

農薬評価書

クロマフェノジド

2007年10月

食品安全委員会

目次

○ 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. 毒性等に関する科学的知見	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態	7
(2) 排泄	7
(3) 胆汁排泄	7
(4) 組織内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	8
(1) イネ	8
(2) 大豆	9
(3) りんご	10
3. 土壌中運命試験	10
(1) 好氣的土壌中運命試験	10
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	11
(3) 好氣的湛水土壌中運命試験	11
(4) 土壌表面光分解試験	11
(5) ガラス表面光分解試験	12
(6) 土壌吸着試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験	12
(2) 水中光分解試験	12
5. 土壌残留試験	13
6. 作物等残留試験	13
(1) 作物残留試験	13
(2) 魚介類における最大推定残留値	13

7.	後作物残留試験	13
8.	乳汁移行試験	14
9.	一般薬理試験	14
10.	急性毒性試験	15
	(1) 原体の急性毒性試験	15
	(2) 代謝物及び原体混在物の急性毒性試験	15
11.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
12.	亜急性毒性試験	16
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	17
	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	17
13.	慢性毒性試験及び発がん性試験	18
	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	18
	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	18
	(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	19
14.	生殖発生毒性試験	19
	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	19
	(2) 発生毒性試験(ラット)	20
	(3) 発生毒性試験(ウサギ)	20
15.	遺伝毒性試験	20
III.	総合評価	23
・	別紙1：代謝物/分解物等略称	26
・	別紙2：検査値等略称	27
・	別紙3：作物残留試験成績	28
・	参照	31

<審議の経緯>

1999年	12月	27日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	3月	5日	厚生労働大臣より残留基準(暫定基準)設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0305013号)（参照3）
2007年	3月	6日	同接受
2007年	3月	8日	食品安全委員会第181回会合(要請事項説明)（参照4）
2007年	4月	2日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大：稲、大豆、さといも等)
2007年	4月	9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0409001号)（参照5）
2007年	4月	10日	同接受
2007年	4月	12日	食品安全委員会第186回会合(要請事項説明)（参照6）
2007年	6月	4日	農薬専門調査会確認評価第二部会第5回会合（参照7）
2007年	6月	22日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年	8月	20日	追加資料受理（参照8）
2007年	8月	24日	農薬専門調査会幹事会第25回会合（参照9）
2007年	9月	13日	食品安全委員会第206回会合(報告)
2007年	9月	13日	より10月12日 国民からの御意見・情報の募集
2007年	10月	16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
2007年	10月	18日	食品安全委員会第211回会合(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：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>

(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
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤健一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

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1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤健一

納屋聖人

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

要 約

アシルヒドラジン系の殺虫剤である「クロマフェノジド」(IUPAC: 2'-*tert*-ブチル-5-メチル-2'-(3,5-キシロイル)クロマン-6-カルボヒドラジド) について、農薬抄録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)、植物体内運命(イネ、大豆及びりんご)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、後作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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、クロマフェノジド投与による影響は主に血液、肝臓及び脾臓に認められた。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。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 27.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.27 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 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：クロマフェノジド

英名：chromafenozide (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2'-*tert*-ブチル-5-メチル-2'-(3,5-キシロイル)クロマン-6-カルボヒドラジド

英名：2'-*tert*butyl-5-methyl-2'-(3,5-xyloyl)chroman-6-carbohydrazide

CAS (No. 143807-66-3)

和名：3,4-ジヒドロ-5-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン-6-カルボン酸 2-(3,5-ジメチルベンゾイル)-2-(1,1-ジメチルエチル)ヒドラジド

英名：3,4-dihydro-5-methyl-2*H*-1-benzopyran-6-carboxylic acid
2-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1,1-dimethylethyl)hydrazide

