

(案)

農薬評価書

クロルエトキシホス

2008年10月15日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約	5
 I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
 II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1)動物体内運命試験(ラット).....	7
(2)畜産動物(ヤギ)における動物体内運命試験.....	7
2. 植物体内運命試験.....	8
3. 土壌中運命試験.....	8
(1)土壌中運命試験	8
(2)土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
(1)加水分解試験	9
(2)水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	9
8. 急性毒性試験	9
(1)急性毒性試験	9
(2)急性神経毒性試験	10
(3)急性遅発性神経毒性試験.....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	10
(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット)①	10
(2)90 日間亜急性毒性試験(ラット)②	11

(3)90 日間亜急性毒性試験(マウス)＜参考データ＞	11
(4)90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	11
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	12
(1)6 ヶ月間慢性毒性試験(イヌ)＜参考データ＞	12
(2)1 年間慢性毒性試験(イヌ)	12
(3)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	12
(4)18 ヶ月発がん性試験(マウス)	13
12. 生殖発生毒性試験	13
(1)2 世代繁殖試験(ラット)	13
(2)発生毒性試験(ラット)	13
(3)発生毒性試験(ウサギ)	14
13. 遺伝毒性試験	14
Ⅲ. 食品健康影響評価	15
・別紙 1:代謝物/分解物略称	19
・別紙 2:検査値等略称	20
・参照	21

＜審議の経緯＞

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）

2008年 3月 11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0311003号）、関係書類の接受（参照2～10）

2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）（参照11）

2008年 7月 9日 第23回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照12）

2008年 10月 15日 第44回農薬専門調査会幹事会（参照13）

＜食品安全委員会委員名簿＞

見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長代理）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

本間清一

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）

佐々木有

根岸友恵

林 真（座長代理）

代田真理子**

平塚 明

赤池昭紀

高木篤也

藤本成明

石井康雄

玉井郁巳

細川正清

泉 啓介

田村廣人

松本清司

上路雅子

津田修治

柳井徳磨

臼井健二

津田洋幸

山崎浩史

江馬 眞

出川雅邦

山手丈至

大澤貫寿

長尾哲二

與語靖洋

太田敏博

中澤憲一

吉田 緑

大谷 浩

納屋聖人

若栗 忍

小澤正吾

成瀬一郎*

*：2007年6月30日まで

小林裕子

西川秋佳

**：2007年7月1日から

三枝順三

布柴達男

（2008年4月1日から）

鈴木勝士（座長）

佐々木有

根本信雄

林 真（座長代理）

代田真理子

平塚 明

相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

有機リン系殺虫剤であるクロルエトキシホス (CAS No. 54593-83-8) について、米国評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット及びヤギ)、植物体内運命 (トウモロコシ)、土壌中運命、水中運命、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、クロルエトキシホス投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた無毒性量 0.063 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00063 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルエトキシホス

英名：chlorethoxyfos (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 54593-83-8)

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

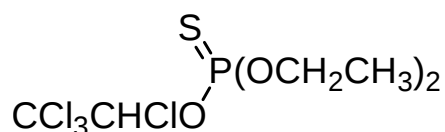
4. 分子式

C₆H₁₁Cl₄O₃PS

5. 分子量

336.0

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

米国等でトウモロコシを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

各種運命試験（II-1～4）は、クロルエトキシホスのトリクロロメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -クロルエトキシホス）を用いて実施された。放射性同位体、標識位置が不明のものは、その旨を示した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合クロルエトキシホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）動物体内運命試験（ラット）

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

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

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

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

（2）畜産動物（ヤギ）における動物体内運命試験

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

試験終了時まで、尿中及び糞中に排泄された放射能は、それぞれ19.2～21.7 及び10.7～13.2%TARであった。乳汁中の放射能濃度は、0.5 ppm投与では0.054 $\mu\text{g/g}$ （6.7%TAR）、10 ppm投与では0.81 $\mu\text{g/g}$ （5.5%TAR）であった。10 ppm投与では、呼気中の CO_2 として15%TARが排泄された。組織中放射能は肝臓に最も多く（3.9～5.7%TAR）、次いで筋肉（2.6～3.6%TAR）であった。腎臓及び脂肪中の放射能は0.3%TAR以下であった。

乳汁、尿、糞及び組織中に、親化合物はほとんど検出されなかった。尿中の主要成分はグリシン、セリン、安息香酸及びフェニル酢酸のグリシン抱合体であった。これらは最終的にタンパク質等の生体成分に取り込まれ、長時間かかって動

