



資料 2-1

府 食 第 913 号
平成 19 年 9 月 25 日

食品安全委員会

委員長 見上 彪 殿

農薬専門調査会

座 長 鈴木 勝士

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 17 年 10 月 4 日付け厚生労働省発食安第 1004002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718029 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたクロルフェナピルに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりですので報告します。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

クロルフェナピルの一日摂取許容量を 0.026 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

クロルフェナピル

2007年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

目 次	- 1 -
<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>	- 4 -
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. 試験結果概要	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 薬物動態(ラット)	- 7 -
(2) 排泄	- 7 -
(3) 胆汁排泄①	- 8 -
(4) 胆汁排泄②	- 8 -
(5) 体内分布(単回投与)	- 9 -
(6) 代謝物同定・定量	- 10 -
(7) 反復投与後の排泄・分布・代謝	- 12 -
(8) 薬物動態(マウス)	- 13 -
2. 植物体内運命試験	- 13 -
(1) ひめりんご	- 13 -
(2) なす	- 14 -
(3) キャベツ	- 15 -
3. 土壌中運命試験	- 16 -
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	- 16 -
(2) 土壌表面における光分解	- 17 -
(3) 土壌吸着試験	- 17 -
4. 水中運命試験	- 17 -
(1) 加水分解試験(非標識体)	- 17 -
(2) 加水分解試験(標識体)	- 17 -
(3) 水中光分解運命試験(非標識体)	- 18 -
(4) 水中光分解運命試験(緩衝液)	- 18 -
(5) 水中光分解運命試験(自然水)	- 18 -
5. 土壌残留試験	- 19 -
6. 作物残留試験	- 19 -

7. 一般薬理試験.....	20 -
8. 急性毒性試験.....	21 -
(1) 急性毒性試験	21 -
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	21 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22 -
10. 亜急性毒性試験.....	22 -
(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	22 -
(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)	24 -
(3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	25 -
(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	26 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	26 -
(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)	26 -
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	27 -
(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)	28 -
(4) 1 年間慢性神経毒性試験(ラット)	29 -
13. 生殖発生毒性試験.....	31 -
(1) 2 世代繁殖試験(ラット)	31 -
(2) 2 世代繁殖試験(ラット)：検討試験	32 -
(3) 発生毒性試験(ラット)	33 -
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	33 -
13. 遺伝毒性試験.....	34 -
14. その他の試験-神経毒性試験(回復性)(マウス)	35 -
III. 総合評価.....	37 -
＜別紙1：代謝物/分解物等略称＞	41 -
＜別紙2：検査値等略称＞	42 -
＜別紙3：作物残留試験成績＞	43 -
＜別紙4：推定摂取量＞	50 -
＜参照＞	52 -

<審議の経緯>

1996年 4月 25日 初回農薬登録

2005年 9月 22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(適用拡大：いちご、とうがらし類)

2005年 10月 4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 1004002 号)、同接受(参照 1~58)

2005年 10月 6日 食品安全委員会第 114 回会合(要請事項説明) (参照 59)

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照 60)

2006年 3月 1日 農薬専門調査会第 42 回会合(参照 61)

2006年 7月 18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追加要請(厚生労働省発食安第 0718029 号)、同接受(参照 62)

2006年 7月 20日 食品安全委員会第 153 回会合(要請事項説明) (参照 63)

2007年 3月 15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：かぶ、さやえんどう等)

2007年 3月 22日 追加資料受理(参照 64、65)

2007年 6月 6日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 12 回会合(参照 66)

2007年 7月 4日 農薬専門調査会幹事会第 22 回会合(参照 67)

2007年 8月 9日 食品安全委員会第 202 回会合(報告)

2007年 8月 9日 より 9月 7日 国民からの御意見・情報の募集

2007年 9月 25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

<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)	(2006年 12月 21日から)
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

＜食品安全委員会農薬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 真	津田修治	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

(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 真	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	

(2007 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* 2007 年 4 月 11 日から

** 2007 年 4 月 25 日から

*** 2007 年 6 月 30 日まで

**** 2007 年 7 月 1 日から

要 約

ピロール環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である「クロルフェナピル」(IUPAC：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチルピロール-3-カルボニトリル)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(ひめりんご、なす及びキャベツ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、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、イヌ及びウサギ)、慢性毒性(イヌ及びラット)、発がん性(ラット及びマウス)、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、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、ラットを用いた 1 年間慢性神経毒性試験の 2.6 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 0.026 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(殺ダニ剤)

2．有効成分の一般名

和名：クロルフェナピル

英名：chlorfenapyr(ISO 名)

3．化学名

IUPAC

和名：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-エトキシメチル-5-トリフルオロメチル
ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-ethoxymethyl-5-trifluoromethyl
pyrrole-3-carbonitrile

CAS (No. 122453-73-0)

和名：4-ブロモ-2-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロ
メチル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoro
methyl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile

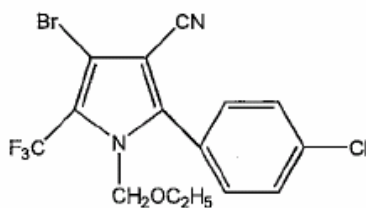
4．分子式

C₁₅H₁₁BrClF₃N₂O

5．分子量

407.6

6．構造式



7．開発の経緯

クロルフェナピルは、1998 年にアメリカンサイアナミッド社(現 BASF 社)により開発されたピロール環を有する殺虫剤(殺ダニ剤)である。2002 年に三菱化学株式会社が我が国における開発と販売の独占実施権を取得している。

三菱化学株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(いちご、とうがらし類、かぶ、さやえんどう等)がなされ、参照 1~57、64、65 の資料が提出されている。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. 試験結果概要

各種運命試験(II.1~4)は、クロルフェナピルのピロール環 2 位の炭素を ^{14}C で標識したものの(pyr- ^{14}C -クロルフェナピル)及びフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものの(phe- ^{14}C -クロルフェナピル)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度はとくに断りがない場合はクロルフェナピルに換算した。代謝物/分解物等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(ラット)

SD ラットに pyr- ^{14}C -クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能推移は表 1 に示されている。

血中濃度は投与後、経時的に上昇し、雌雄とも 8~12 時間後に最高濃度($C_{\max}$)に達した。その後、明確な二相性を示すことなく減少し、168 時間後には $C_{\max}$ の 7~14%まで低下した。消失半減期($T_{1/2}$)は、43~58 時間であった。投与 168 時間後までの血中薬物濃度曲線下面積(AUC)はほぼ投与量に比例して増加し、高用量群では低用量群での結果の 9.6~10 倍であった。(参照 2)

表 1 血中放射能推移

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	8	8	8	12
$C_{\max}$ (mg/L)	0.942	1.08	13.5	10.4
$T_{1/2}$ (hr)	55.3	57.3	43.1	54.4

注)4 動物の平均。

(2) 排泄

SD ラットに pyr- ^{14}C -クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与した排泄試験が実施された。投与後 168 時間の尿、糞及びケージ洗浄液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

糞中への排泄率は尿中排泄の約 5 倍以上であり、糞中への排泄が主要な排泄経路であった。糞中への排泄率は高用量投与群において僅かに高まる傾向が認められた。尿中排泄率には僅かに雌雄間差が認められ、雄において雌の約 1.5 倍の排泄率であった。体内残留は高用量群においては総投与放射能(TAR)の 2.2~2.5%であった。低用量群では約 2 倍の 4.2~4.7%TAR であった。(参照 2)

表 2 尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量	2 mg/kg 体重				20 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
pyr- ¹⁴ C-クロルフェナピル	15.5	74.8	9.6	81.5	11.2	83.3	8.1	84.8

*：ケージ洗浄液を含む。

(3) 胆汁排泄①

SD ラット(胆管カニュレーション処理)に pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後 24 時間の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 24 時間の胆汁、尿(ケージ洗浄液を含む)及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 24 時間に胆汁中に排泄された放射能は、同時に尿中に排泄された放射能の 3.0~7.5 倍に達し、消化管より吸収された放射能の主要排泄経路は胆汁中であることが示された。胆汁、尿中への排泄率の和は尿・糞中排泄試験における尿中排泄率を大きく上回っていることから、尿・糞中排泄試験における糞中放射能の一部は胆汁を介して消化管内に排泄された放射能に由来するものと考えられた。(参照 2)

表 3 胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*	糞
2	雄	30.1	4.0	9.7
	雌	24.1	4.8	2.3
20	雄	17.4	5.5	18.8
	雌	19.9	4.4	10.8

*：ケージ洗浄液を含む。

(4) 胆汁排泄②

SD ラット(胆管カニュレーション処理)に pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿、糞及びケージ洗浄液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 48 時間に胆汁中に排泄された放射能は、同時に尿中に排泄された放射能の 2.6~5.9 倍に達し、投与後 24 時間の試験[1.(3)]と同様に、消化管より吸収された放射能の主要排泄経路が胆汁中であることが示された。胆汁中代謝物の組成は投与 24 時間後

以降も顕著に変化する傾向は認められなかった。胆汁中代謝物は代謝物同定試験(後述の 1.(6))とほぼ同様なパターンを示し、主要代謝物は極性化合物(K の抱合体)であり、その他に L、K、J 及び B が検出され、親化合物は検出されなかった。(参照 4)

表 4 胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿 ¹⁾	糞
2	雄	44.0	7.5	32.6
	雌 ²⁾	37.4	7.1	15.1
20	雄	18.8	7.2	58.6
	雌	25.8	5.5	31.7

¹⁾: ケージ洗浄液を含む。 ²⁾: 3 動物の平均。他は 4 動物の平均。

(5) 体内分布(単回投与)

SD ラットに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、投与 168 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

低用量及び高用量の単回投与における主要組織の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

吸収された放射能は、種々の組織に分布し、脂肪組織中に最も高濃度に分布した。肝臓、腎臓、副腎等においても投与後初期の段階において血漿中濃度よりも高濃度に分布する傾向が認められた。消化管を除く組織の放射能の合計は投与 8 時間後において最も高く、低用量群では 35~36%TAR、高用量群で 29~39%TAR であった。最高濃度に達した後の減衰は血漿中濃度の減衰にほぼ比例して速やかであり、脂肪組織においては投与 168 時間後に最高濃度の 1/10 以下にまで低下した。投与 168 時間後における消化管を除く組織の放射能の合計は低用量群で 3.1~4.1%TAR、高用量群で 1.5~2.0%TAR まで低下しており、残留傾向は認められなかった。投与 168 時間後における体内に残存する放射能の多くは、脂肪組織の他、皮膚、筋肉等の全身にわたる組織に分布しており、特定の組織に高濃度に残存している傾向は認められなかった。(参照 2)

表 5 主要組織の残留放射能濃度(μg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
2 mg/kg 体重	雄	脂肪(5.81)、褐色脂肪(4.54)、血漿(1.88)、肝臓(1.86)、血液(1.06)、リンパ節(1.00)	脂肪(0.37)、血漿(0.21)、肝臓(0.19)、血液(0.12)、その他(0.10未満)
	雌	褐色脂肪(6.27)、脂肪(4.96)、肝臓(1.82)、血漿(1.63)、リンパ節	脂肪(0.64)、血漿(0.23)、肝臓(0.20)、血液(0.14)、褐色脂肪

		(1.20)、甲状腺(0.98)、血液(0.93)	(0.11)、その他(0.10 未満)
20 mg/kg 体重	雄	脂肪(55.0)、褐色脂肪(43.7)、肝臓(11.6)、血漿(9.47)、リンパ節(7.66)、皮膚(5.46)、血液(5.34)、副腎(4.75)	血漿(1.13)、肝臓(1.06)、血液(0.71)、脂肪(0.64)、腎臓(0.45)、その他(0.40 未満)
	雌	褐色脂肪(66.5)、脂肪(50.2)、肝臓(19.9)、血漿(15.0)、リンパ節(11.4)、副腎(10.9)、皮膚(9.94)、卵巣(8.65)、血液(8.51)、甲状腺(8.20)、腎臓(8.20)	脂肪(2.02)、血漿(1.14)、肝臓(1.03)、血液(0.72)、腎臓(0.45)、褐色脂肪(0.41)、その他(0.40 未満)

1)：雌雄とも投与 8 時間後。 2)：雌雄とも投与 168 時間後。

(6) 代謝物同定・定量

SD ラットに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁試料中のクロルフェナピルの代謝物の同定・定量試験が実施された。

糞及び尿中における代謝物は表 6 に、胆汁及び糞中における代謝物は表 7 に示されている。

代謝物は尿中に 11 種、糞中に 25 種(内 1 種はクロルフェナピル未変化体)、胆汁中に 17 種が検出された。これらのうち 5 種がクロルフェナピル未変化体、B、D、F 及び K と同定された。クロルフェナピル未変化体、D 及び F は糞中のみに検出された。B は糞及び胆汁中に、K は尿、糞及び胆汁中に検出された。これらの他に、尿中で I が検出され、尿及び胆汁中で J、尿、糞及び胆汁中で L の構造が推定された。