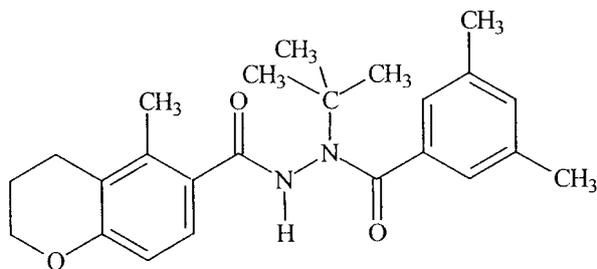
4. 分子式

C₂₄H₃₀N₂O₃

5. 分子量

394.51

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロマフェノジドは、日本化薬株式会社及び三共アグロ株式会社により開発されたアシルヒドラジン系の殺虫剤である。本剤は、昆虫の脱皮を促進するエクダイソン様の作用を示し、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促すことにより殺虫効果を現す。我が国では1999年12月に初回農薬登録がなされている。

今般、農薬取締法に基づく適用拡大申請(稲、大豆、さといも等)がなされ、参照2の資料が提出されている他、魚介類に係わる基準設定に関連する資料(参照8)が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録(2007年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2)

各種運命試験(II.1~4)は、クロマフェノジドのクロマン環の炭素を ^{14}C で標識したものの(^{14}C -クロマフェノジド)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はクロマフェノジドに換算した。代謝物/分解物/原体混在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) 薬物動態

^{14}C -クロマフェノジドを低用量及び高用量(10 及び 1000 mg/kg 体重：一群雌雄各 5 匹)で Fischer ラットに単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中において、低用量群では投与 3~4 時間後に最高濃度(C_{\max} , 0.095~0.114 $\mu\text{g/mL}$)に達し、消失半減期($T_{1/2}$)は約 8.4 時間であった。一方、全血中では低用量投与 2 時間後に C_{\max} (0.069~0.079 $\mu\text{g/mL}$)に達し、 $T_{1/2}$ は 3.09~6.17 時間であった。低用量及び高用量投与群とも血漿及び血液中濃度は速やかな消失を示し、投与後 48 時間以降は、いずれの試料の放射能も検出限界未満となった。なお、高用量投与群では、多くの採取時点で血漿及び血液中濃度が検出限界未満であったため、 C_{\max} 、最高濃度到達時間(T_{\max})及び $T_{1/2}$ の算出ができなかった。(参照 2)

(2) 排泄

Fischer ラットに ^{14}C -クロマフェノジドを低用量及び高用量(10 及び 1000 mg/kg 体重：一群雌雄各 5 匹)で単回経口投与、または非標識クロマフェノジド(10 mg/kg 体重)を 14 日間毎日 1 回経口投与後、15 日目に ^{14}C -クロマフェノジド(10 mg/kg 体重)を経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群とも、投与後 24 時間以内に糞中に総投与放射能(TAR)の 80%以上が排泄された。また、投与 168 時間後における各群のラット体内に残留する放射能は 0.15%TAR 以下であり、排泄が速やかであった。なお、尿中に排泄された放射能は、投与後 168 時間で 2.6%TAR 以下であったことから、主要排泄経路は糞中であることが認められた。

低用量投与群(単回及び反復投与群)の排泄経路及び排泄速度はほぼ同様であり、反復投与においても蓄積性は認められなかった。一方、高用量投与群においては、雄での排泄量がやや低かったが、蓄積性は認められなかった。(参照 2)

(3) 胆汁排泄

^{14}C -クロマフェノジドを低用量及び高用量(10 及び 1000 mg/kg 体重：一群雌雄各 4 匹)で胆管カニューレを装着した Fischer ラットに単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

低用量群では投与後 48 時間に糞中に 47.2~57.7%TAR、胆汁中に 42.7~51.3%TAR、また、尿中に約 3%TAR が排泄された。高用量群では、胆汁及び尿中に 1%TAR 程度、糞

中に 95%TAR 程度が排泄されたが、これは高用量投与により吸収の飽和が生じたためと考えられた。(参照 2)