物体内から排泄されるものと考えられた。乳汁中の主要成分はラクトースであり、総残留放射能 (TRR) の46%存在した。糞中にはごくわずかの代謝物Aが存在した。

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

2. 植物体内運命試験

トウモロコシに ^{14}C -クロルエトキシホスを 2,690 g ai/ha (通常施用量の 10 倍) で処理し、処理 30、60、119 (登熟期の前期) 及び 151 日後 (収穫期) に試料を採取し、トウモロコシにおける植物体内運命試験が実施された。

トウモロコシ試料中放射能濃度及び代謝物濃度は表 1 に示されている。

表 1 トウモロコシ試料中放射能濃度及び代謝物濃度

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

注) —: 分析せず、または検出されず

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

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

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

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

3. 土壤中運命試験

(1) 土壤中運命試験

クロルエトキシホスの好氣的土壤中運命試験が実施された。推定半減期は 7~23 日と算出された。また、圃場における土壤残留試験の結果、推定半減期は 2

～8日と算出された。

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

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

(2) 土壌吸着試験

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

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

(2) 水中光分解試験

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

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロルエトキシホスの急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2)

表 2 急性毒性試験概要

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

(2) 急性神経毒性試験

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

(3) 急性遅発性神経毒性試験

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

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

10. 亜急性毒性試験**(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①**

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

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

10 ppm 投与群の雌雄で死亡、単発性から多発性の振戦及び臨床症状が認められた。さらに、雌では用量相関性を欠くものの、~~1.0 ppm 投与群以外の群で振戦が認められ、5 ppm 以上投与群で振戦の発生頻度増加が認められた。~~また、10 ppm 投与群の瀕死例態または死亡例では角膜炎が認められたことから、雌は雄より感受性が高いと考えられた。

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

えられた。(参照 2、3、9)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

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

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

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

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考データ>

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

15 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、~~7.5 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害 (20%以上)~~が認められた。

60 ppm 投与群では、片側性の眼の退色、眼球陥入及び眼球ろう (時に統計学的に有意な増加) が認められ、眼窩採血との関連だけでは説明がつかない所見であった。

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

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

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

性の体重低下、ALT 増加、カルシウム及び TP 低下が認められた。

本試験において、50 ppm 投与群の雄及び 5 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm (0.185 mg/kg 体重/日)、雌で 0.5 ppm (0.019 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

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

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

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

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

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

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

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

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

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

¹ 体重比重量を比重量という。

SD ラット（一群雌雄各 62 匹、うち 12 ヶ月解剖：一群雌雄各 10 匹、24 ヶ月解剖：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、0.8、4 及び 8 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

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

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

本試験において、雄では毒性所見が認められず、雌では 8 ppm 投与群で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたことから、無毒性量は雄で 8 ppm（0.311 mg/kg 体重/日）、雌で 4 ppm（0.208 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、9）

（4）18 ヶ月発がん性試験（マウス）

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

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

本試験において、100 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 投与群の雌で死亡率増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：3.25 mg/kg 体重/日、雌：4.63 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3）

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

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

8 ppm 投与群の親動物で哺育期間中に振戦の発生頻度が増加したが、児動物では、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、本試験の無毒性量は、親動物で 4 ppm（雄：0.296 mg/kg 体重/日、雌：0.357 mg/kg 体重/日）、児動物で 8 ppm（雄：0.607 mg/kg 体重/日、雌：0.776 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.05、0.25、0.50 及び 0.60 mg/kg 体重/日、0.5%MC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

0.50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡率増加及び体重増加抑制、胎児で一腹あたりの生存胎児数減少が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び胎児で 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

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

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

従って、本試験における無毒性量は母動物で 0.76 mg/kg 体重/日、胎児で 1.38 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、3）

1 3. 遺伝毒性試験

クロルエトキシホスの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HGPRT 座位）及び染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝培養細胞を用いた DNA 修復試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、3）

表 3 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	～5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 座位)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	～30 µg/mL (-S9) ～65 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK)	～320 µg/mL (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	ラット肝培養細胞	～200 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1)	～160 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (雌雄)	記載なし	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

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

各種毒性試験結果から、クロルエトキシホス投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE 活性阻害であつた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