尿及び糞中に共通して検出された K が主要な代謝物であったが、非常に多数の代謝物が生成したため、各々の含有率は低く、最大でも 10%TAR を超える代謝物は認められなかった。代謝物の多くは 1%TAR 以下の微量代謝物であった。尿及び糞中の未同定極性代謝物(U-2~4、F-2~6 等)は、β-グルクロニダーゼ及びサルファターゼ処理によっては全く変化を受けなかった。これらの尿及び糞中極性代謝物は、胆汁中代謝物の腸肝循環を経た変化が成因と考えられることから、K の他の抱合体あるいは K がさらに変化を受けた代謝物の抱合体であると推察された。

表 6 糞及び尿中における代謝物(%TAR)

投与量	性別	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	糞	17.0	B(1.6)、D(0.5)、F(0.3)、K(3.8)、L(1.4)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(13.8)
		尿	—	I(0.6)、J(0.1)、K(2.7)、L(1.1)、 未同定 U-2、3、4*(4.4)
	雌	糞	23.1	B(1.4)、D(0.4)、F(0.6)、K(3.1)、L(2.5)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(11.8)
		尿	—	I(0.3)、J(<0.1)、K(2.8)、L(0.8)、 未同定 U-2、3、4*(2.2)

20 mg/kg 体重	雄	糞	35.2	B(0.9)、D(0.7)、F(0.3)、K(2.8)、L(2.2)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(10.0)
		尿	—	I(0.4)、J(0.1)、K(2.3)、L(0.8)、 未同定 U-2、3、4*(3.7)
	雌	糞	33.0	B(1.1)、D(0.6)、F(0.3)、K(2.5)、L(2.4)、 未同定 F-2、3、4、5、6*(8.5)
		尿	—	I(0.3)、J(<0.1)、K(2.7)、L(0.6)、 未同定 U-2、3、4*(1.9)

—：検出されず。*：K 及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

胆汁中の主要代謝物は極性代謝物(B-2~B-6)であった。これらの代謝物は、β-グルクロニダーゼあるいはサルファターゼによる処理を行っても変化を受けないが、塩酸処理により主に K を生成することから、グルクロナイド、サルフェート以外の K の何らかの抱合体であると推定された。糞中にはこれらに相当する代謝物が検出されないことから、消化管内で変化を受けるか、あるいは腸肝循環によりさらに代謝されることが示唆された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物の同定及び定量結果より、以下のようなクロルフェナピルの体内動態が示唆された。即ち、クロルフェナピルの主要代謝経路は K を生成する経路であり、中間代謝物として *N*-アルキル基が脱離した F を経由し、ピロール環 4 位が変換を受ける経路と推定された。その他の代謝経路として、脱ハロゲン化、*N*-アルキル基末端の酸化等も見い出された。代謝物はいずれもピロール環、フェニル環の双方を保持しており、代謝過程において両環間の結合が開裂する可能性のないことが示された。また、これらの体内動態に顕著な雌雄差は認められなかった。(参照 3)

表 7 胆汁及び糞中における代謝物(%TAR)

投与量	性別	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	雄	胆汁	—	B(0.2)、J(0.5)、K(1.5)、L(1.2)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(20.7)
		糞	8.9	D(<0.1)、F(0.2)、K(0.1)
	雌	胆汁	—	B(<0.1)、J(0.4)、K(1.4)、L(0.8)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(16.9)
		糞	2.1	D(<0.1)、F(0.1)、K(0.1)
20 mg/kg 体重	雄	胆汁	—	B(0.1)、J(0.6)、K(0.8)、L(0.7)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(12.3)
		糞	17.5	D(0.2)、F(0.2)、K(<0.1)
	雌	胆汁	—	B(0.1)、J(0.4)、K(1.3)、L(0.7)、 未同定 B-2、3、4、5、6*(14.0)
		糞	10.1	D(0.1)、F(0.1)、K(<0.1)

—：検出されず。*：K 及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

(7) 反復投与後の排泄・分布・代謝

SD ラット(一群雄各 4 匹)に pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重/日)で 7 日間(計 7 回)反復経口投与し、最終投与 168 時間後まで定期的に尿及び糞を採取し、また、最終投与 8、24 及び 168 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

反復投与における尿及び糞中排泄率は表 8、主要組織の残留放射能濃度は表 9、最終投与後 72 時間の尿及び糞中における代謝物は表 10 に示されている。

糞中への排泄率は尿中排泄率の約 5 倍以上であり、糞中への排泄が主な経路であった。投与期間中の累積排泄率は累積投与量にほぼ比例して上昇しており、反復投与によって排泄が顕著に遅延する傾向は認められなかった。投与終了後の排泄パターンは単回投与時とほぼ同様であり、最終投与 168 時間後に、尿、糞の合計で 93.4%TAR が排泄された。

吸収された放射能は種々の組織に分布し、各組織とも最終投与 8 時間後に最高濃度を示した。血漿中濃度よりも高濃度に分布する組織は、最終投与 8、24 及び 168 時間後の脂肪及び 168 時間後の肝臓であった。脂肪組織中には最も高濃度の分布が認められたが、最終投与 168 時間後には最高濃度の約 15%まで低下した。最終投与 168 時間後の体内残存は低レベルであり、残留傾向は認められなかった。神経系組織における分布濃度は低く、血漿中濃度の 1/10～1/50 程度であった。以上の体内動態は単回投与時と同様であり、反復投与によって体内動態が変化することはないことが示された。代謝物の分析結果も単回投与と同様であったことから、代謝経路も単回投与時と同様であると推定された。(参照 5)

表 8 尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%TAR)

投与回数	最終投与後 経過時間(hr)	累積排泄率		
		尿	糞	尿+糞
1		1.0	5.1	6.1
6		9.5	56.8	66.3
7	24	11.9	68.8	80.7
	168	14.5	78.9	93.4

表 9 反復投与後の主要組織の残留放射能濃度(μg/g)

経過時間(hr)		
8	24	168
脂肪(13.0)、血漿(7.09)、褐色脂肪(7.03)、肝臓(5.54)、血液(4.71)、皮膚(3.11)、腎臓(2.33)、その他(2.00 未満)	脂肪(9.17)、血漿(4.98)、褐色脂肪(3.96)、肝臓(3.39)、血液(3.00)、その他(2.00 未満)	脂肪(2.05)、肝臓(1.16)、血漿(0.987)、褐色脂肪(0.564)、腎臓(0.427)、血液(0.415)、その他(0.40 未満)

表 10 最終投与後 72 時間の尿及び糞中における代謝物(%TAR)

投与量	部位	クロルフェナピル	代謝物
2 mg/kg 体重	尿	—	I(0.1)、J(0.1)、K(0.9)、L(0.1) 未同定 U-2、3、4*(1.2)
	糞	1.1	A(1.1)、B(0.3)、D(<0.1)、F(0.1)、K(0.8)、 L(0.5)、未同定 F-2、3、4、5、6*(4.0)

—：検出されず。*：K 及びさらに代謝を受けた代謝物の抱合体。

(8) 薬物動態(マウス)

ICR マウスに pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを低用量(2 mg/kg 体重)及び高用量(20 mg/kg 体重)で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血中放射能推移は表 11 に示されている。血中濃度は投与後、経時的に上昇し、雄は投与 4~8 時間後に、雌は投与 4~12 時間後に C_{max} に達した。その後二相性の減衰を示し、投与 168 時間後には C_{max} の 9~15% まで低下した。T_{1/2} は雄が 77~106 時間、雌が 52~74 時間であった。投与 168 時間後の高用量群の AUC は、低用量群の 5~6.5 倍であった。(参照 6)

表 11 血中放射能推移

投与量	2 mg/kg 体重		20 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	4	8	12
C _{max} (mg/L)	2.63	3.21	13.5	18.8
T _{1/2} (hr)	106	52.1	76.6	73.7

注)4 動物の平均。

2. 植物体内運命試験

(1) ひめりんご

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、ひめりんご(品種：Malus prunifolia)におけるグロースキャビネット(25~27°C、10000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの揮散について、①ひめりんごの葉に塗布(試験期間：4 日間)、②ガラス面に塗布(4 日間)、③水溶液に通気(2 日間)、④濾紙に塗布して水に浸す(7 日間)、⑤水に浸さない(7 日間)の各試験を実施した結果、クロルフェナピルの揮散率は①42%TAR、②0%TAR、③48%TAR、④46%TAR、⑤22%TAR であった。なお、クロルフェナピルは水が介在する状態で揮散しやすいことが明らかになった。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液を、葉面処理では、葉表及び葉裏の全面に一葉当たり 9.70 µg(0.37 µg/cm²)の割合で、果実処理では果実表面の全面に一個当たり 4.85 µg を塗布し、グロースキャビネット内で 56 日間生育させた。処理部位における放射能は果実においては、処理直後が総処理放射能(TAR)の 94.0%であり、その後、経時的に減少し、処理 56 日後には 54.9%TAR となった。この時、親化合物は総

残留放射能(TRR)の 99.1%を占めた。果実表面における残留放射能は経時的に減少したが、逆に溶媒可溶性放射能は処理 28 日後には 23.8%TAR となり、果実内への吸収量増加が認められた。しかし、水可溶性及び非抽出性放射能は増加せず、0.3%TAR 以下であった。代謝物 F が処理 28 日後に 0.3%TAR、56 日後に 0.2%TAR 検出された。

葉においては、処理直後の 95.8%TAR(36.6 mg/kg)から処理 7 日後に 20.5%TAR、56 日後に 15.9%TAR と急速に減少した。親化合物は処理 56 日後で 75.5%TRR を占めた。表面残留性放射能は果実より速く減少したが、吸収量は果実より少なく、処理 7 日以降 8~10%TAR の範囲内にあった。代謝物として F が 1.9%TAR(56 日後)が検出された。また、水溶性画分の β -グルコシダーゼ分解により K 及び未同定代謝物 UK-1 が生成し、K は処理 28 日及び 56 日後に 0.1%TAR を検出した。他に多数の高極性代謝物が認められたが、いずれも 0.2%TAR 以下で同定できなかった。

本処理条件下の果実及び葉におけるクロルフェナピルの推定半減期は、処理放射能対比ではそれぞれ 100 日以上及び 3 日、残留濃度対比では 20 日及び 3 日であり、部位間で大きな差があった。これは水の蒸散に伴う揮散が関与しているものと推察された。(参照 7)

(2) なす

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、なす(品種：千両 2 号)におけるグロースキャビネット(25~27°C、10000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピル 0.21 μ g/mL を含む水耕液に、なす幼苗(第二葉未展開期)の根部を浸し、6、24、48 及び 96 時間後に植物を採取し、4 部位(根、茎、子葉及び本葉)の放射能を測定した。その結果、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを添加した水耕液中の放射能は、根部で処理 96 時間後に 70.2%TAR となった。根より上部の茎への移行は処理 48 時間後に 0.4%TAR であったが、葉への移行はなかった。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の希釈液(100 μ g/mL)を果実の表面にクロルフェナピル 6.3 μ g/個の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に処理果実を採取し、放射能を測定した。また、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の希釈液(100 μ g/mL)を着果部位直下の葉表及び葉裏の全面にクロルフェナピルを 0.22 μ g/cm² の割合で塗布し、処理直後、3、7、14 及び 28 日後に処理葉、直上の葉、直下の葉及び処理部位の上の果実及びそれらの葉や果実がついていた茎に分割、採取して、放射能を測定した。その結果、処理部位における放射能は果実では処理直後で 94.9%TAR であったが、処理 28 日後には 29.6%TAR となった。表面の残留放射能は経時的に減少し、逆に溶媒可溶性放射能が増加して、果実内への吸収量増加が認められた。しかし、水可溶性及び非抽出性放射能は増加せず、0.1%TAR 以下であった。葉面処理の処理葉では、直後が 94.0%TAR で、処理 28 日後には 20.4%TAR となったが、非処理部位への移行はいずれの部位とも 0.2%TAR 以下であった。表面の残留放射能は果実より速やかに減少したが、吸収量は 6~10%TAR の範囲内にあった。また、水可溶性及び非抽出性放射能量は経時的に徐々に増加したが、処理 28 日後で 1.5%TAR 未満であった。

表面残留及び溶媒可溶性放射能画分中の代謝物を解析した結果、果実及び葉面処理でのクロルフェナピルは処理 56 日後で 29.5%TAR 及び 18.2%TAR で、その他に F が