(4) 組織内分布

¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量(10 及び 1000 mg/kg 体重：一群雌雄各 9 匹)で Fischer ラットに単回経口投与し、組織内分布試験が実施された。

放射能の組織内分布は、両投与群とも同様の傾向を示した。なお、高用量投与では、吸収が飽和に達したと考えられ、投与量に比例する組織内濃度の上昇は認められなかった。

組織中残留放射能は、胃、消化管及びそれらの内容物で高い値を示した。T_{max} 付近で血中濃度より高い値が肝(雄：1.43～17.0 µg/g、雌：1.11～16.2 µg/g)及び腎(雄：0.144～8.24 µg/g、雌：0.097～6.42 µg/g)で観察されたが、組織内分布濃度は、経時的に急速に減少し、投与 168 時間後ではいずれの組織でも検出限界以下または検出限界程度の低濃度となった。脾臓、副腎、骨髄など毒性試験で変化が認められた臓器では血中濃度と同様な経時的推移を示した。なお、脂肪中濃度は、C_{max} 時点より 1/2 C_{max} 時点でやや高い濃度を示す傾向が見られたが、その後減少し、投与 168 時間後では検出限界未満となった。また、投与 168 時間後に反復投与群の組織内分布濃度を検査したが、単回投与群と同様であり、反復投与による組織内への蓄積的影響は認められなかった。(参照 2)

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1.(2)]に用いたラットの尿及び糞、胆汁排泄試験[1.(3)]に用いたラットの胆汁、また、組織内分布試験[1.(4)]に用いたラットの肝、腎及び血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中において、低用量群では未変化のクロマフェノジドが 67.7～75.6%TAR 検出され、主要代謝物は 3%TAR 程度を占める B[M-011(IV)]、C[FM-7(XIII)]、D[FM-8(XIV)] 及び E[FM-9(XV)]であると考えられた。なお、高用量群では、クロマフェノジド以外の代謝物は検出されなかった。一方、胆汁中では、両投与群ともクロマフェノジドは認められず、認められた代謝物は、いずれも糞中で認められたものであった。クロマフェノジドの主要代謝経路は、クロマン環及びベンゼン環の酸化、水酸化と考えられた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) イネ

¹⁴C-クロマフェノジドを 100 g ai/ha(1 倍量散布区)及び 500 g ai/ha(5 倍量散布区)の施用量でイネ(品種：Gulfmont)に茎葉散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

イネ試料中クロマフェノジド濃度推移は表 1 に示されている。収穫期試料では初めに検出された放射能の大部分が籾殻に検出され、玄米には極低濃度の放射能が認められたのみであった。

散布 29 日(収穫期)後の玄米、籾殻及びわら中の残留放射能の大半[それぞれ 94.1、96.4 及び 87.1%TRR(総残留放射能)]が親化合物であった。代謝物は多数検出されたが、

いずれも極微量(<0.01 mg/kg)であった。(参照 2)

表 1 イネ試料中クロマフェノジド濃度推移

採取時期	採取部位	クロマフェノジド濃度(mg/kg)	
		1 倍量散布区	5 倍量散布区 ¹⁾
散布 0 日後	籾(未成熟)	2.50	NS ²⁾
	わら	1.46	NS
散布 13 日後	籾(未成熟)	1.66	7.80
	わら	1.44	7.14
散布 29 日後 (収穫期)	玄米	0.075	0.36
	籾殻	3.65	16.6
	わら	2.40	13.2

¹⁾: 代謝物同定を目的とした試験区として設定 ²⁾: 試料はなし

(2) 大豆

¹⁴C-クロマフェノジドを 100 g ai/ha(1 倍量散布区)及び 500 g ai/ha(5 倍量散布区)の施用量で大豆(品種: line 8818, Interstate Payco Brand)に茎葉散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

