

（案）

## 農薬評価書

# アセトクロール

2013年5月31日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

|                                  | 頁  |
|----------------------------------|----|
| ○審議の経緯 .....                     | 4  |
| ○食品安全委員会委員名簿 .....               | 4  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....      | 4  |
| ○要 約 .....                       | 7  |
| <br>I. 評価対象農薬の概要 .....           | 8  |
| 1. 用途 .....                      | 8  |
| 2. 有効成分の一般名 .....                | 8  |
| 3. 化学名 .....                     | 8  |
| 4. 分子式 .....                     | 8  |
| 5. 分子量 .....                     | 8  |
| 6. 構造式 .....                     | 8  |
| 7. 開発の経緯 .....                   | 8  |
| <br>II. 安全性に係る試験の概要 .....        | 9  |
| 1. 動物体内運命試験 .....                | 9  |
| (1) ラット① .....                   | 9  |
| (2) ラット② .....                   | 9  |
| (3) 畜産動物 .....                   | 10 |
| ①ヤギ及びウシ .....                    | 10 |
| ②ニワトリ .....                      | 11 |
| 2. 植物体内運命試験 .....                | 12 |
| (1) トウモロコシ① .....                | 12 |
| (2) トウモロコシ② .....                | 12 |
| (3) 後作物①（レタス、はつかだいこん及び小麦） .....  | 13 |
| (4) 後作物②（小麦、大豆及びソルガム） .....      | 13 |
| 3. 土壌中運命試験 .....                 | 14 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験 .....             | 14 |
| (2) 土壌吸着試験 .....                 | 14 |
| 4. 水中運命試験 .....                  | 14 |
| 5. 土壌残留試験 .....                  | 15 |
| 6. 作物残留試験 .....                  | 15 |
| 7. 一般薬理試験 .....                  | 15 |
| 8. 急性毒性試験 .....                  | 15 |
| (1) 急性毒性試験（原体） .....             | 15 |
| (2) 急性毒性試験（分解物 ESA 及び OXA） ..... | 16 |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| (3) 急性神経毒性試験 .....                        | 16 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....             | 16 |
| 10. 亜急性毒性試験 .....                         | 17 |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①.....               | 17 |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②.....               | 17 |
| (3) 119 日間亜急性毒性試験（イヌ）.....                | 17 |
| (4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）.....                 | 18 |
| (5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）.....              | 19 |
| (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）.....              | 19 |
| (7) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）.....              | 19 |
| (8) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 ESA）.....        | 20 |
| (9) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 OXA）.....        | 20 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....                  | 21 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①.....                  | 21 |
| (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②.....                  | 21 |
| (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①.....          | 22 |
| (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②.....          | 23 |
| (5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③.....          | 24 |
| (6) 18 か月間発がん性試験（マウス）.....                | 26 |
| (7) 23 か月間発がん性試験（マウス）.....                | 28 |
| 12. 生殖発生毒性試験 .....                        | 29 |
| (1) 2 世代繁殖試験（ラット）①.....                   | 29 |
| (2) 2 世代繁殖試験（ラット）②.....                   | 30 |
| (3) 2 世代繁殖試験（ラット）③.....                   | 31 |
| (4) 発生毒性試験（ラット）①.....                     | 32 |
| (5) 発生毒性試験（ラット）②.....                     | 32 |
| (6) 発生毒性試験（ウサギ）①.....                     | 32 |
| (7) 発生毒性試験（ウサギ）②.....                     | 33 |
| (8) 発生毒性試験（分解物 OXA、ラット）.....              | 33 |
| (9) アラクロール ESA を用いた発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞..... | 33 |
| 13. 遺伝毒性試験 .....                          | 33 |
| 14. その他の試験 .....                          | 37 |
| (1) 鼻腔における発がん性.....                       | 37 |
| (2) 甲状腺における発がん性.....                      | 39 |
| (3) 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討.....              | 40 |
| (4) 分解物 ESA 及び OXA の代謝と甲状腺に関する検討.....     | 41 |
| III. 食品健康影響評価 .....                       | 43 |

|                        |    |
|------------------------|----|
| ・ 別紙 1：代謝物/分解物略称 ..... | 50 |
| ・ 別紙 2：検査値等略称 .....    | 51 |
| ・ 参照 .....             | 52 |

### ＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007 年 12 月 18 日 厚生労働大臣から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 1218004 号）、関係書類の接受（参照 2、3、4）  
2007 年 12 月 20 日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2008 年 3 月 7 日 第 12 回農薬専門調査会確認評価第二部会  
2013 年 3 月 19 日 第 22 回農薬専門調査会評価第二部会  
2013 年 4 月 24 日 第 23 回農薬専門調査会評価第二部会  
2013 年 5 月 31 日 第 93 回農薬専門調査会幹事会

### ＜食品安全委員会委員名簿＞

| （2009 年 6 月 30 日まで） | （2011 年 1 月 6 日まで） | （2012 年 6 月 30 日まで） |
|---------------------|--------------------|---------------------|
| 見上 彪（委員長）           | 小泉直子（委員長）          | 小泉直子（委員長）           |
| 小泉直子（委員長代理*）        | 見上 彪（委員長代理*）       | 熊谷 進（委員長代理*）        |
| 長尾 拓                | 長尾 拓               | 長尾 拓                |
| 野村一正                | 野村一正               | 野村一正                |
| 畑江敬子                | 畑江敬子               | 畑江敬子                |
| 廣瀬雅雄**              | 廣瀬雅雄               | 廣瀬雅雄                |
| 本間清一                | 村田容常               | 村田容常                |
| *：2007 年 2 月 1 日から  | *：2009 年 7 月 9 日から | *：2011 年 1 月 13 日から |
| **：2007 年 4 月 1 日から |                    |                     |

\*\*：2007 年 4 月 1 日から

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森国敏（委員長代理）  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

### ＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）

|            |           |        |
|------------|-----------|--------|
| 鈴木勝士（座長）   | 三枝順三      | 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  
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

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  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

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

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）  
林 眞（座長代理）  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
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  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

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

\* : 2009 年 1 月 19 日まで

\*\* : 2009 年 4 月 10 日から

\*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

(2012 年 4 月 1 日から)

・ 幹事会

納屋聖人（座長）

三枝順三

松本清司

|            |       |      |
|------------|-------|------|
| 西川秋佳（座長代理） | 永田 清  | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀       | 長野嘉介  |      |
| 上路雅子       | 本間正充  |      |
| ・評価第一部会    |       |      |
| 上路雅子（座長）   | 津田修治  | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 福井義浩  | 義澤克彦 |
| 相磯成敏       | 堀本政夫  | 若栗 忍 |
| ・評価第二部会    |       |      |
| 吉田 緑（座長）   | 桑形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司（座長代理） | 腰岡政二  | 細川正清 |
| 泉 啓介       | 根岸友恵  | 本間正充 |
| ・評価第三部会    |       |      |
| 三枝順三（座長）   | 小野 敦  | 永田 清 |
| 納屋聖人（座長代理） | 佐々木有  | 八田稔久 |
| 浅野 哲       | 田村廣人  | 増村健一 |
| ・評価第四部会    |       |      |
| 西川秋佳（座長）   | 代田真理子 | 森田 健 |
| 長野嘉介（座長代理） | 玉井郁巳  | 山手丈至 |
| 川口博明       | 根本信雄  | 與語靖洋 |

<第 22 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾 長尾哲二

1 <第 23 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

2 <第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

3

## 要 約

酸アミド系除草剤である「アセトクロール」（CAS No. 34256-82-1）について、米国及び EU が行った評価を用いて食品健康影響評価を実施した。食品安全委員会農薬専門調査会は、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ、ウシ及びニワトリ）、植物体内運命（トウモロコシ及び後作物）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アセトクロール投与による影響は主に肝臓（肝細胞萎縮、肝細胞壊死等）、甲状腺（重量増加等）、腎臓（腎好塩基性尿細管、慢性腎症）、精巣（精細管変性、多発性動脈炎等）及び中枢神経系（頭部痙攣等）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは肝、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝、肺、腎及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、遺伝毒性試験及び各種メカニズム試験等の結果から、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、母体毒性の認められる用量で着床率低下が認められたが、母体毒性のない用量では異常は認められなかった。