同定されたが、その生成量は処理果実及び処理葉においても、0.1%TAR 以下であった。その他の代謝物も処理果実及び処理葉に検出されたが、その各代謝物の合計はいずれも 0.1%TAR 以下であった。(参照 8)

(3) キャベツ

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを使用して、キャベツ(品種：秋得)におけるグロースキャビネット(20~22°C、50000 Lx(12hr/日)光照射)内での植物体内運命試験が実施された。

1) 土壌処理

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液(100 µg/mL)を、土壌(沖積土)に 0.2 mg ai/kg 相当量を加え、明条件(室内光、25°C)及び暗条件(28°C)で 30 日間インキュベーションした。その後、第一本葉期(播種 2 週間後)のキャベツ幼苗を移植し、7、14 及び 28 日後に試料を採取し、本葉、子葉、茎、根及び土壌に分画し放射能を測定した。その結果、明条件及び暗条件における pyr-¹⁴C-クロルフェナピル添加 30 日後の土壌中の抽出成分は 75.6%TAR 及び 82.4%TAR、さらに溶媒可溶性代謝物として、それぞれ 4.5%TAR 及び 6.9%TAR 検出した。両条件下での代謝物生成量に有意な差はみられず、主要代謝物は D であった。この土壌にキャベツ幼苗を移植し 28 日間生育させた結果、植物体中に放射能が 1.2~1.3%TAR 吸収された。その大部分は根に分布し、クロルフェナピル及び D が検出された。茎葉部への移行は 0.2%TAR であり、本葉でクロルフェナピルのみが 0.1%TAR 以下検出された。なお、植え付け時(30 日間のプレインキュベーション期間直後)の土壌中の TRR 及びクロルフェナピル及び D はそれぞれ 93~97%TAR、71~76%TAR、3.0~4.4%TAR、キャベツ栽培の 28 日後には 82~96%TAR、59~61%TAR、2.7~3.0%TAR であった。植物体における放射能濃度に土壌の前処理の違いによる差は認められなかった。

2) 結球処理

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルの 10%乳剤の 1000 倍希釈液 1 mL を、結球部分を中心に半径 10 cm の範囲(繁茂した外葉を含め 8~10 枚)に塗布した(約 0.30 µg/cm²)。その後グロースキャビネット内(20~22°C)で生育させ、7、14 及び 28 日後に施用部位(結球より外れ外葉となった部分を含め 11~14 枚)、その他の葉(施用時に結球部分を中心に 10 cm の範囲に入らなかった外葉 8~12 枚)及び結球部分に分けて採取し、放射能を測定した。その結果、処理部位の TRR は処理直後 89.6%TAR、7 日後以降 28 日後まで約 70%TAR が検出された。水可溶性及び非抽出性放射能は 28 日後でそれぞれ 2.2 及び 2.3%TAR まで増加した。しかし、その他の葉及び結球部分への移行は 28 日後において 1.2%TAR 及び 0.2%TAR であった。

処理部位及びその他の葉における溶媒可溶性放射能画分中の残留放射能の化学形態は、処理部位では各時期ともに親化合物が 64%TAR 以上を占めた。処理部で 7 日後以降わずかに 5 種(そのうち K、D 及び F が同定された)が検出されたが、その他の葉ではクロルフェナピルのみが 0.4~1.0%TAR 検出された。また、代謝物については処理部位において溶媒可溶性代謝物が 14 日後に最高値を示し D 及び K が 0.5%TAR、F が 0.3%TAR 検出されたが、その他はいずれも 0.1%TAR 以下であった。水可溶性代謝物の合計は 28 日後に 2.2%TAR となり、代謝物は極性が一番高いもので最大

0.7%TAR を示したが、その他の代謝物は、9 種類以上の未同定極性代謝物でいずれも 0.2%TAR 以下であった。その他に非抽出性代謝物が 2.3%TAR 生成した。以上より、キャベツにおける主要な代謝反応はピロール環上のブロム基の脱離による D、脱ブロム化と酸化による K 及び *N*-脱エトキシメチルによる F の生成であった。(参照 9)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルまたは phe-¹⁴C-クロルフェナピルを使用し、火山灰・軽埴土(茨城土壌)及び沖積・埴壤土(高知土壌)における好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件下では空気、嫌氣的条件下では窒素を通気してプレインキュベーションした土壌及びオートクレーブで滅菌した土壌に標識化合物を乾土あたり約 0.5 µg/g 処理し、最大容水量を約 60%に調節した後、遮光下、28°C で、インキュベートした。

好氣的条件下において標識体間及び土壌間でクロルフェナピルの減衰に差はほとんどなかった。土壌中の溶媒可溶性放射能は経時的に減少し、処理 240 日後で 77~81%TAR、365 日後には茨城土壌で 63%TAR、高知土壌で 76%TAR となった。茨城土壌及び高知土壌でのクロルフェナピルの推定半減期は 230~250 日及び 260 日であった。親化合物を含めて phe-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 8 種類の分解物、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 10 種類の分解物を分離し、このうち 7 種類(C、D、E、F、G、H 及び K)を同定した。主要分解物は D であり、茨城土壌では phe-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 240 日後に 24.9%TAR、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 365 日後に 27.3%TAR に達した。同様に、高知土壌では、phe-¹⁴C-クロルフェナピル処理区では 240 日後に 26.5%TAR、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル処理区で 365 日後に 29.9%TAR に達した。その他の分解物の生成量は 3%TAR 以下であった。

水可溶性放射能は両土壌とも 1%TAR 前後と僅かであった。一方、非抽出性放射能は経時的に増加し、処理 365 日後には茨城土壌で 20%TAR、高知土壌で 16%TAR となった。また、¹⁴CO₂ の発生及び揮散性化合物は少なく、処理 365 日後にはそれぞれ茨城土壌で 2.1%TAR 及び 1.4%TAR、高知土壌で 3.6%TAR 及び 2.7%TAR であった。揮発性化合物としてクロルフェナピル及び分解物 D が最終的に茨城土壌で 0.3~0.4%TAR 及び 0.2~1.0%TAR、高知土壌でそれぞれ 0.3~0.9%TAR 及び 0.6~1.8%TAR 検出された。

ピロール環とフェニル環の結合部分は両標識体施用とも ¹⁴CO₂ 発生量に差がないこと及び同定された分解物はいずれも両環を有していることから、結合部分の開裂はないものと考えられた。

嫌氣的条件の処理 30 日後において、クロルフェナピルは約 10%TAR と緩やかに分解し、主要分解物 D の生成量は 3.3%TAR に留まり好氣的条件の約 1/2 と少なかった。また、滅菌条件下では処理直後と 30 日後では分解物の量に殆ど差がなかった。

以上のことから、クロルフェナピルは主に酸化反応を受けて消失することが明らかとなった。(参照 10)

(2) 土壌表面における光分解

直径5 cmのガラスシャーレに約5 gの土(Agricultural Research Center (Princeton、ニュージャージー)から入手した *Sassafras sandyloam*)を入れ、pyr-¹⁴C-クロルフェナピル及び phe-¹⁴C-クロルフェナピルを 440 g ai/ha となるように添加し、25±1°C でキセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用、光強度 0.35 W/m²、波長 340 nm)を 30 日間照射した。

試験系からの総放射能回収率は phe-¹⁴C-クロルフェナピルで 95.3~104%及び pyr-¹⁴C-クロルフェナピルで 95.0~100%と良好で、揮散等による損失を認めなかった。照射区においてクロルフェナピルは擬一次反応速度論的に減衰し、30 日間で約 25%が分解した。推定半減期は、phe-¹⁴C-クロルフェナピルで 68 日、pyr-¹⁴C-クロルフェナピルで 82 日と推定された。2 種類の分解物 F 及び K が生成され、30 日後にはそれぞれ約 5% TAR を占めた。同定できない放射性成分が複数認められたものの、両標識体のいずれについても抽出された放射能の 3%以上を占める分解物はなかった。(参照 11)

(3) 土壌吸着試験

クロルフェナピルの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌(高知、茨城、長野及び石川)を用いて実施された。

吸着係数 K は 101~224、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 2350~13100 であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験(非標識体)

非標識クロルフェナピルを pH 4 (0.1 M フタル酸緩衝液)、pH 7 (0.1 M リン酸緩衝液) 及び pH 9 (0.1 M ホウ酸緩衝液)の緩衝液にそれぞれ 0.05 mg/L となるように加えた後、50±0.2°C の条件下でインキュベートし、7 日間にわたり加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 9 の緩衝液における処理 7 日後のクロルフェナピルの残存率はそれぞれ 83 及び 82% TAR(推定半減期は 25 及び 29 日)であり、50°C における加水分解に対して不安定であった。pH 7 では残存率 94% TAR、推定半減期 1 年以上と安定であった。

さらに、pH 4 及び 9 の緩衝液において、室温(25°C)条件下で、28 日間にわたる加水分解試験を実施した。

その結果、25°C 条件下での pH 4 及び 9 の緩衝液におけるクロルフェナピルの残存率はそれぞれ 104 及び 101% TAR、推定半減期は pH 4 及び 9 とともに 28 日以上であり、安定であった。(参照 13 及び 14)

(2) 加水分解試験(標識体)

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルまたは phe-¹⁴C-クロルフェナピルを pH 5 (0.5 M フタル酸緩衝液)、pH 7 (0.5 M リン酸緩衝液)及び pH 9 (0.5 M ホウ酸緩衝液)の緩衝液にそれぞれ 0.07 mg/L となるように加えた後、25±1°C の条件下で、30 日間にわたり加水分解試験が実施された。その結果、両標識体とも 25°C において pH 5、7 及び 9 のいずれにおいても 30 日後のクロルフェナピルの残存率は 99%以上で、推定半減期も 30 日以上

であり、加水分解に対して安定であった。(参照 15)

(3) 水中光分解運命試験(非標識体)

純水及びろ過滅菌した河川水(pH 7.5、神奈川県)にクロルフェナピルアセトン溶液を添加して 0.05 mg/L 溶液を調製し、290 nm 以下の光を除去したキセノンランプ(830 W/m²、測定波長 290~830 nm)を 16 時間照射した。この場合のクロルフェナピルの推定半減期は純水中で 7 時間、河川水中で 14.6 時間であった。(参照 16)

(4) 水中光分解運命試験(緩衝液)

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルまたは phe-¹⁴C-クロルフェナピルを pH 5(酢酸緩衝液)、pH 7(0.067 M リン酸緩衝液)及び pH 9 (0.01 M ホウ酸緩衝液)の緩衝液にそれぞれ 0.065 mg/L となるように加えた後、25±1°C でキセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用、光強度 239.2 W/m²、測定波長 300~800 nm)を 30 日間にわたり照射し、水中光分解運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピル及び phe-¹⁴C-クロルフェナピルとも光照射により速やかに分解し、30 日後にクロルフェナピルは pH 5 で 1.3~2.3% TAR、pH 7 で 4.5~8.8% TAR、pH 9 で 0.9~1.2% TAR であった。主たる分解物としてクロルフェナピル異性体 O が同定され、その生成量は処理 30 日後において、pH 5 で 51.7~54.5% TAR、pH 7 で 61.8~62.0% TAR、pH 9 で 61.9~70.7% TAR であった。その他に複数の未同定分解物及び極性分解物が検出されたが、いずれも少量であり、10% TAR を超えて生成する分解物はなかった。

各緩衝液中においてクロルフェナピルは擬一次反応的に減衰した。算出された pH 5、7 及び 9 の緩衝液におけるクロルフェナピルの推定半減期は、それぞれ 5.2、7.5 及び 4.8 日であった。これは東京における 4~6 月の平均全天日射量に換算すると、pH 5、7 及び 9 においてそれぞれ 12.6、18.1 及び 11.6 日に相当した。(参照 17)

(5) 水中光分解運命試験(自然水)

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルを自然水(pH 7.2、大阪府河内長野市の地下水)に 0.06 µg/L となるように加えた後、25±2°C でキセノンアークランプ(波長 290 nm 以下の短波長紫外線吸収フィルター使用、光強度 537.1 W/m²、測定波長 300~800 nm)を 8 日間照射し、水中光分解運命試験が実施された。

pyr-¹⁴C-クロルフェナピルは光照射により速やかに分解し、処理 8 日後に 7.8% TAR に減少した。主たる分解物としてクロルフェナピル異性体 O が検出され、その生成量は処理 8 日後において 55.7% TAR に達した。また、エチル基の末端が酸化を受けた B が 5.6% TAR 検出された。その他に複数の未同定分解物が検出されたが、いずれも少量であり、10% TAR を超えて生成する分解物はなかった。

自然水中での光照射によりクロルフェナピルは擬一次反応的に減衰し、算出された推定半減期は 2.3 日であった。これは東京における 4~6 月の平均全天日射量に換算すると 12.3 日に相当した。自然水中においてクロルフェナピルは速やかに分解するものと考えられた。(参照 18)