大豆試料中クロマフェノジド濃度推移は表 2 に示されている。豆試料では散布 0 日後及び 14 日後の試料で低濃度の放射能が認められたが、27 日後及び収穫期試料には放射能は認められなかった。茎葉部では、経時的な放射能濃度の減少が認められた。

豆及び茎葉試料中の残留放射能の大半が親化合物(豆: 88.7~91.6%TRR, 茎葉: 87.5~102.4%TRR)であった。散布 14 日後の豆、27 日後及び 60 日後の茎葉から多数の代謝物が検出されたが、いずれも極微量(<0.01 mg/kg)であった。(参照 2)

表 2 大豆試料中クロマフェノジド濃度推移

採取時期	採取部位	クロマフェノジド濃度(mg/kg)	
		1 倍量散布区	5 倍量散布区 ¹⁾
散布 0 日後	豆(未成熟) ²⁾	0.36	NS ³⁾
	茎葉	2.68	NS
散布 14 日後	豆(未成熟)	0.055	NS
	茎葉	1.67	NS
散布 27 日後	豆(未成熟)	<0.001	0.006
	茎葉	0.80	6.93
散布 60 日後 (収穫期)	豆(未成熟)	<0.001	0.02
	茎葉	0.50	5.83

¹⁾: 代謝物同定を目的とした試験区として設定 ²⁾: 莢を含む ³⁾: 試料はなし

(3) りんご

¹⁴C-クロマフェノジドを 100 g ai/ha(1 倍量散布区)及び 465 g ai/ha(5 倍量散布区)の施用量で野外で生育させたりんご(品種:Granny Smith)に 2 回(32 日間隔)散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中クロマフェノジド濃度推移は表 3 に示されている。1 回目散布直後の残留放射能濃度は散布 30 日後までに減少した。これらの濃度は、2 回目散布により増加し、収穫期(1 回目散布 62 日後)の葉では減少したが、果実では横ばいであった。収穫期の果実中の残留放射能(0.04 mg/kg)の大半は果実表面に残留し、果肉内には検出限界程度の僅かな放射能(0.005 mg/kg)が認められたのみであった。

収穫期における果実中の残留放射能のうち約 90%TRR が親化合物であった。なお、散布 30 日後の果実を除く試料に 1 種または 2 種の微量の代謝物が検出された。そのうち、1 種の代謝物は F[M-010(III)]と同定されたが、その生成量は少なかった。他の 1 種は多数の代謝物から構成されており、それらは 0.01 mg/kg を大きく下回る濃度であった。

また、移行性試験として散布 14 日後、30 日後、60 日後及び 76 日後に採取した葉及び果実試料中のクロマフェノジドを分析した結果、果実への移行性は殆どないと考えられた。(参照 2)

表 3 りんご試料中クロマフェノジド濃度推移¹⁾

採取時期 ²⁾	クロマフェノジド濃度(mg/kg)						
	葉			果実			
	洗浄液 ³⁾	葉	合計	洗浄液	果皮	果肉	合計
散布 0 日後	2.01	2.13	4.16	0.015	0.26	0.008	0.049
散布 14 日後	1.11	1.57	2.68	0.011	0.28	0.009	0.046
散布 30 日後	0.86	1.93	2.78	<0.004	0.083	<0.004	0.009
散布 32 日後 ⁴⁾	5.89	3.52	9.43	0.013	0.16	0.005	0.036
散布 46 日後	7.02	2.80	9.80	0.014	0.11	<0.004	0.028
散布 62 日後 (収穫期)	3.12	3.17	6.32	0.013	0.20	0.005	0.040

¹⁾: 1 倍量散布区における放射能濃度推移を記載 ²⁾: 第 1 回散布後の日数 ³⁾: 各試料の表面を水で洗浄したもの ⁴⁾: 第 2 回散布 2~4 時間後