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マウスを用いた 18 か月発がん性試験の 1.1 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 0.011 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

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アセトクロール

英名：acetochlor (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-クロロ-*N*-エトキシメチル-6'-エチルアセト-*o*-トルイジド

英名：2-chloro-*N*-ethoxymethyl-6'-ethylacet-*o*-toluidide

#### CAS (No. 34256-82-1)

和名：2-クロロ-*N*-(エトキシメチル)-*N*-(2-エチル-6-メチルフェニル)アセタミド

英名：2-chloro-*N*-(ethoxymethyl)-*N*-(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide

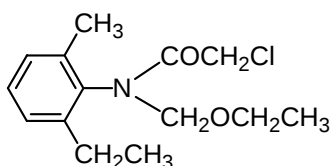
### 4. 分子式

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

### 5. 分子量

269.77

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アセトクロールは米国モンサント社により開発された酸アミド系除草剤で、植物の炭素数 20 以上の超長鎖脂肪酸の生合成酵素阻害作用により、雑草の主に幼芽部の伸長を抑制し殺草活性を示す。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2006 年）、欧州資料（2011 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3～5）

各種運命試験 [II. 1～4] は、アセトクロールを  $^{14}\text{C}$  で標識（標識位置不明）したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -アセトクロール」という。）、アセトクロールのフェニル基を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ アセトクロール」という。）、アセトクロールのカルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $[\text{car-}^{14}\text{C}]$ アセトクロール」という。）、エチルメチルアニリン誘導体（EMA）型代謝物、ヒドロキシエチルメチルアニリン誘導体（HEMA）型代謝物及び代謝物 57 のフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下、 $^{14}\text{C}$ -EMA、 $^{14}\text{C}$ -HEMA 及び  $^{14}\text{C}$ -代謝物 57 という。）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比放射能（質量放射能）からアセトクロールに換算した値（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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) ラット①

ラット（系統、性別及び匹数不明）に  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールを 10 又は 400 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 2 日で 70%TAR 超が排泄された。消失は 2 相性を示し、10 mg/kg 体重投与群の  $T_{1/2}$  は、分布相で 5.4～10.4 時間、消失相で 129～286 時間であった。赤血球を除き、組織中に高濃度の放射能の残留は認められなかった。試験終了時における赤血球中の残留放射能は約 2.5%TAR であった。

主要代謝物はメルカプツール酸誘導体であり、そのほかに含硫黄誘導体が検出された。主要代謝経路は、*N*-脱アルキル化、メルカプツール酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合化であると考えられた。（参照 3）

#### 【永田専門委員コメント】

マーカ一部分：長すぎる。ラット②では  $T_{1/2}$  は 20～30 時間

#### (2) ラット②

ラット（系統、性別及び匹数不明）に  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールを 10 若しくは 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は 10 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

アセトクロールの吸収及び消失は速やかで、経口からの吸収率は 80%を超え、投与後 5 日間で 92～96%TAR が排泄され、 $T_{1/2}$  は 20～30 時間であった。主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間で約 60%TAR が尿中に排泄された。200 mg/kg 体重投与群の雄では、胆汁排泄を介した糞中排泄が増加した。消失は 2 相性を示した。

放射能は、赤血球に高濃度で分布したほか、心臓、脾臓、腎臓、肺及び肝臓で主に認められたが、組織及びカーカスへの残留は僅かであった。アセトクロールは、広範に代謝され、尿中で 15 種類、胆汁中で 4 種類、糞中で 5 種類の代謝物が検出された。糞中では、ほかにスルホキシメチル及びシステイン抱合体が検出された。主要代謝物は、尿中では *N*-脱エチル化されたアセトクロールのメルカプツール酸抱合体、胆汁中ではグルクロン酸抱合体であった。主要代謝経路は、*N*-脱エチル化されたアセトクロールのグルタチオン抱合化、メルカプツール酸抱合化又はグルクロン酸抱合化であった。（参照 3）