5. 土壌残留試験

容器内試験では火山灰・軽埴土(茨城及び熊本)及び洪積・重埴土(福岡)、圃場試験では火山灰・軽埴土(茨城)及び沖積・埴壤土(高知)を用いて、クロルフェナピル及び分解物 D を分析対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場試験)が実施された。

推定半減期は表 15 に示されており、クロルフェナピルとしては 23~92 日、クロルフェナピルと分解物 D の含量として 114 日であった。(参照 19)

表 15 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	クロルフェナピル	クロルフェナピル +分解物 D
容器内試験	0.15 mg/kg	火山灰・軽埴土	23 (茨城) 40 (熊本)	—
		洪積・重埴土	92	114
圃場試験	150 g/ha	火山灰・軽埴土	35	—
		沖積・埴壤土	48	—

*：容器内試験で原体、圃場試験で 10%フロアブル剤を使用。 —：検出限界未満。

6. 作物残留試験

クロルフェナピルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトンで抽出した試料を精製後、窒素リン検出器若しくは電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフを用いて定量するものであった。参考のため代謝物 F 及び D を一部の作物について分析した。

結果は別紙 3 に示されており、クロルフェナピルの最高値は、茶(荒茶)の最終散布 7 日後における 31.4 mg/kg であった。代謝物 F の最高値は、茶(荒茶)の最終散布 14 日後における 0.39 mg/kg であった。また、代謝物 D はキャベツとだいこん(根部)の 2 作物についてのみ分析し、いずれも定量限界未満であった。(参照 20)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、クロルフェナピルを暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表 16 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ルフェナピルが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたいちご、とうがらし類、かぶ、さやえんどう、非結球キャベツ、すいぜんじな、リーフレタス、サラダ菜、こまつな、みずな、さんとうさい、ひろしまな、よもぎ、バナナ及びリンゴ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もとに行った。

表16 食品中より摂取されるクロルフェナピルの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児(1~6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 (μ g/人/日)	296	180	289	334

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 21)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/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	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 3	0、0.3、1、3、 10、100 (経口)	1	3	3 mg/kg 体重以上で症状発 現(身づくろい・反応性・自 発運動の低下、歩行異常、 腹位姿勢、下痢、間代性痙 攣、流涎、瞳孔散大) 30 mg/kg 体重以上で死亡
	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 3	0、3、10、30、 100、300 (経口)	10	30	30 mg/kg 体重以上で症状 発現(身づくろい・反応性・ 自発運動の低下、体温上 昇、腹位姿勢、四肢の異常 姿勢、間代性痙攣、歩行異 常流涎) 100 mg/kg 体重以上で死 亡
	ヘキソシル ピタール睡眠	マウス	雄 8	0、1、3、10 (経口)	10	—	投与による影響なし
	体温 (直腸温)	ラット	雌 6	0、3、10、30 (経口)	10	30	体温上昇
	自発脳波	ウサギ	雄 3	0、3、10、30 (経口)	30	—	投与による影響なし
呼吸・循 環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ウサギ	雄 3	0、3、10、30 (十二指腸内)	30	—	投与による影響なし
自律神 経系	瞳孔径	ラット	雄 6	0、3、10、30 (経口)	30	—	投与による影響なし
消化 器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	マウス	雄 8	0、1、3、10 (経口)	10	—	投与による影響なし
骨格筋	懸垂動作 試験	マウス	雄 8	0、1、3、10 (経口)	10	—	投与による影響なし
血液	血液 凝固能	ラット	雄 6	0、3、10、30 (経口)	30	—	投与による影響なし

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

SD ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性吸入毒性試験、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 18 に示されている。(参照 22~25)

表 18 急性毒性試験結果概要(原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	461	304	雌雄：自発運動の減少、呼吸促迫、間代性痙攣、流涎、腹臥位 雄：仰臥位、左下横臥
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	45	78	雌雄：活動性低下
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：苦悶呼吸、活動性低下、あえぎ呼吸、鼻流出物、性器の汚れ
		0.83	>2.7	

代謝物 F、D、G 及び K の SD ラット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 19 に示されている。(参照 26~29)

表 19 急性毒性試験結果概要(代謝物)

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	F	SD ラット 雌雄各 5 匹	27.0	29.4	雌雄：後肢伸展を伴う虚脱状態 雌：活動性増加、苦悶状態
経口	D	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	雄：活動性低下 雄 1 匹、雌 1 匹死亡
経口	G	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5000	2500	雌雄：下痢 雌：活動性低下、頻尿、眼瞼下垂 雄 5000 mg/kg で死亡
経口	K	SD ラット 雌雄各 5 匹	776	1370	雌雄：流涎、呼吸困難、活動性低下、高体温 雄：血様流涎、鼻周囲の褐色物、脱水状態、尿中赤色物 雌：眼瞼下垂、頻尿、虚脱状態

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(原体：0、45、90 及び 180 mg/kg 体重)投与による急性神経毒性試験が実施された。

180 mg/kg 体重投与群において、雌雄各 2 匹が死亡した。

一般状態観察において、180 mg/kg 体重投与群の 5 匹に嗜眠状態が見られ、そのうち 2 匹は投与日に死亡し、他の 3 匹は翌日回復した。90 mg/kg 体重投与群の 2 匹に嗜眠状態が見られ、投与翌日に回復した。機能検査では 180 mg/kg 体重投与群で歩行異常、運動障害、覚醒レベルの低下がみられた。

自発運動量の検査において、180 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量が対照群に比べて有意差はないものの低値を示した。同群の自発運動量は、投与前の検査においても対照群に比べ僅かに低値であり、同群の雌では投与当日に同様の変化は見られなかったことから、この変化は検体投与の影響ではないと考えられた。

全動物の剖検及び一群雌雄各 5 匹の神経病理学的検査において、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重以上投与群に嗜眠状態が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 45 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 30)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験、日本白色種ウサギを用いた眼粘膜刺激性試験が実施された。その結果、皮膚刺激性は認められなかったが、軽度(日本白色種ウサギ)から中等度(NZW ウサギ)の眼粘膜刺激性が認められた。また、日本白色種ウサギではこの眼刺激性は洗眼により軽減されることが示された。(参照 31~33)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(雄を用いた Buehler 法及び雌を用いた Maximization 法)が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 34 及び 35)

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 20 匹)を用いた混餌(原体：0、150、300、600、900 及び 1200 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 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	300 ppm	600 ppm	900 ppm	1200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	22.0	44.9	69.5	92.2
	雌	12.5	26.1	51.8	75.4	102.8

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に肝比重量¹の増加が、600 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 150 ppm(10.9 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm(26.1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 36)

表 21 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

¹：体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

投与群	雄	雌
1200 ppm	・運動失調、鼻周囲の暗褐色物、活動低下 ・RBC、Hb、Ht 及び Alb 減少 ・ALT、GGT 及び BUN 増加 ・尿 pH 低下 ・[坐骨神経及び視神経海綿状変化]*	・GGT 及び BUN 増加
900 ppm 以上	・PLT 増加 ・ALP 増加 ・肝絶対重量増加(900ppm のみ)、脾絶対及び比重量増加 ・[肝細胞肥大]	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC 及び Ht 減少 ・ALP 増加 ・脾絶対及び比重量増加
600 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・[脳白質及び脊髄(頸部)ミエリン鞘海綿状変化]*	・Hb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・[肝細胞肥大(600ppm のみ)]
300 ppm 以上	・肝比重量増加	300 ppm 以下毒性所見なし
150 ppm	毒性所見なし	

注)[]内の所見は統計学的有意差なし。 *:後出する「ミエリン鞘の腫脹」、「髄鞘の空胞化」または「空胞化」と同質の病変である。

ラット亜急性経口毒性試験で認められた神経病変の発生頻度は表 22 に示されている。

表 22 ラット亜急性経口毒性試験で認められた神経病変

性別	臓器	変化	投与群(ppm)					
			0	150	300	600	900	1200
雄	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	1	2	2
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	1	2	2
	坐骨 神経	(検査動物数)	20	0	0	0	0	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	1
	視神経	(検査動物数)	0	0	0	0	0	1
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	1
雌	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	0	0
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	0

坐骨 神経	(検査動物数)	20	1	0	0	0	20
	ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	0	0

(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体：0、40、80、160 及び 320 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 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	80 ppm	160 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	14.8	27.6	62.6
	雌	9.2	19.3	40.0	78.0

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験で認められた神経病変は、軽度または中程度であり、運動失調又は活動性低下との相関性も見られなかった。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 160 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 40 ppm(7.1 mg/kg 体重/日)、雌で 80 ppm(19.3 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 37)

表 24 マウス 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
320 ppm	・ 振戦(1 匹)、頻尿、食欲不振 ・ 体重増加抑制 ・ RBC 及び Ht 増加 ・ Alb 減少、ナトリウム増加 ・ 脳白質海綿状変化	・ 1 匹死亡 ・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加 ・ TP 及びカリウム増加 ・ 肝比重量増加 ・ 脳白質海綿状変化 ・ 脊髄(頸部)ミエリン海綿状変化
160 ppm 以上	・ 肝比重量増加、脾絶対(160 ppm のみ)及び比重量増加 ・ 脊髄(頸部)ミエリン海綿状変化	・ [体重増加抑制] ・ Alb 減少(160 ppm のみ) ・ 肝細胞肥大
80 ppm 以上	・ Lym 増加*)、Neu 低下* ・ 肝細胞肥大	80 ppm 以下毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

注)[]内の項目は統計学的有意差なし。*：320 ppm 投与群では有意差なし。

本試験において認められた神経病変の発生頻度は表 25 に示されている。これらの神経病変は軽度または中低度の病変であった。

表 25 マウス 90 日間亜急性経口毒性試験で認められた神経病変

性別	臓器	変化	投与群 (ppm)				
			0	40	80	160	320
雄	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	19
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	1	18
雌	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	19
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		ミエリンの海綿状変化	0	0	0	0	19

(3) 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、60、120 及び 300/240/200 ppm:平均検体摂取量は表 26 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		低用量	中用量	高用量		
		60 ppm	120 ppm	300 ppm	240 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	3.9	4.4	6.0	7.3
	雌	2.2	4.5	6.0	5.8	7.1

高用量投与群においては、当初は 300 ppm の濃度で投与を開始したが、著しい毒性変化(嘔吐、消瘦及び摂餌量の著しい減少)が認められたため、投与量を段階的に減少させた(表 27 参照)。

表 27 高用量投与群の濃度変更過程

投与濃度(ppm)	投与開始後日数	毒性所見及び投与量変更の理由
300	1~14	嘔吐、消瘦、体重減少及び摂餌量の著しい減少
240	15~25	消瘦、体重減少、摂餌量の減少
200	26~93	症状発現なし

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液生化学的検査において、高用量群の雄でカリウムの高値が見られたが、背景データの範囲内であり検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、高用量投与群の雌雄で嘔吐、消瘦、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 120 ppm(雄:3.9 mg/kg 体重/日、雌:4.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 38)

表 28 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
高用量群 (300/240/200 ppm)	・ 嘔吐、消瘦 ・ 体重減少、体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 嘔吐、消瘦 ・ 体重減少、体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各 6 匹)を用いた経皮(原体：0、100、400 及び 1000 mg/kg 体重)投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。検体をガーゼに塗布し生理食塩水で湿らせた後、毎日 6 時間 4 週間(週 6 日、延べ 24 日)にわたり刈毛部に貼付した。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重投与群の雌雄で T.Chol の増加、肝比重量の増加及び肝細胞の細胞質空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 39)

表 29 ウサギ 28 日間亜急性経皮毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重	・ 肝絶対重量増加 ・ 肝細胞質空胞化(4 例)	・ ALT 増加 ・ 肝退色(3 例) ・ 肝細胞質空胞化(4 例)
400 mg/kg 体重 以上	・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 ・ [肝細胞質空胞化](1 例)	・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ [肝退色](1 例) ・ 肝細胞質空胞化(3 例)
100 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

注) []内の項目は統計学的有意差なし。

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 5 匹または 6 匹(240 ppm 投与群のみ))を用いた経口(原体：0、60、120 及び 240 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量	雄	2.1	4.0	8.7

(mg/kg 体重/日)	雌	2.3	4.5	10.1
--------------	---	-----	-----	------

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

血液生化学的検査において、120 及び 240 ppm 投与群の雄で Cre の高値が見られたが、背景データの範囲内であることから検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、240 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 120 ppm(雄：4.0 mg/kg 体重/日、雌：4.5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 40)

表 31 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
240 ppm	・ 流涎(1 匹) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少(投与開始後 1 及び 2 週)	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少(投与開始後 1 及び 2 週)
120 ppm 以下	毒性所見なし	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 65 匹：最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照)投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 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		60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	15.0	30.8
	雌	3.6	18.6	37.0