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-クロマフェノジドをシルト質壤土(米国、Mississippi 州 Greenville)に 0.45 mg/kg (乾土)の濃度となるように処理し、25°C の暗条件下で 360 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出放射能は、79.3~102%TAR であり、非抽出放射能は、2.7~10.1%TAR あった。クロマフェノジドは、処理直後において 91.7%TAR で検出されたが、試験終了時(処理

360日後)には30.3%TARまで減少し、土壌中における推定半減期は238日と算出された。

主要代謝物としてクロマン環の水酸化により生成したFが360日後で31.3%TAR認められた。その他にG[M-006(II)]及びH[M-023(X)]が認められたが、生成量は僅か(7.1%TAR以下)であった。また、揮発性放射能として二酸化炭素が360日間で6.7%TAR認められたほか、非抽出成分が約10%TARに達した。(参照2)

(2) 嫌氣的土壌中運命試験

¹⁴C-クロマフェノジドをシルト質壤土(米国、Mississippi州 Greenville)に0.45 mg/kg(乾土)の濃度となるように処理し、30日間、25°Cの好氣的暗所条件下でインキュベート後、土壌を湛水し、窒素気流下で嫌氣的状態にして362日間、25°Cでインキュベートし、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

回収できた総放射能は、好氣条件では処理放射能の101~102%、嫌氣条件では、94.4~101%TARであった。クロマフェノジドは、好氣的条件下では95.8%TAR(0日後)から88.0%TAR(30日後)まで減少したが、嫌氣的条件下では減少が認められなかった(0日後:86.7%TAR、362日後:85.8%TAR)。好気及び嫌氣的条件下においてFが認められ、好氣的条件下では4.7%TAR(30日後)が認められたが、嫌氣的条件下ではその生成量の顕著な変動は認められず、同条件下ではクロマフェノジドが安定であることが認められた。なお、揮発性放射能として二酸化炭素が好氣的条件下で0.6%TAR(30日後)、嫌氣的条件下で0.3%TAR(362日後)認められた。(参照2)

(3) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-クロマフェノジドを湖底質(米国 Wisconsin州 Madison、Mendota湖)3g及び湖水(米国 Wisconsin州 Madison、Mendota湖)30gに0.45 mg/kgの濃度となるように処理後、25°Cの暗条件下で360日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

回収できた総放射能は、89.6~94.4%TARであった。放射能の大部分は水層に分布したが、処理直後の87.3%TARから360日後(試験終了時)の57.6%TARまで減少した。底質の抽出放射能は2.2~14.5%TARであり、非抽出放射能は0.1~2.0%TARと僅かであった。揮発性放射能は、処理1日後の0.1%TARから360日後の20.7%TARまで増加した。

水層及び底質中のクロマフェノジドは0日後の89.4%TARから360日後の50.7%TARへと減少した。代謝物としてはC、F及びI[M-016(VIII)]が認められたが、生成量はいずれも僅かであった(4%TAR以下)。また、揮発性放射能として二酸化炭素が360日後で8.6%TAR認められた。

クロマフェノジドの推定半減期は446日であった。(参照2)

(4) 土壌表面光分解試験

¹⁴C-クロマフェノジドを0.45 mg/kgの用量でシルト質壤土(米国、Mississippi州 Greenville)に処理し、25°Cで、12時間、キセノンランプによる光照射(測定波長:250

～750 nm(光学フィルターで 290 nm 未満の波長を除去)、光強度：37 W/m²)を行い、土壌表面光分解試験が実施された。

クロマフェノジドは、照射直後には 97.4%TAR であったが、徐々に減衰し、照射 30 日後(試験終了時)で 61.7%TAR に減少した。また、照射 30 日後に F が 5.8%TAR 検出され、揮発性放射能として 5.8%TAR が主に二酸化炭素として存在していることが認められた。

クロマフェノジドの推定半減期は 43.9 日であった。(参照 2)