### （３）畜産動物

#### ①ヤギ及びウシ

泌乳期ヤギ又は泌乳牛（いずれも品種不明）に  $^{14}\text{C}$ -EMA、 $^{14}\text{C}$ -HEMA、 $^{14}\text{C}$ -代謝物 57 又は[phe- $^{14}\text{C}$ ]アセトクロールを混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

$^{14}\text{C}$ -EMA が投与された試験 1 及び 2 の組織中の残留放射能が肝臓で 0.046  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.160  $\mu\text{g/g}$  認められ、脂肪、筋肉及び乳汁では 0.01  $\mu\text{g/g}$  未満であった。 $^{14}\text{C}$ -HEMA が投与された試験 3 の残留放射能は乳汁及び組織中で 0.01  $\mu\text{g/g}$  であった。

試験 1 及び 2 の尿及び糞中には、主に EMA が約 80%TRR 認められた一方で HEMA は僅かであったことから、EMA から HEMA への酸化は限定的であると考えられた。 $^{14}\text{C}$ -HEMA が投与された試験 3 の乳汁及び組織中に EMA 及び HEMA はいずれも 0.001  $\mu\text{g/g}$  未満であった。[phe- $^{14}\text{C}$ ]アセトクロールが投与された試験 4 及び 5 で得られた試料中に未変化のアセトクロールは糞中に 0.8%TRR 認められたのみで、尿及び組織中には認められなかった。主要成分は、アセトクロールのシステイン抱合体である代謝物 44 であり、乳汁、肝臓及び腎臓中に 15～18.6%TRR 認められた。 $^{14}\text{C}$ -代謝物 57 が投与された試験 6 の尿、糞及び腎臓中には代謝物 57 がそれぞれ 80、88 及び 43%TRR 検出された。（参照 3）

表 1 試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度

| 試験番号      |    | 1                    |  | 2                     |  | 3                     |     |
|-----------|----|----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|-----|
| 動物        |    | ヤギ                   |  | ヤギ                    |  | ヤギ                    |     |
| 匹数        |    | 2                    |  | 2                     |  | 4                     | 4   |
| 標識化合物     |    | $^{14}\text{C}$ -EMA |  | $^{14}\text{C}$ -HEMA |  | $^{14}\text{C}$ -HEMA |     |
| 混餌濃度(ppm) |    | 20                   |  | 10                    |  | 0.5                   | 1.5 |
| 投与回数      |    | 5                    |  | 7                     |  | 7                     |     |
| 残留放射能濃度   | 乳汁 | 0.007                |  | ≤0.003                |  | 0.013~0.014           |     |
|           |    | 0.007                |  | ≤0.003                |  | 0.013~0.014           |     |

|                   |    |                               |           |             |                        |        |        |
|-------------------|----|-------------------------------|-----------|-------------|------------------------|--------|--------|
| (μg/g)            | 腎臓 | 0.025                         | 0.008     | 0.160       | <0.001                 | <0.001 | <0.001 |
|                   | 肝臓 | 0.046                         | 0.136     | 0.097       | <0.001                 | <0.001 | <0.001 |
|                   | 筋肉 | <0.001                        | 0.006     | 0.010       | <0.001                 | <0.001 | <0.001 |
|                   | 脂肪 | <0.001                        | <0.005    | <0.005      | <0.001                 | <0.001 | <0.001 |
| 試験番号              |    | 4                             |           | 5           | 6                      |        |        |
| 動物                |    | ヤギ                            |           | ヤギ          | ウシ                     |        |        |
| 匹数                |    | 2                             | 1         | 2           | 1                      |        |        |
| 標識化合物             |    | [phe- <sup>14</sup> C]アセトクロール |           |             | <sup>14</sup> C-代謝物 57 |        |        |
| 混餌濃度(ppm)         |    | 1                             | 90        | 10          | 25                     |        |        |
| 投与回数              |    | 4                             |           | 4           | 7                      |        |        |
| 残留放射能濃度<br>(μg/g) | 乳汁 | -                             | 0.15~0.19 | 0.016       | 0.0063                 |        |        |
|                   | 腎臓 | -                             | 4.16      | 0.479       | 0.015                  |        |        |
|                   | 肝臓 | -                             | 4.55      | 0.588       | 0.008                  |        |        |
|                   | 筋肉 | -                             | 0.23~0.25 | 0.020~0.024 | <0.004                 |        |        |
|                   | 脂肪 | -                             | 0.10      | ≤0.008      | ≤0.004                 |        |        |