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

血液生化学的検査において、300 及び 600 ppm 投与群の雌では TP 及びリンが増加し、600 ppm 投与群の雌ではカルシウム及び塩素が増加したが、いずれも軽度な変化であること、一過性の変化であること、背景データの範囲内であることから、検体投与の影響ではないと判断された。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体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、300 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制、肝比重量増加及び肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm(雄：2.9 mg/kg 体重/日、雌：3.6 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 41)

表 33 ラット 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

投与群	雄	雌
600 ppm	・ RBC、Hb 及び Ht 減少、Retic 比及び Retic 増加 ・ Glob 増加、A/G 減少	・ 摂餌量減少 ・ RBC 及び Ht 減少、Retic 比増加
300 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ BUN 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 及び Glob 増加、A/G 比減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 65 匹：最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、20、120 及び 240 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照)投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 34 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	16.6	34.5
	雌	3.7	21.9	44.5

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

臓器重量測定において、240 ppm 投与群の雄において、脳、肺及び副腎の比重量が増加し、腎絶対及び比重量が減少したが、いずれも同群の低体重に起因する変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。また、120 ppm 以下の投与群の雌雄に見られた臓器重量の変動は用量相関性がなく、検体投与の影響ではないと考えられた。

いくつかの腫瘍性病変の発生頻度に、対照群と投与群間で統計学的有意差が認められたが、検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雌雄に摂餌量減少及び神経系組織の空胞化等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 20 ppm(雄：2.8 mg/kg 体重/日、雌：3.7 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)

表 35 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
240 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 皮膚炎	・ 脊髄(頸部及び腰部)空胞化

	・視神経空胞化	
120 ppm 以上	・摂餌量減少 ・脳、脊髄(頸部、胸部及び腰部)空胞化	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳、視神経、脊髄(胸部)空胞化
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験において認められた神経病変の全動物における発生匹数は表 36 に示されている。中枢神経系の変化は、脳(脳梁、壁板、海馬及び小脳)の白質の空胞形成であり、中間及び最終と殺動物(瀕死期・死亡動物及び 80 週計画殺動物)の雌雄の 120 及び 240 ppm 投与群に認められた。最終と殺動物では、脊髄(頸部、胸部及び腰部)白質及び視神経にも空胞化が認められた。

表 36 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた神経病変(匹数)

	臓器	所見	雄				雌			
			0	20	120	240	0	20	120	240
全動物	脳	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	3	3	14 ^a	43 ^b	9	5	25 ^a	52 ^b
	視神経	(検査動物数)	53	54	52	55	55	55	52	54
		空胞化	0	0	0	12 ^b	0	0	1	14 ^b
	脊髄(頸部)	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	0	0	2	20 ^b	1	0	0	23 ^b
	脊髄(胸部)	(検査動物数)	55	55	55	54	55	55	55	55
		空胞化	0	1	2	17 ^b	2	0	1	16 ^b
	脊髄(腰部)	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	0	0	2	11 ^b	0	0	0	3

^a : $p < 0.01$ 、^b : $p < 0.001$ (Fisher 直接確率法)

(4) 1 年間慢性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 15~25 匹)を用いた混餌(原体：0、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照)投与による 1 年間慢性神経毒性試験が実施された。なお、投与後 13 週時の中間と殺対象動物として各群雌雄 5 匹、投与後 52 週時の最終と殺対象動物として 0 及び 600 ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 及び 300 ppm 投与群は雌雄各 5 匹、52 週間投与後 16 週間回復期間後最終と殺動物として 0、300 及び 600 ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 ppm 投与群は雌雄各 5 匹を割り当てた。

表 37 ラット 1 年間慢性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量	雄	2.6	13.6	28.2

(mg/kg 体重/日)	雌	3.4	18.0	37.4
--------------	---	-----	------	------

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

投与期間中 300 ppm 投与群以上で認められた体重増加抑制、体重当りの摂餌量増加は回復期間には認められず、体重も回復傾向が見られた。病理組織学的検査において、投与後 52 週時のと殺雄動物の神経系組織に髄鞘の腫脹及び空胞状変化等の神経病変が観察された。そこで 16 週間の回復期間終了後に雄の対照群と 600 ppm 投与群について、病理組織学的検査を実施した。その結果、投与後 52 週時のと殺雄動物に見られた神経病変は、回復期間後の 600 ppm 投与群の雄では、全く見られないか、対照群と同様の発生頻度及び程度であった。このことから、52 週間投与で惹起された神経病変は可逆性の変化であると考えられた。また、投与及び回復期間における機能検査による検査や自発運動量には検体の影響は見られず、神経病変は神経機能に影響を及ぼさないものと考えられた。なお、神経組織所見として記述した髄鞘の腫脹、髄鞘の空胞状変化、空胞化は同質の病変である。用語の定義は以下の通りである。

髄鞘の腫脹	髄鞘における空胞形成により、髄鞘が腫脹した状態。脊髄神経根、末梢神経等に用いられた。
髄鞘の空胞状変化	脳・脊髄の白質において、髄鞘の腫脹がより広範かつ重篤な場合に用いられた。
空胞化	病変の存在部位が神経網のように髄鞘形成が未発達な部分における空胞形成について用いられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、食餌効率低下、小脳及び脊髄に髄鞘の腫脹等、雌で体重増加抑制及び食餌効率低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm(雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 43)

表 38 ラット 1 年間慢性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	・ 淡蒼球、海馬采、錐体、視床髄条、前交連、外包、内包、脳梁、大脳脚、嗅球、嗅索、視神経/視交叉、脊髄頸部：髄鞘の空胞状変化 ・ 海馬、脳弓：空胞化 ・ 坐骨神経：髄鞘の腫脹	
300 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ (体重当り)摂餌量増加、食餌効率低下 ・ 小脳白質：髄鞘の空胞化 ・ 脊髄神経根：髄鞘の腫脹	・ 体重増加抑制 ・ (体重当り)摂餌量増加、食餌効率低下

60 ppm	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、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 39 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		60 ppm	300 ppm	600 ppm
P 世代	雄	4.5	22.2	44.0
	雌	5.0	24.5	48.3
F ₁ 世代	雄	4.4	22.5	44.6
	雌	5.1	25.6	50.7

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 40 に示されている。

親動物において、F₁ 世代の交配前期間の第 21 週から第 27 週にかけて、60 ppm 投与群を含む全投与群の雌で低体重を示した。60 ppm 投与群における低体重の原因が、体重測定日での各群における動物日齢のバラツキによる差であるか検討した。その結果、各投与群での生後日齢のバラツキはほぼ同等であり、生後日齢に基づき体重を評価しても、60 ppm を含め全投与群で有意な低体重が見られた。F₁ 世代用動物は生後 28 日に無作為に選抜されたが、その際、雌では体重の重い個体が対照群に選抜されてしまったことが有意な低体重を示した原因であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

親動物の繁殖能に関する検査項目(発情周期、交配率、受胎率及び妊娠率等)に関して投与の影響は認められなかった。

児動物では、F₁ 児動物の毛生について、300 及び 600 ppm 投与群で遅延が見られた。F₁ 児動物の膈開口についても 600 ppm 投与群で遅延が見られた。これらの遅延はその程度が軽微であるものの、600 ppm 投与群の児動物では体重の低値も見られており、軽度の発育遅延に伴う変化であると考えられた。その他の生後形態分化のいずれの指標にも検体投与の影響はなかった。

本試験において、親動物では 300 ppm 以上投与群の雌雄で低体重等、児動物では 300 ppm 投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 60 ppm(P 雄：4.5 mg/kg 体重/日、P 雌：5.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：雄 4.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.1 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 40 ラット 2 世代繁殖試験で認められた所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌

親動物	600 ppm		毒性所見なし	・ 低体重及び体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	300 ppm 以上	・ 低体重及び体重増加抑制		300 ppm 以下毒性所見なし	・ 低体重
	60 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし
児動物	600 ppm		・ 膈開口遅延	・ 生後 4 日生存率低下	・ 生後 4 日生存率低下
	300 ppm 以上	・ 低体重 ・ 被毛発現遅延	・ 低体重 ・ 被毛発現遅延	・ 低体重	・ 低体重
	60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 世代繁殖試験(ラット)：検討試験

SD ラット(一群雌雄 30 匹)を用いて混餌(原体：0、30 及び 60 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照)投与による繁殖試験の検討試験が実施された。本試験は、投与濃度 0、60、300 及び 600 ppm で混餌投与して実施した 2 世代繁殖試験において認められた 60 ppm 投与群 F₁ 世代雌の交配前投与期間中の低体重の原因が、検体投与に起因するかどうかを確認する目的で行われた。

試験期間は、F₁ 世代の離乳時から 11 週間とした(交配前期間終了時に実験を終了)。

表 41 ラット 2 世代繁殖試験(検討試験)の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		30 ppm	60 ppm
P 世代	雄	1.84	3.60
	雌	2.09	4.15
F ₁ 世代	雄	2.22	4.57
	雌	2.52	5.32

P 世代では雌について 60 ppm 投与群で交配前期間の後期に軽度の体重増加抑制が見られた。しかし、同群の雄には影響がなく、F₁ 世代は雌雄ともに変化が見られず、一貫性に欠けていた。さらに、同じ SD ラットの 2 世代繁殖毒性試験[13.(1)]、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]及びラットの 1 年間慢性神経毒性試験[11.(4)]では、60 ppm 投与群で体重への影響を含め何らかの影響も認められなかった。従って、本試験で見られた 60 ppm 投与群の P 世代雌の体重増加抑制は毒性学的に意味の乏しい変化であると考えられた。

60 ppm 投与群で妊娠 14 日に有意な低体重が見られ、分娩 7 日の体重増加量に有意な高値が見られた。しかし、妊娠 14 日の低体重については同時期の体重増加量には有意差がないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。分娩 7 日の体重増加量の高値は一過性であること、低値ではなく高値であることから毒性学的に意味のない変化であると判断した。摂餌量に一過性の低値が散見されたが、偶発性変化と考えられた。

繁殖能の検査において、交尾率、受胎率、妊娠期間、着床数、出産率、出生率及び離乳率のいずれにも検体投与に起因する変化は認められなかった。

F₁ 世代では、交配前期間の摂餌量に一過性の低値が散見されたが、偶発性変化と考えられた。出生児数、生存児数、性比、生存率、外表、一般状態、体重、生後形態分化及び剖検所見のいずれにも検体投与に起因する変化は認められなかった。30 ppm 投与群の雄の上切歯萌出が有意に早く発現したが、同様の変化が 60 ppm 投与群には認められなかったことから、偶発性の変化と考えられた。

本試験において、本剤を 60 ppm で投与しても F₁ 親の成長に影響を与えないことが確認されたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (P 雄：3.60 mg/kg 体重/日、P 雌：4.15 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.57 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 45)

(3) 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、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重減少が見られ、75 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないものの体重増加抑制が見られた。摂餌量及び摂水量の減少が 225 及び 75 mg/kg 体重/日投与群で見られ、検体投与の影響と判断された。

妊娠子宮重量、黄体数、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の外表検査において、二重体、全身浮腫、臍帯ヘルニア及び糸状尾が散見されたが、発生頻度はいずれも低く、対照群との間に有意差がなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。外表、内臓または骨格異常を有する胎児の出現頻度は各群で同程度であった。225 mg/kg 体重/日投与群において、胸椎及び肋骨の骨化数の増加とそれに伴う腰椎骨化数減少が認められた。しかし、胸椎数および肋骨数の増加と腰椎数の減少は胸椎の腰椎化によるものではなく、骨格変異である過剰肋骨の出現率が背景データの範囲内ではあるものの、やや上昇したことに伴う二次的な変動であると考えられた。従って、胸椎、肋骨及び腰椎の骨化数にみられた変化は毒性学的な意義はないと判断された。

以上の結果から、75 mg/kg 体重/日群において、母動物の体重増加抑制、摂餌量及び摂水量が減少し、胎児には検体投与の影響が認められなかったことから無毒性量は、母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 225 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) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(対照群雌 19 匹、投与群一群雌 20 匹)の妊娠 7~19 日に強制経口(原体：0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、いずれの群においても死亡及び流産・早産は見られず、一般状態の変化もなかった。30 及び 15 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が見

られた。着床に関する検査項目(黄体数、着床数、着床数、生存胎仔数、早期吸収胚数及び後期吸収胚数)に有意差は認められなかった。また、生存胎児数、胎児の性比、胎児体重及び奇形・変異を有する胎児の発生頻度等に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、15 mg/kg 体重/日群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児には投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 30 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 47)