(5) ガラス表面光分解試験

¹⁴C-クロマフェノジドを塗布したガラス製瓶の底面に、キセノンランプ(測定波長：250～750 nm(光学フィルターで 290 nm 未満の波長を除去)、光強度：36 W/m²)を照射し、ガラス表面光分解試験が実施された。親化合物は 10 日後、約 24%TAR に減衰した。推定半減期は 4.7 日であった。その他の成分が合計 64%TAR 検出されたが、多数の成分を含み、単一成分で 10%TAR を超す成分は無かった。揮発性成分は累積で 0.4%TAR であった。(参照 2)

(6) 土壌吸着試験

クロマフェノジドの土壌吸着試験が 2 種類の水田土壌(軽埴土：茨城及び高知)及び 2 種類の畑地土壌(軽埴土：石川、シルト質埴土：茨城)を用いて実施された。

土壌吸着平衡係数(K^{ads})は、6.55～38.6 及び有機炭素吸着係数(K_{oc})は、236～3780 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

クロマフェノジドの加水分解試験が実施された。その結果、酢酸緩衝液(pH 4)、リン酸緩衝液(pH 6.8)及びホウ酸緩衝液(pH 8.9)の 50°C、5 日間の反応において、いずれの条件でもその分解率は 5%未満であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-クロマフェノジドを滅菌した酢酸ナトリウム(pH 5)、酢酸アンモニウム(pH 7)、ホウ酸ナトリウム(pH 9)の各緩衝液及び自然水(pH 8.56 の湖水、米国 Wisconsin 州 Madison、Mendota 湖)にそれぞれ 0.5 ppm となるように加えた後、25°C でキセノンランプ(測定波長：250～750 nm(光学フィルターで 290 nm 以下の光を除去)、光強度：37 W/m²)を 30 日間にわたり照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中での 30 日後の残存量は、pH 5 で 5%TAR、pH 7 で 50%TAR、pH 9 で 43%TAR であった。自然水(pH 8.6)では 20%TAR が残存した。光照射区の各供試水に認められた複数の分解物について検討したが、いずれも 10%TAR 未満と僅かであった。

クロマフェノジドの推定半減期は pH 5 の供試水で 5.6 日(2.7 日)、pH 7 で 26.1 日(12.4 日)、pH 9 で 24.4 日(11.6 日)及び自然水で 12.6 日(6.0 日)であった[()内は北緯

35度(東京)、4~6月の太陽光での換算値]。(参照2)

5. 土壌残留試験

火山灰土、沖積土、壤土、埴土及び壤質砂土を用い、クロマフェノジド及び分解物 F を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期	
				クロマフェノジド	クロマフェノジド +分解物 F
圃場 試験	水田	120 ^D g ai/ha	火山灰土(茨城)	135 日	190 日
			沖積土(福岡)	22 日	27 日
	畑地	75 ^{SC} g ai/ha	火山灰土(茨城)	113 日	126 日
			壤質砂土(宮崎)	44 日	48 日
容器内 試験	水田	0.4 mg/kg *	火山灰土(茨城)	240 日	249 日
			沖積土(福岡)	146 日	151 日
	畑地		火山灰土(茨城)	175 日	427 日
			壤質砂土(宮崎)	156 日	299 日

D : 粉剤 SC : フロアブル剤 * : 容器内試験は純品を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果物、野菜及び茶を用いて、クロマフェノジド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。クロマフェノジドの最高値は茶(荒茶)の最終散布 7 日後における 13.5 mg/kg であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

クロマフェノジドの公共用水域における環境中予測濃度(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推定された。

クロマフェノジドの PEC は 0.27 ppb、BCF は 44、魚介類における最大推定残留値は 0.059 ppm であった。(参照 8)

7. 後作物残留試験

ハツカダイコン及びこまつな(前作物：葉ねぎ)、だいこん及びこまつな(前作物：水稲)を用いて、クロマフェノジド及び代謝物 F を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