注) <sup>14</sup>C-EMA は、<sup>14</sup>C-EMA 型代謝物 4 種の混合物

-: 不明

#### 【永田専門委員より】

「残留放射濃度」最終投与何時間後に測定したかについての時間記載が無い。

#### 【事務局より】

参照した資料に記載がなく、不明です。

## ②ニワトリ

産卵鶏（品種及び匹数不明）に <sup>14</sup>C-EMA、<sup>14</sup>C-代謝物 57 又は[phe-<sup>14</sup>C]アセトクロールを混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

試験 1 及び 2 では 92~98%TAR、試験 3 では 98%TAR 超、試験 4 では 76~89%TAR が排泄物から回収された。

<sup>14</sup>C-EMA が投与された試験 1 及び 2 の試料中の代謝物分析により、試験 1 では肝臓、筋肉及び脂肪中に EMA が 63、20~48 及び 86%TRR 検出された。筋肉ではさらに HEMA が 1~10%TRR、ヒドロキシエチルヒドロキシメチルアニリン誘導体 (HEHMA) が 3~6%TRR 検出された。卵白及び卵黄中には EMA 及び HEMA が、45~52 及び 92%TRR 検出された。試験 2 では、卵黄及び肝臓中に EMA が 0.015 及び 0.01 μg/g 認められたが、HEMA は検出されなかった。排泄物中の EMA 及び HEMA 型代謝物は 84 及び 8%TRR であった。<sup>14</sup>C-代謝物 57 が投与された試験 3 では脂肪、卵黄及び排泄物中の主要成分は代謝物 57 であり、それぞれ 41、36 及び 77%TRR であった。<sup>14</sup>C-アセトクロールが投与された試験 4 では肝臓中に未変化のアセトクロール

ルが 5.6%TRR 認められたほか、EMA が 12%TRR、排泄物中には EMA が 19%TRR 検出された。（参照 3）

表 2 試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度

| 試験番号           |    | 1                    |       | 2     | 3                       | 4                               |           |
|----------------|----|----------------------|-------|-------|-------------------------|---------------------------------|-----------|
| 標識化合物          |    | $^{14}\text{C}$ -EMA |       |       | $^{14}\text{C}$ -代謝物 57 | [phe- $^{14}\text{C}$ ] アセトクロール |           |
| 混餌濃度(ppm)      |    | 15                   | 100   | 10    | 10                      | 1                               | 90        |
| 投与回数           |    | 6                    |       | 7     | 10                      | 4                               |           |
| 残留放射能濃度 (μg/g) | 卵白 | 0.009                | 0.107 | 0.006 | <0.003                  | <0.004                          | 0.16      |
|                | 卵黄 | 0.027                | 0.173 | 0.015 | 0.016                   |                                 |           |
|                | 腎臓 | —                    | —     | 0.013 | —                       | 0.053~0.062                     | 3.48~7.48 |
|                | 肝臓 | 0.045                | 0.266 | 0.031 | 0.006                   | 0.041~0.055                     | 2.48~5.13 |
|                | 筋肉 | 0.010                | 0.032 | 0.002 | 0.005                   | 0.004~0.006                     | 0.30~0.63 |
|                | 脂肪 | 0.005                | 0.007 | 0.010 | 0.025                   | <0.010                          | 0.16~0.46 |