13. 遺伝毒性試験

クロルフェナピルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞を用いた HGPRT 突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験、F344 ラット由来培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であり、クロルフェナピルに遺伝毒性はないものと考えられた(表 42)。(参照 48~53)

表 42 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (参照 48)	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	0.0156~1.5 µg/デリス(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 49)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.5~50 µg/7°レート(+/-S9)	陰性
	HGPRT 突然変異 試験(参照 50)	チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞	2.5~250 µg/mL(-S9) 5~500 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験(参 照 51)	チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞	1.8~225 µg/mL(-S9) 3.5~14.1 µg/mL(+S9)	陰性
	不定期 DNA 合成 試験(参照 52)	F344 ラット由来培養肝 細胞	0.05~0.3 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験(参照 53)	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) 骨髓細胞	雄：7.5、15、30 mg/kg 体重 雌：5.0、10、20 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

代謝物 F、D 及び G を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった(表 43)。(参照 54~56、65)

表 43 遺伝毒性試験結果概要(代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
F	復帰突然変異試験 (参照 54)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.05~250 µg/7° レート(+/- S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 65)	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	0.156~20.0 µg/7° レート (+/- S9)	陰性
D	復帰突然変異試験 (参照 55)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~1000 µg/7° レート(+/- S9)	陰性
G	復帰突然変異試験 (参照 56)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5000 µg/7° レート(+/- S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

14. その他の試験-神経毒性試験(回復性)(マウス)

雄の ICR マウスを用いた経口(原体：0 及び 500 ppm)投与による 16 または 19 週間の神経毒性試験が実施され、神経病変の回復性が検討された。

試験は 2 回に分けて実施された。

実験 1：検体を 4 または 6 週間投与し、神経病変を惹起させ(この時、病理組織学的検査及び電顕観察実施)、その後投与 7 週間後より休薬させ、4、6、8 及び 12 週後に経時的にと殺、病理組織学的検査及び電顕観察を実施した。

実験 2：検体を 4 週間投与後、12 週間休薬し、屠殺、病理組織学的検査及び電顕観察を実施した。

検体投与群で投与 1 週間以内に計 5 匹が死亡した。その後の投与期間及び回復期間では、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化及び死亡はなかった。体重の推移は実験 1 及び 2 と同様の傾向を示し、検体投与群の体重は対照群の体重より低く推移した。回復期では体重増加の程度は対照群と同等であった。

病理組織学的検査において、検体を 4 ないし 6 週間投与した動物の脳白質及び視神経に中等度ないし高度の空胞化が見られた。これらの病変部では脱髄、軸索及び神経細胞体の変性は認められなかった。休薬後の回復期間における経時的検査では、同病変はその発生頻度、程度ともに漸減し、12 週間休薬後には 1/8 匹の脳白質に軽度の空胞

化が見られたのみであった。この大脳白質及び視神経の空胞化は、電顕観察ではミエリン鞘の Intra-period line の解離による空隙形成であり、髄鞘及び軸索に変性はなかった。検体を 4 ないし 7 週間投与した後、12 週間休薬した動物には電顕観察では同病変は見られなかった。

以上の結果から、本試験において、500 ppm 投与群に体重増加抑制と神経病変が見られた。しかし、12 週間の回復期間において、病理組織学的に同病変が回復することが示された。また、電顕観察でも病変部の髄鞘ないし軸索には影響がないことが示された。検体投与及び休薬期間において、神経症状の発現はなく、神経病変は神経機能に影響を与えないものと考えられた。(参照 57)

本試験において認められた神経病変の程度別発生頻度は表 44 に示されている。検体を 4 ないし 6 週間投与した動物の大脳白質及び視神経に中等度ないし重度の空胞化が見られた。休薬後の回復期間における経時的検査では、同病変はその発生頻度、程度ともに漸減し、12 週間休薬後には 1/8 匹の大脳白質に軽度の空胞化が見られたのみであった。

表 44 マウス神経毒性(回復性)試験で認められた神経病変

臓器	所見	程度	対照群	500 ppm 群：休薬期間(週)				
				0	4	6	8	12
大脳	(検査動物数)		4	13	5	5	5	8
	著変なし(正常)		4	0	0	0	2	7
	白質空胞化	(合計)	0	13	5	5	3	1
		軽度	0	0	2	3	3	1
		中等度	0	7	3	2	0	0
		重度	0	6	0	0	0	0
視神経	(検査動物数)		4	13	5	4	4	8
	著変なし(正常)		4	0	0	1	2	8
	空胞化	(合計)	0	13	5	3	2	0
		軽度	0	5	4	3	2	0
		中等度	0	8	1	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0

III. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロルフェナピル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、投与後の血中濃度は 8~12 時間で最高濃度に達し、その後、43~58 時間の消失半減期で減少した。尿及び糞排泄試験において未変化体は尿中では検出されず、糞中では低用量群(2 mg/kg 体重)で 17~23%TAR、高用量群(20 mg/kg 体重)で 33~35%TAR 検出された。また、胆汁排泄試験では、未変化体は胆汁中では検出されず、糞中では 90%TAR 以上を占めることから、消化管内で代謝・分解されないことがわかった。

吸収されたクロルフェナピルの大部分が胆汁中に排泄され、腸肝循環を受け一部は尿中に、大部分は糞中に排泄された。投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は 90%以上であり、排泄は速やかであった。雌雄間では、尿中排泄が雌より雄で約 1.5 倍多かった。反復投与により血漿中濃度よりも高濃度に分布する組織は、脂肪及び肝臓であった。主要代謝物の種類及び生成割合は、雌雄間及び低、高用量間の差が殆どなかった。主要代謝物は K であり、遊離体が 5.1~6.5%、種々の抱合体が 10.4~18.2%生成し、主に胆汁経由で糞中に排泄された。ラットにおける主な代謝経路は、まず、*N*-エトキシメチルの脱離が起こり、そののちピロール環 4 位のブロム基の脱離、水酸化及びカルボニル化、そのカルボニル化合物のピロール環 5 位の水酸化、カルボキシル化及びそれらの抱合化であった。また、ピロール環とフェニル環の結合部分の開裂は見られなかった。

ひめりんご、なす及びキャベツを用いた植物体内運命試験において、検体処理後の推定半減期は処理果実で 14~100 日、処理葉で 3~60 日であった。根への吸収量は水耕法(なす)では 3 日後に 70%TAR を示したが、根から上部への移行性は 0.4%TAR であり、葉への移行は認められなかった。土壌処理法(キャベツ)では 28 日後において根に 1.3%TAR の吸収があり、茎葉部への移行は 0.2%TAR であった。塗布法における放射能の吸着/吸収(表面残留性放射エネルギーを除いた残りの放射エネルギー)は処理果実で、ひめりんごが 13~24%TAR、なすが 2~12%TAR、ひめりんご及びなすの処理葉で約 10%TAR であった。植物体内中に吸収されたクロルフェナピルは代謝を受け難く、総代謝物量はひめりんごの果実で 0.5%TAR(56 日後)、なすの果実で 0.1%TAR(28 日後)、キャベツの結球で 0.2%TAR(28 日後)であった。ひめりんご及びなすの果実における主要代謝物は F であったが、その他は 0.3%TAR 以下であった。処理した葉面での主要代謝物は、ひめりんごでは F 及び K、なすでは F、キャベツでは F、K 及び D であった。しかし、いずれの代謝物とも 0.3%TAR 以下(TRR の 0.5%以下、残留濃度として 0.005 mg/kg 以下)であった。

土壌中運命試験を実施し、好氣的条件下の畑地土壌におけるクロルフェナピルの推定半減期は 230~260 日であった。嫌氣的及び滅菌条件下では分解が極端に遅いことから、好氣的な微生物により分解されることが判明した。主要分解物はピロール環 4 位が脱ブロム化された D であり、365 日後に約 27.3%TAR となった。次いで、D のピロール環 3 位のシアノ基の加水分解反応によりアミド化された E であった。土壌残留試験の容器内試験ではクロルフェナピルの推定半減期は 23~92 日、クロルフェナピルと D の含量として 114 日であった。また、圃場試験ではクロルフェナピルの推定半減期は 35~48 日で、D は検出されなかった。

クロルフェナピルの水中光分解運命試験から算出された推定半減期(太陽光換算)は、

pH 5、7 及び 9 の緩衝液中で、それぞれ 12.6 日、18.1 日及び 11.6 日、自然水中で 12.3 日であった。いずれの条件においても主たる分解物はクロルフェナピルの異性体 O であった。加水分解試験では顕著な分解は認められなかった。

ラットの急性経口 LD₅₀ は雄で 461 mg/kg 体重、雌で 304 mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ は雄で 0.83 mg/L、雌で 2.7 mg/L 超であった。マウスの急性経口 LD₅₀ は雄で 45 mg/kg 体重、雌で 78 mg/kg 体重であった。ウサギの急性経皮 LD₅₀ は雌雄で 2000 mg/kg 体重超であった。

代謝物 F の急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 27.0 mg/kg 体重、雌で 29.4 mg/kg 体重、代謝物 D の急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、代謝物 G の急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 5000 mg/kg 体重超、雌で 2500 mg/kg 体重、代謝物 K の急性経口 LD₅₀ はラットの雄で 776 mg/kg 体重、雌で 1370 mg/kg 体重であった。

ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた無毒性量は雌雄とも 45 mg/kg 体重であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、皮膚刺激性は認められなかったが、軽度から中等度の眼刺激性が認められた。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験では全て陰性であった。

クロルフェナピル投与の影響は主に神経及び肝臓等に認められた。神経病変は光学顕微鏡学的には中枢及び末梢神経の髄鞘の腫脹、髄鞘の空胞状変化、空胞化として、電顕的にはミエリン鞘の Intra-period line の解離による空隙形成として観察された。軸索には異常は観察されず神経症状も認められなかった。また、これらの神経病変は回復性を示した。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラット 10.9 mg/kg 体重/日、マウスで 7.1 mg/kg 体重/日、イヌで 3.9 mg/kg 体重/日であった。

亜急性経皮毒性試験で得られた無毒性量は、ウサギで 100 mg/kg 体重であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、イヌで 4.0 mg/kg 体重/日、ラットで 2.9 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 2.9 mg/kg 体重/日、マウスで 2.8 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

1 年間慢性神経毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 2.6 mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 4.4 mg/kg 体重/日、児動物で 4.4 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 225 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞を用いた HGPRT 突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験、F344 ラット由来培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及び ICR マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 F、D 及び G の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験

結果も陰性であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロルフェナピル(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 45 に示されている。

表 45 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ²
ラット	90 日間 亜急性 毒性 試験	雄：10.9 雌：26.1	雄：22.0 雌：51.8	雄：肝比重量増加 雌：肝絶対及び比重量増加等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：2.9 雌：3.6	雄：15.0 雌：18.6	雌雄：肝比重量増加等 (発がん性は認められない)
	1 年間 慢性神経 毒性試験	雄：2.6 雌：3.4	雄：13.6 雌：18.0	雄：小脳及び脊髄に髄鞘の腫脹等 雌：体重増加抑制等
	2 世代 繁殖 毒性 試験	親・児動物 P 雄：4.5 P 雌：5.0 F ₁ 雄：4.4 F ₁ 雌：5.1	親・児動物 P 雄：22.2 P 雌：24.5 F ₁ 雄：22.5 F ₁ 雌：25.6	親動物：低体重等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：25 胎児：75	母動物：75 胎児：225	母動物：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性 試験	雄：7.1 雌：19.3	雄：14.8 雌：40.0	雌雄：肝細胞肥大等
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：2.8 雌：3.7	雄：16.6 雌：21.9	雌雄：神経系組織の空胞化等 (発がん性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性 試験	雄：3.9 雌：4.5	雄：4.4 雌：5.8	雌雄：体重増加抑制等

²：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ²
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：4.0 雌：4.5	雄：8.7 雌：10.1	雌雄：体重増加抑制等
ウサギ	28 日間 亜急性 経皮 毒性試験	雌雄：100	雌雄：400	雌雄：T.Chol 増加等
	発生毒性 試験	母動物：5 胎児：30	母動物：15 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 (催奇形性は認められない)

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 1 年間慢性神経毒性試験の 2.6 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 0.026 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.026 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.6 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
B	[4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-3-シアノ-5-(トリフルオロメチル)ピロール-1-イル]メトキシ酢酸
C	4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボキサミド
D	2-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル
E	2-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボキサミド
F	4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル
G	4-ブromo-2-(4-クロロフェニル)-3-シアノピロール-5-カルボン酸
H	2-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル
I	2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル
J	2-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピロリジン-3-カルボニトリル
K	2-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピロリジン-3-カルボニトリル
L	2-(4-クロロフェニル)-4-オキソ-3-シアノ-2-ピロリジン-5-カルボン酸
O	2-ブromo-4-(4-クロロフェニル)-1-(エトキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピロール-3-カルボニトリル