その結果、全ての作物において、クロマフェノジド及び代謝物 F の残留値は極微量(<0.005 mg/kg)であった。(参照 2)

8. 乳汁移行試験

ホルスタイン種系雌泌乳牛(2頭)を用い、クロマフェノジド 0.3%粉剤 DL 3.4 g(有効成分 10 mg/頭/日)を7日間連続強制カプセル経口投与し、クロマフェノジドを分析対象とした乳汁移行試験が実施された。

投与開始日から最終投与 5 日後まで、搾乳した試料中クロマフェノジドは全て定量限界(0.005 mg/kg)未満であった。(参照 2)

9. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状及び体重 (Irwin 法)	マウス 雄 3 雌 3	0、320、800、 2000、5000 (腹腔内)	2000	5000	5000 mg/kg 体重で、極軽微な躯体筋緊張抑制 5000 mg/kg 体重雄で体重減少
	一般症状及び体重 (Irwin 法)	ラット 雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
	ヘキソバルビタール睡眠	マウス 雄 8	0、128、320、 800、2000、 5000 (腹腔内)	800	2000	2000 mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長
	体温	ラット 雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
呼吸循環器系	血圧、心拍数	ラット 雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径	ラット 雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
消化器	小腸炭末輸送能	マウス 雄 8	0、128、320、 800、2000、 5000	128	320	320 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制

				(腹腔内)			
骨格筋	握力	ラット	雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
血液	溶血、凝固 (<i>in vivo</i>)	ラット	雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
	溶血、凝固 (<i>in vitro</i>)	ラット	雄 12	0、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、 10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵	-	投与による影響なし

10. 急性毒性試験

(1) 原体の急性毒性試験

クロマフェノジドのラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験、ウサギ及びラットを用いた急性経皮毒性試験及びラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 2)

表 6 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状発現例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状発現例なし
経皮	JW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状発現例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状発現例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部被毛の汚れ (暴露当日中に消失)
		>4.68	>4.68	

(2) 代謝物及び原体混在物の急性毒性試験

クロマフェノジドの代謝物 F 及び原体混在物(J~R)の ICR マウス(一群雌雄各 5 匹)を用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 急性毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

代謝物/原体混在物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
F	>2000	>2000	症状発現例なし
J	>2000	>2000	自発行動及び呼吸数減少 (1 時間後に消失)
K	>2000	>2000	症状発現例なし
L	>2000	>2000	症状発現例なし

M	>2000	>2000	症状発現例なし
N	>2000	>2000	症状発現例なし
O	>2000	>2000	症状発現例なし
P	>2000	>2000	症状発現例なし
Q	>2000	>2000	症状発現例なし
R	>2000	>2000	症状発現例なし

1.1. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ(非洗眼群雌 6 匹、洗眼群雌 3 匹)を用いた眼一次刺激性試験及び NZW ウサギ(1 群雌 6 匹)を用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。

軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 2)

Hartley モルモット(雌)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施されており、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 2)

1.2. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体：0、300、1000、3000、10000 及び 20000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、3000 ppm 以上投与群の雄及び 10000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は、雄で 1000 ppm (64.4 mg/kg 体重/日)、雌で 3000 ppm (208 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2)

表 8 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
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 GGT 増加、TG 減少 脾比重量¹増加 脾褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 食餌効率減少 MCHC 減少、MCV 増加 ALT 減少、BUN 増加 肝絶対重量増加 脾褐色色素沈着増加
10000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 T.Chol 減少 肝絶対重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 Ht、Hb 及び RBC 減少 Cre、Alb 及び T.Chol 減少、CPK 増加 肝、腎、脾及び副腎比重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大
3000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> MCV 及び MCH 減少 肝比重量増加 	3000 ppm 以下毒性所見なし
1000 ppm 以下	毒性所見なし	

¹ 体重比重量のことを比重量という(以下、同じ)。