注)  $^{14}\text{C}$ -EMA は、 $^{14}\text{C}$ -EMA 型代謝物 4 種の混合物

-: 不明

【永田専門委員より】

「残留放射濃度」最終投与何時間後に測定したかについての時間記載が無い。

【事務局より】

参照した資料に記載がなく、不明です。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トウモロコシ①

温室内で栽培した発芽前のトウモロコシ（品種不明）に、 $^{14}\text{C}$ -アセトクロールを 1,680 g ai/ha の用量で処理し、処理 3.5 か月後（成熟期）に収穫した穀粒及び茎葉（foliage）を試料として、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、穀粒で 0.2 mg/kg、茎葉で 26.7 mg/kg であった。穀粒及び茎葉の溶媒抽出層における残留放射能は、それぞれ 81 及び 37%TRR であり、未変化のアセトクロールは認められず、約 65 種の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。抽出残渣の強酸加水分解処理により、EMA 又は HEMA 型代謝物の遊離が認められた。（参照 3）

### (2) トウモロコシ②

温室内で栽培したトウモロコシ（品種不明）の移植前に、乳剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -アセトクロールを 2,800 g ai/ha の用量で処理し、処理 55 日後に茎葉飼料（青刈り）、処理 134 日後（成熟期）に穀粒、茎葉飼料（穀粒、穂軸を除

く）及び穂軸を採取して、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は茎葉及び飼料で 4.6～4.7 mg/kg、穀粒及び穂軸で 0.06～0.08 mg/kg であった。茎葉、飼料及び穀粒中の残留放射能に未変化のアセトクロールは認められなかった。

飼料中には、代謝物 57 が 12.7%TRR、代謝物 55 が 3.2%TRR、8 種の EMA が合計で 23.2%TRR（個々の代謝物はそれぞれ 5.8%TRR 以下）検出された。

茎葉飼料（処理 55 日後）中で認められた代謝物は、茎葉飼料（処理 134 日後）中の代謝物と同様であり、主要成分は代謝物 57 及び 55、ほかに EMA が合計で 27.9%TRR 及び HEMA が 4.6～4.8%TRR 認められた。

穀粒中には代謝物 57 が 8.8%TRR、代謝物 55 が 3.0%TRR、最大で 4 種の EMA が合計で 3.6%TRR 以下検出された。トウモロコシの植物運命試験 [2. (1)] では加水分解によって EMA 又は HEMA の遊離が認められたが、本試験の穀粒中にはいずれも検出されなかった。

代謝物 57 及び 55 は茎葉飼料中の主要代謝物であり、土壤中分解物 17 の吸収により形成されたと考えられた。トウモロコシの植物運命試験 [2. (1)] では臭化メチルの土壤燻蒸消毒により、土壤中の微生物の活性が失われたことによると推察された。（参照 3）

### （３）後作物①（レタス、はつかだいこん及び小麦）

<sup>14</sup>C-アセトクロールを 3,360 g ai/ha の用量で砂壤土に 1 回処理し、レタス、はつかだいこん及び小麦（いずれも品種不明）をそれぞれ 3 作連続して播種（処理 30、120 及び 365 日後）し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は、いずれも 0.01 mg/kg を超えて検出され、処理 120 日後に播種した作物で最も高く検出された。未変化のアセトクロールは、処理 120 日後に播種したはつかだいこんの茎葉でのみ 4%TRR（0.03 mg/kg）認められた。後作物中には、EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物がそれぞれ 12、3 及び 2 種認められ、EMA 型代謝物の残留濃度が高かった。（参照 3）

### （４）後作物②（小麦、大豆及びソルガム）

米国のトウモロコシ栽培地にトウモロコシの発芽前に乳剤に調製したアセトクロールを 3,360 g ai/ha の用量で 1 回処理し、トウモロコシ収穫 3.0～5.9 か月後に小麦、トウモロコシ収穫 10.4～14.2 か月後に大豆及びソルガム（いずれも品種不明）を播種し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物濃度は、表 3 に示されている。（参照 3）