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスアミナーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT))
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BUN	尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP))
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン濃度(血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Retic	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (露地) 乾燥子実 1998 年	2	100	2	3 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
さといも (露地) 塊茎 1998~1999 年	1 2 2 1	100	2	3 7 14 21	<0.01 <0.01 0.006 <0.005	<0.0075 <0.0075 0.0075* <0.005		
さといも (施設) 葉柄 2003 年	2	100	2	3 7 14	0.53 0.21 0.29	0.29 0.13 0.17		
かんしょ (露地) 塊根 2003 年	2	100	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
やまのいも (露地) 塊茎 2003 年	2	150~250	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
やまのいも (露地) むかご 2004 年	2	250	2	3 7 14	0.71 0.60 0.31	0.52 0.54 0.28		
てんさい (露地) 根部 1996 年	2	100	2	7 14 21	0.04 0.12 0.01	0.02 0.05 0.01*		
だいこん (露地) 根部 1992 年	2	100	2	14 21	0.02 0.01	0.01* 0.01*	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006
だいこん (露地) 葉部 1992 年	2	100	2	14 21	1.44 0.38	0.76 0.21	0.02 0.02	0.01* 0.01*
かぶ (施設) 根部 2004~2005 年	2	100~135	4 2 4 4 2	1 3 7 14 21	0.03 0.02 0.04 0.05 0.02	0.01* 0.02 0.02 0.03* 0.02		
かぶ (施設) 葉部 2004~2005 年	2	100~135	4 2 4 4 2	1 3 7 14 21	9.70 7.37 5.35 5.39 2.42	6.08 5.44 3.91 1.68 1.58		
はくさい (露地) 茎葉 1994 年	2	100	2	7 14 21	0.09 0.15 0.02	0.07 0.05 0.01	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
キャベツ (露地) 葉球 1992 年	2	100	2	7 14 21	0.22 0.18 0.12	0.14 0.09 0.07*	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
メキャベツ (露地) 脇芽 2004 年	2	100	2	7 14 21	<0.05 <0.05 0.08	<0.05 <0.05 0.06*		
こまつな (施設) 茎葉 1999~2000 年	3 2 1	100	1 1 2	14 21 14	0.76 0.21 0.25	0.47 0.16 0.24		
みずな (施設) 可食部 2004 年	2	50	2	3 7 14	4.88 4.21 2.09	3.07 2.53 1.38		
チンゲンサイ (施設) 葉茎 1997 年	2	100	2	7 14 21	1.38 0.17 0.03	0.86 0.24 0.02		
カリフラワー (露地) 花蕾 1998~2000 年	2	150~190	2	3 7 13	0.39 0.12 0.03	0.21 0.08 0.01*		
ブロッコリー (露地) 花蕾 1996 年	2	100	2	7 14 21	0.43 0.32 0.13	0.25 0.17 0.05*		
ひろしまな (露地) 茎葉 2002 年	2	75	2	3 7 14	2.75 0.99 0.10	1.80 0.64 0.07		
非結球メキャベツ (露地) えき芽葉 2004 年	2	100	2	7 14 21	0.40 0.20 0.19	0.31 0.18 0.18		
非結球メキャベツ (露地) 本葉 2004 年	2	100	2	7 14 21	5.83 4.97 4.15	5.22 4.15 3.31		
さんとうさい (施設) 茎葉 2003~2004 年	2	150	1	7 14	1.39 0.28	0.84 0.22		
茎ブロッコリー (露地) 花蕾と花茎 2003 年	2	100	2	1 3 7 14	0.72 0.49 0.29 0.14	0.56 0.37 0.25 0.11		
なばな (露地) 茎葉 2004~2005 年	2	150	2	7 14	0.97 0.59	0.96 0.39		
レタス (露地) 茎葉 1996 年	2	100	2	7 14 21	0.21 0.02 <0.01	0.12 0.02 <0.01		
リーフレタス (露地) 茎葉 2004~2005 年	2	150	2	3 7 14	11.0 10.3 10.6	6.41 4.35 3.62		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
サラダ菜 (施設) 茎葉 2004~2005 年	2	150	2	3 7 14	11.7 7.06 3.79	7.11 4.59 2.35		
ふき (施設) 葉柄 1999 年	2	75	2	7 14 21	0.38 0.21 0.20	0.26 0.15 0.13		
すいぜんじな (施設) 葉茎 2003 年	2	100	2	1 3 7 14	10.9 11.2 6.3 6.0	7.30 7.60 5.00 4.05		
食用ぎく (施設) 花全体 2003 年	2	100~246	2	7 14	1.18 0.28	0.70 0.19		
よもぎ (露地) 葉 2004 年	2	100~150	2	3 7 14	5.11 4.45 3.13	4.44 3.64 2.08		
ねぎ(葉ねぎ) (露地) 茎葉 1998 年	2	100	2	7 14 21	1.32 0.73 0.32	0.79 0.46 0.19		
ねぎ (根深ねぎ) (露地) 茎葉 1998 年	2	100	2	7 14 21	0.91 0.27 0.12	0.86 0.24 0.08		
アスパラガス (施設) 茎 2000 年	2	150	2	1 3 7	0.21 0.05 <0.05	0.10* 0.04* 0.02*		
葉にんにく (露地) 葉と隣茎 2004 年	2	83.5~110	1	14	0.22	0.18		
セルリー (施設) 茎葉 2005 年	2	83.5~150	2	14	1.42	1.14		
みつば (施設) 茎葉 2004~2005 年	2	50	1	14	1.3	1.05		
あしたば (露地) 茎葉 2003 年	2	150	2	7 14	0.70 0.40	0.45* 0.35*		
コリアンダー (施設) 茎葉 2004 年	2	75~100	2	14 21	1.60 1.16	1.49 0.86		
つわぶき (露地) 可食部	2	150	2	14 21 30	0.058 0.027 0.021	0.055 0.023 0.018		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2004 年								
トマト (施設) 果実 1998 年	2	100	2	1 3 7	0.07 0.13 0.10	0.06 0.06 0.05		
ミニトマト (施設) 果実 2005 年	2	100~150	2	1 7 14	0.21 0.12 0.14	0.12 0.11 0.11		
ピーマン (施設) 果実 1996 年	2	100	2	1 3 7	0.36 0.36 0.23	0.27 0.22 0.14		
なす (施設) 果実 1992 年	2	100~150	2	1 3 7	0.33 0.20 0.10	0.22 0.14 0.07	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
ししとう (施設) 果実 2003 年	2	100	2	1 3 7	2.39 2.19 1.38	1.46 1.32 0.78		
ししとう (施設) 果実 2005 年	2	75	2	1 3 7	0.44 0.27 0.12	0.34 0.22 0.12		
伏見甘長 とうがらし (施設) 果実 2003 年	2	100	2	7	0.47	0.42		
きゅうり (施設) 果実 1992 年	2	150	2	1 3 7	0.17 0.11 0.08	0.13 0.08 0.07	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
かぼちゃ (露地・施設) 果実 2005 年	2	150	2	1 3 7	0.12 0.09 0.06	0.08 0.06 0.06*		
すいか (施設) 果肉 2000 年	2	100	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.0075 <0.0075 <0.0075		
にがうり (施設) 果実 2003~2004 年	2	100	2	1 3 7	0.4 0.3 0.2	0.3 0.2 0.15*		
おくら (露地) 果実 1997 年	2	75	1	1 2 3	0.26 0.21 0.11	0.22 0.14 0.08		
			2	1 2 3	0.30 0.21 0.10	0.24 0.16 0.08		
みょうが (施設) 花穂 2001 年	2	150	2	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.03 <0.03 <0.03		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
モロヘイヤ (施設) 茎葉 2003 年	2	80~260	1	14 21	0.36 <0.05	0.26 <0.05		
はすいも (施設) 葉柄 2003~2004 年	2	100~150	2	1 3 7	0.06 0.06 0.08	0.04 0.05* 0.04		
未成熟えんどう (施設) さや 2003~2004 年	2	100~230	2	1 3 7	0.97 0.51 0.22	0.77 0.41 0.18		
エンサイ (露地) 茎葉 2005 年	2	100~150	2	3 7 14	0.91 0.13 <0.05	0.48 0.08 <0.05		
やなぎたで (施設) 茎葉 2004 年	2	75	2	14 21	1.47 0.63	1.00 0.52		
食用プリムラ (施設) 花器全体 2004 年	2	75	2	14 21	0.65 0.50	0.60 0.34		
みかん (施設) 果肉 2000 年	2	300	2	1 3 7	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
みかん (施設) 果皮 2000 年	2	300	2	1 3 7	3.76 4.23 3.78	1.71 1.74 1.65		
温州みかん (施設) 果肉 1995 年	2	250	2	1 3 7	0.07 0.04 0.03	0.03* 0.02* 0.01*		
温州みかん (施設) 果皮 1995 年	2	250	2	1 3 7	2.34 1.73 1.26	1.46 1.10 0.82		
なつみかん (露地) 果肉 1997 年	2	250	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
なつみかん (露地) 果皮 1997 年	2	250	2	1 3 7	1.87 2.32 2.02	1.44 1.70 1.56		
なつみかん (露地) 果実全体 1997 年	2	250	2	1 3 7	0.60 0.73 0.67	0.42 0.49 0.47		
ゆず (露地) 果実 1997 年	2	250	2	1 3 7	0.42 0.39 0.50	0.30 0.32 0.30		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
さんしょう (露地) 果実 2003~2004 年	2	75	2	7 14 21 28	0.72 0.67 0.60 0.60	0.61 0.60 0.58 0.50		
りんご (露地) 果実 1992 年	2	250	2	21 28 42	0.29 0.23 0.06	0.19 0.14 0.06	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
りんご (無袋) 果実 1994 年	2	250	2	3 7 14	0.41 0.42 0.39	0.32 0.35 0.31	<0.006 <0.006 <0.006	<0.006 <0.006 <0.006
りんご (露地) 果実 2004 年	2	200~300	2	1 7 21	0.71 0.62 0.42	0.55 0.52 0.35		
なし (露地) 果実 1996 年	2	250	2	7 14 21	0.36 0.32 0.18	0.29 0.26 0.15		
もも (露地) 果肉 1997 年	2	250	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
もも (露地) 果皮 1997 年	2 2 1	250	2	1 3 7	2.33 3.57 3.14	1.81 2.75 2.87		
ネクタリン (露地) 果実 2004 年	2	200~300	2	7 14	0.46 0.33	0.32 0.30		
おうとう (施設) 果実 1998 年	1 2 1 1	250	2	14 21 22	0.29 0.32 0.03	0.18 0.26 0.02		
いちご (無袋) 果肉 1996 年	1	100	2	22 57	0.04 0.03	0.04 0.02		
いちご (施設) 果実 2003 年	2	100~125	2	1 3 7	1.57 1.13 0.97	0.79 0.54 0.47		
ぶどう (施設) 果実 1997~1999 年	4 4 4 2	150~175	2	14 21 30 45	0.94 2.40 1.80 1.75	0.55 0.92 0.79 0.95		
ぶどう (施設) 果実 2002~2003 年	2 2 2 1	150	2	14 21 30 45	0.27 0.25 0.27 0.03	0.22 0.18 0.16 0.03		
かき	2	250	2	14	0.39	0.26		

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルフェナピル		代謝物 F	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(無袋) 果実 1995 年				21 28	0.36 0.31	0.20 0.16		
バナナ (露地) 果実 2004 年	2	100	2	14 21	0.83 0.66	0.56 0.46		
マンゴー (施設) 果実 2004 年	2	150	2	14 21 30	0.085 0.060 0.056	0.082 0.057 0.055		
いちじく (露地) 可食部 1998-2000 年	3	100	2	1 3 7	0.49 0.47 0.32	0.08 0.28 0.14*		
ゴレンシ (施設) 可食部 2004 年	2	150	2	14 21 30	0.74 0.75 0.69	0.73 0.73 0.68		
茶 (露地) 荒茶 1992 年	2	200	2	7 14 21	31.4 19.6 13.2	22.3 11.3 6.76	0.36 0.39 0.37	0.21 0.20 0.17*
茶 (露地) 浸出液 1992 年	2	200	2	7 14 21	0.36 0.28 0.19	0.28 0.16 0.10*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
茶 (簡易被覆) 荒茶 1992~1993 年	3 3 2	200	1	7 14 21	28.7 18.4 3.88	20.7 9.44 2.34		
茶 (簡易被覆) 滲出液 1992~1993 年	3 3 2	200	1	7 14 21	0.64 0.31 0.09	0.34 0.15 0.04*		