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

各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 6 ヶ月間慢性毒性試験の 0.061 mg/kg 体重/日であつたが、本試験は眼毒性を主体に実施された試験であり、血液学的、血液生化学的及び一般病理組織学的検査が実施されていない。以上のことを根拠に、イヌにおける無毒性量はより長期の 1 年間慢性毒性試験で得られた 0.063 mg/kg 体重/日とするのが妥当であり、一日摂取許容量 (ADI) の根拠には本試験で得られた無毒性量を根拠とすることが妥当と考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量を根拠として、安全係数 100 で除した 0.00063 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

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

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

【事務局より】

調査会終了後、イヌ 1 年間慢性毒性試験の供試動物数が判明した(参照 9 の資料)ことから、ADI 設定根拠試験については、当該試験の無毒性量(0.063 mg/kg 体重/日)を用いました。

「III. 食品健康影響評価」の ADI 設定根拠についての本文を修文し、また、眼毒性を主目的としたイヌ 6 ヶ月間慢性毒性試験については「参考データ」扱いとする修文としております。

【専門委員より】

参考データの取り扱いは適切ではないかと考えます。

表4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、0.1、1.0、5、10 ppm 雄：0、0.007、0.071、0.357、0.784 雌：0、0.010、0.093、0.472、1.10	雄：0.357 雌：0.472 血漿 ChE 活性阻害	雄：0.357 雌：0.093 雄：死亡、振戦及び臨床症状 雌：振戦の発生頻度の増加
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、0.1、1.0、8.0、12.8、16.0 ppm 雌のみ： 0、0.008、0.080、0.635、1.23、1.63	雌：0.080 血漿及び赤血球 ChE 活性阻害	雌：0.080 雌：赤血球 ChE 活性阻害(20% 以上)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.1、0.8、4、8 ppm 雄：0、0.004、0.031、0.154、0.311 雌：0、0.005、0.042、0.208、0.416	雄：0.154 雌：0.208 赤血球 ChE 活性阻害 (発がん性は認められない)	雄：0.311 雌：0.208 雄：毒性所見なし 雌：赤血球 ChE 活性阻害(20% 以上) (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、0.25、1、4、8 ppm 雄：0、0.018、0.074、0.296、0.607 雌：0、0.022、0.091、0.357、0.776	親動物：0.296 児動物：0.607 親動物：振戦の発生頻度増加 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない)	親動物 雄：0.296 雌：0.357 児動物 雄：0.607 雌：0.776 親動物：振戦の発生頻度増加 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0、0.05、0.25、0.50、0.60	母動物及び胎児：0.25 母動物：死亡率増加等 胎 児：一腹あたりの生存胎 児数減少 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：0.25 母動物：死亡率増加等 胎 児：一腹あたりの生存胎 児数減少 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 (参考データ)	0、7.5(参考値)、15、30、60 ppm 雄：0、(不明)、2.19、4.27、8.89 雌：0、(不明)、2.82、5.78、10.7	— (7.5 ppm 以上で血漿 ChE 活 性阻害)	雄：7.5 雌：30— (雌雄： <u>157.5</u> ppm 以上で赤血 球血漿-ChE 活性阻害)
	18ヵ月間 発がん性 試験	雄：0、0.1、2.5、25、100 ppm 雌：0、0.1、2.5、25、150 ppm 雄：0、0.013、0.337、3.25、14.9 雌：0、0.018、0.456、4.63、25.9	雄：3.25 雌：4.63 死亡率増加等 (発がん性は認められない)	雄：3.25 雌：4.63 雌雄：死亡率増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.76、1.38、2.1、3.1	母動物：0.76 胎児：1.38 母動物：死亡率増加 胎 児：一腹あたりの早期 吸収胚数増加 (催奇形性は認められない)	母動物：0.76 胎児：1.38 母動物：死亡率増加 胎 児：一腹あたりの早期 吸収胚数増加 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、5、50 ppm 雄：0、0.017、0.185、1.82 雌：0、0.019、0.186、1.84	雄：0.017 雌：0.019 血漿 ChE 活性阻害	雄：0.185 雌：0.019 雌雄：脳 ChE 活性阻害(20% 以上)等
	6ヵ月間	0、2、20、60 ppm	—	雄：0.061 雌：0.062

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

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

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

－：無毒性量が設定できなかった。

【専門委員より】

米国でも現在は血漿 AChE 阻害を毒性とはとっていないと思うのですが、もし米国での評価年が古く、血漿 AChE 阻害を毒性としているならば、評価した年を記載するのはいかがでしょうか。

【事務局より】

米国では、2006年の評価においても、血漿 ChE 活性阻害も含めて毒性と評価しています。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

<別紙 2：検査値等略称>

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

< 参照 >

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