg/kg)、MNG(0.113 mg/kg)が検出された。茶・ぶどう以外

の作物での代謝物の残留値は全て 0.1 mg/kg 未満であった。

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

急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で >5000 mg/kg 体重、マウスの雄で 389 mg/kg 体重、雌で 465 mg/kg 体重であった。経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で >2000 mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 6140 mg/m³ であった。代謝物 TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の急性経口 LD₅₀ は、ラットの雌でそれぞれ、1480 mg/kg 体重、1280 mg/kg 体重、567 mg/kg 体重、446 mg/kg 体重、758 mg/kg 体重であった。

急性神経毒性に対する無毒性量はラットで 60 mg/kg 体重であった。

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

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はイヌで 15.0 mg/kg 体重/日、ラットで 9.7 mg/kg 体重/日、マウスで 47.2 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 9.8 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 125 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

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

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

各試験における無毒性量は表 26 に示されている。最小値はラット（雌）の慢性毒性/発がん性併合試験の 9.7 mg/kg 体重/日であった。なお、2002 年の農薬取締法に基づく登録保留基準設定時に中央環境審議会において設定された ADI 0.078 mg/kg 体重/日の根拠はイヌの慢性毒性試験の 325 ppm 投与群雄の 7.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。その際は同試験の 650 ppm 投与群雌雄で認められた ALT 減少を毒性影響としたものと考えられるが、当調査会における審議の結果、他の病理組織学的所見が観察されないことから、検体投与に関連した毒性影響ではないと結論した。よってイヌの無毒性量はラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量よりも大きくなったものである。（参照 57）