注) ・散布には10%フロアブル剤を使用した。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
さといも	0.29	11.6	3.36	5.7	1.65	7.9	2.29	17.3	5.02
やまのいも	0.54	2.6	1.40	0.5	0.27	1.6	0.86	4.3	2.32
てんさい	0.05	4.5	0.23	3.7	0.19	3.4	0.17	4.0	0.20
だいこん(根)	0.01	45.0	0.45	18.7	0.19	28.7	0.29	58.5	0.59
だいこん(葉)	0.76	2.2	1.67	0.5	0.38	0.9	0.68	3.4	2.58
かぶ(根)	0.03	2.6	0.08	0.7	0.02	0.7	0.02	4.2	0.13
かぶ(葉)	6.08	0.5	3.04	0.1	0.61	0.3	1.82	1.1	6.69
はくさい	0.07	29.4	2.06	10.3	0.72	21.9	1.53	31.7	2.22
キャベツ	0.14	22.8	3.19	9.8	1.37	22.9	3.21	19.9	2.79
こまつな	0.47	4.3	2.02	2.0	0.94	1.6	0.75	5.9	2.77
きょうな	3.07	0.3	0.92	0.1	0.31	0.1	0.31	0.3	0.92
チンゲンサイ	0.86	1.4	1.20	0.3	0.26	1.0	0.86	1.9	1.63
カリフラワー	0.21	0.4	0.08	0.1	0.02	0.1	0.02	0.4	0.08
ブロッコリー	0.25	4.5	1.13	2.8	0.70	4.7	1.18	4.1	1.03
その他のアブラナ科野菜	5.22	2.1	11.0	0.3	1.57	0.2	1.04	3.1	16.2
レタス	7.11	6.1	43.4	2.5	17.8	6.4	45.5	4.2	29.9
その他のきく科野菜	7.6	0.4	3.04	0.1	0.76	0.5	3.80	0.7	5.32
ねぎ	0.86	11.3	9.72	4.5	3.87	8.2	7.05	13.5	11.6
アスパラガス	0.10	0.9	0.09	0.3	0.03	0.4	0.04	0.7	0.07
その他のゆり科野菜	0.18	0.9	0.16	0.1	0.02	0.1	0.02	1.8	0.32
セルリー	1.14	0.4	0.46	0.1	0.11	0.3	0.34	0.4	0.46
みつば	1.05	0.2	0.21	0.1	0.11	0.1	0.11	0.2	0.21
その他のせり科野菜	1.49	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.3	0.45
トマト	0.12	24.3	2.92	16.9	2.03	24.5	2.94	18.9	2.26
ピーマン	0.27	4.4	1.19	2.0	0.54	1.9	0.51	3.7	1.00
なす	0.22	4.0	0.88	0.9	0.20	3.3	0.73	5.7	1.25
その他のなす科野菜	1.46	0.2	0.29	0.1	0.15	0.1	0.15	0.3	0.44
きゅうり	0.13	16.3	2.12	8.2	1.07	10.1	1.31	16.6	2.16
かぼちゃ	0.12	9.4	1.13	5.8	0.70	6.9	0.83	11.5	1.38
その他のうり科野菜	0.3	0.5	0.15	0.1	0.03	2.3	0.69	0.7	0.21

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
おくら	0.24	0.3	0.07	0.2	0.05	0.2	0.05	0.3	0.07
その他の野菜	1.00	12.6	12.6	9.7	9.70	9.6	9.60	12.2	12.2
みかん	1.74	41.6	72.4	35.4	61.6	45.8	79.7	42.6	74.1
なつみかんの皮	1.70	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
なつみかんの果実全体	0.49	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05	0.1	0.05
その他のかんきつ	0.61	0.4	0.24	0.1	0.06	0.1	0.06	0.6	0.37
りんご	0.55	35.3	19.4	36.2	19.9	30.0	16.5	35.6	19.6
なし	0.29	5.1	1.48	4.4	1.28	5.3	1.54	5.1	1.48
もも	2.87	0.5	1.44	0.7	2.01	4.0	11.5	0.1	0.29
ネクタリン	0.32	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
おうとう	0.26	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
いちご	0.79	0.3	0.24	0.4	0.32	0.1	0.08	0.1	0.08
ぶどう	0.92	5.8	5.34	4.4	4.05	1.6	1.47	3.8	3.50
かき	0.26	31.4	8.16	8.0	2.08	21.5	5.59	49.6	12.9
バナナ	0.56	12.6	7.06	11.3	6.33	8.7	4.87	17.7	9.91
マンゴー	0.082	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
その他の果実	0.73	3.9	2.85	5.9	4.31	1.4	1.02	1.7	1.24
茶	22.3	3.0	66.9	1.4	31.2	3.5	78.0	4.3	95.9
合計			296		180		289		334

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち平均残留値の最大値を用いた(参照 別紙 3)。
・ff：平成 10 年~12 年の国民栄養調査(参照 68~70)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)。
・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたクロルフェナピルの推定摂取量(μg/人/日)。
・「きょうな」についてはみずなの平均残留値を用いた。
・「その他のアブラナ科野菜」には、ひろしまな、非結球メキャベツ、さんとうさい、茎ブロッコリー及びなばなが含まれるが、平均残留値の高い非結球メキャベツの値を用いた。
・「レタス」には、レタス、リーフレタス及びサラダ菜が含まれるが、平均残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
・「その他のきく科野菜」には、ふき、すいぜんじな、食用ぎく及びよもぎが含まれるが、平均残留値の高いすいぜんじなの値を用いた。
・「その他のゆり科野菜」には、葉にんにくの残留値を用いた。
・「その他のせり科野菜」にはあしたば、コリアンダー及びつわぶきが含まれるが、平均残留値の高いコリアンダーの値を用いた。
・「トマト」には、トマト及びミニトマトが含まれるが、平均残留値の高いミニトマトの値を用いた。
・「その他のなす科野菜」には、ししとう及び伏見甘長とうがらしが含まれるが、平均残留値の高いししとうの値を用いた。
・「その他のうり科野菜」には、にがうりの平均残留値を用いた。
・「その他の野菜」には、みょうが、モロヘイヤ、はすいも、未成熟エンドウ、エンサイ、やなぎたで及び食用ブリンラが含まれるが、平均残留値の高いやなぎたでの値を用いた。
・「その他のかんきつ」には、ゆず及びさんしょうが含まれるが、平均残留値の高いさんしょうの値を用いた。
・「その他の果実」には、いちじく及びゴレンシが含まれるが、平均残留値の高いゴレンシの値を用いた。
・「あずき」、「かんしょ」、「すいか」及び「なつみかん(果肉)」については全ての値が定量限界未満であったため、摂取量の算出には用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録クロルフェナピル：日本農薬株式会社、2005 年、未公表
- 2 ラットにおける吸収・分布・排泄：(株)三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 3 ラットにおける代謝：(株)三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 4 ラットにおける胆汁中排泄(追加試験)：(株)三菱化学安全科学研究所、1994 年、未公表
- 5 ラット反復投与における分布・代謝・排泄：(株)三菱化学安全科学研究所、1995 年、未公表
- 6 マウスにおける血液中濃度推移：(株)三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 7 ひめりんごにおける代謝：(株)三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 8 なすにおける代謝：(株)三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 9 キャベツにおける代謝：(株)三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 10 土壌における代謝：(株)三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 11 土壌表面における光分解試験：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 12 土壌吸着性試験：(株)三菱化成安全科学研究所、1993 年、未公表
- 13 加水分解試験(非標識体を用いた評価その 1)：(株)三菱化成安全科学研究所、1992 年、未公表
- 14 加水分解試験(非標識体を用いた評価その 2)：(株)三菱化成安全科学研究所、1992 年、未公表
- 15 加水分解試験(標識体を用いた評価)：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 16 水中光分解試験(非標識体を用いた評価)：(株)三菱化成安全科学研究所、1993 年、未公表
- 17 水中光分解試験/緩衝液(標識体を用いた評価)(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 18 水中光分解試験/自然水(標識体を用いた評価)(GLP 対応)：日本農薬(株)、2004 年、未公表
- 19 土壌残留試験結果：日本農薬(株)、1998 年、未公表
- 20 作物残留試験結果：日本農薬(株)、1993 年~2000 年、未公表
- 21 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：三菱化成安全科学研究所、1994 年
- 23 マウスにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 24 ウサギにおける急性経皮毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1992 年、未公表
- 25 ラットにおける急性吸入毒性試験(GLP 対応)：Bio/dynamic 社、1993 年、未公表
- 26 代謝物 PY(F)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 27 代謝物 M-4-H(D)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 28 代謝物 PY-5-COOH(G)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 29 代謝物 PY-4-CO-5-OH(K)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 30 ラットにおける経口投与による急性神経毒性試験(GLP 対応)：Pharmaco LSR 社、1994 年、未公表
- 31 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1992 年、

未公表

- 32 ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 33 ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験(GLP 対応)：三菱化成安全科学研究所、1994 年
- 34 モルモットにおける皮膚感作性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 35 モルモットにおける皮膚感作性試験(GLP 対応)：三菱化成安全科学研究所、1995 年、未公表
- 36 ラットにおける亜急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1993 年、未公表
- 37 マウスにおける亜急性経口毒性試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 38 イヌにおける亜急性経口毒性試験(GLP 対応)：Pharmaco LSR 社、1993 年、未公表
- 39 ウサギにおける亜急性経皮毒性試験(GLP 対応)：Bio/dynamic 社、1993 年、未公表
- 40 イヌにおける混餌法による慢性毒性試験(GLP 対応)：Pharmaco LSR 社、1994 年、未公表
- 41 ラットにおける混餌法による慢性毒性発癌性併合試験(GLP 対応)：Hazleton Washington、1994 年、未公表
- 42 マウスにおける混餌法による発癌性試験(GLP 対応)：Bio-Research Laboratories、1994 年、未公表
- 43 ラットにおける混餌法による 1 年間神経毒性試験(GLP 対応)：Argus Research Laboratories 社、1994 年、未公表
- 44 ラットを用いた繁殖毒性試験(GLP 対応)：Pharmaco LSR 社、1994 年、未公表
- 45 ラットにおける繁殖試験に関する検討試験(GLP 対応)：三菱化学安全科学研究所、1994 年、未公表
- 46 ラットにおける催奇形性試験(GLP 対応)：Argus Research Laboratories 社、1993 年、未公表
- 47 ウサギにおける催奇形性試験(GLP 対応)：Argus Research Laboratories 社、1993 年、未公表
- 48 細菌を用いた DNA 修復試験(GLP 対応)：三菱化成安全科学研究所、1994 年、未公表
- 49 細菌を用いた復帰突然変異試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた HGPRT 突然変異試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 51 CHL 細胞を用いた in vitro 染色体異常試験(GLP 対応)：Huntingdon Research Centre、1994 年、未公表
- 52 ラットの初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験(GLP 対応)：Microbiological Associates 社、1993 年、未公表
- 53 マウスを用いた in vivo 骨髓小核試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 54 代謝物 PY(F)の細菌を用いた復帰変異試験(GLP 対応)：American Cyanamid Company、1994 年、未公表

- 55 代謝物 M-4-H(D)の細菌を用いた復帰変異試験(GLP 対応):American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 56 代謝物 PY-5-COOH(G)の細菌を用いた復帰変異試験(GLP 対応):American Cyanamid Company、1994 年、未公表
- 57 マウスにおける混餌法による神経毒性試験(GLP 対応):三菱化学、1994 年、未公表
- 58 食品健康影響評価について:食品安全委員会第 114 回会合資料 1-1(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai114/dai114kai-siryou1-1.pdf>)
- 59 「クロルフェナピル」の食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について:食品安全委員会第 114 回会合資料 1-3(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai114/dai114kai-siryou1-3.pdf>)
- 60 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)
- 61 食品安全委員会農薬専門調査会第 42 回会合(URL: <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai42/index.html>)
- 62 食品健康影響評価について:食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf>)
- 63 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について:食品安全委員会第 153 回会合資料 1-4(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf>)
- 64 クロルフェナピルの安全性評価資料の追加提出(要望事項に対する回答書):日本農薬株式会社、2007 年、未公表
- 65 代謝物 PY(F)の細菌を用いた復帰変異試験(GLP 対応):BASF、2007 年、未公表
- 66 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会第 12 回会合(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai12/index.html)
- 67 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 22 回会合(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai22/index.html)
- 68 国民栄養の現状—平成 10 年国民栄養調査結果—:健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 69 国民栄養の現状—平成 11 年国民栄養調査結果—:健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 70 国民栄養の現状—平成 12 年国民栄養調査結果—:健康・栄養情報研究会編、2002 年

クロルフェナピルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成19年8月9日～平成19年9月7日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 クロルフェナピルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、御意見・情報の募集を行ったところ、期間中に御意見・情報はありませんでした。