表 3 各試料中の代謝物濃度

| 後作物 | 代謝物（mg/kg） |    |     |  |  |
|-----|------------|----|-----|--|--|
| 小麦  | 穀粒         | 茎葉 | 麦わら |  |  |

|      |                        |                        |                         |                        |                        |
|------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|      | <0.03<br>(<0.02)       | <0.03~0.531<br>(0.457) | <0.03~0.124<br>(0.104)  |                        |                        |
| ソルガム | 穀粒                     | 茎葉                     | 茎葉飼料                    | 干草                     | サイレージ                  |
|      | <0.03<br>(<0.02)       | <0.03~0.103<br>(0.093) | <0.03~0.082<br>(0.068)  | <0.03~0.206<br>(0.186) | <0.03~0.068<br>(0.057) |
| 大豆   | 種子                     | 茎葉                     | 干草                      |                        |                        |
|      | <0.03~0.128<br>(0.101) | <0.03~0.769<br>(0.648) | <0.034~1.217<br>(1.064) |                        |                        |

上段：EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物の合計

下段：EMA 及び HEMA 型代謝物の合計の最大値

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

土壌（採取地不明）に [phe-<sup>14</sup>C]アセトクロール又は[car-<sup>14</sup>C]アセトクロールを処理し、土壌水分を最大容水量の 50%に調整し、好氣的条件下、22℃の暗所でインキュベートして土壌中運命試験が実施された。

アセトクロールの土壌からの主な消失は、微生物による分解、流出及び溶脱によるものと考えられ、非生物学的プロセス（加水分解及び光分解）では安定であった。推定半減期は 8～18 日であった。

粒子の細かい好氣的土壌において、アセトクロールの半減期は比較的短く、より粒子の粗い土壌（砂地で低有機質土壌では微生物の活性が低いことに関連して）比較的安定であると考えられた。

分解物は OXA、分解物 48、ESA 及び分解物 32 がそれぞれ最大で 11～17.1%TAR、9.2～18%TAR、5.9～11.8%TAR 及び 1.5～9.8%TAR 認められた。CO<sub>2</sub>として検出された放射能は 0.3～15%TAR であった。主な好氣的土壌中分解経路は、塩素の酸化的置換によるオキサミド酸の生成及びグルタチオン抱合後のスルホン酸（分解物 48）への分解であった。（参照 3、4、5）

#### (2) 土壌吸着試験

アセトクロールを用いて、海外土壌（埴土、壤質砂土、砂壤土、砂土、シルト質壤土及びシルト質埴土、いずれも採取地不明）における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K<sub>d</sub>は 0.62～17、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K<sub>oc</sub>は 28～377 であった。（参照 5）

### 4. 水中運命試験

水相及び底質（採取地不明）の 2 つの試験系に <sup>14</sup>C-アセトクロールを添加し、20℃でインキュベートして水-底質試験が実施された。

主な分解物は OXA 及び NCA で、未変化のアセトクロールよりも高濃度で検

出され、それぞれ最大で、水相で 13.1%TAR 及び 10.4%TAR、底質で 2.9%TAR 及び 19.2%TAR 認められた。

推定半減期は水相で 26～55 日、底質で 7.5～9.6 日、水相－底質全体で 17～22 日であった。（参照 3、5）

## 5. 土壌残留試験

未変化のアセトクロールは、土壌に処理されると速やかに分解されたが、土壌によっては、残留する場合があった。推定半減期は、36 日以下であった。（参照 3）

海外土壌（シルト質埴壌土、砂壌土、壤土、シルト質壤土、埴壌土及び壤質砂土、いずれも採取地不明）を用いて、アセトクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内）が実施された。結果は表 4 に示されている。（参照 5）

表 4 土壌残留試験成績

| 土壌      | 推定半減期（日）  |
|---------|-----------|
| シルト質埴壌土 | 10～29     |
| 砂壌土     | 7.7～17.3  |
| 壤土      | 3.4～11.7  |
| シルト質壤土  | 7.9～23.7  |
| 埴壌土     | 12.9～13.7 |
| 壤質砂土    | 6.7～12.9  |

## 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、参照した資料には記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### （1）急性毒性試験（原体）

アセトクロール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。（参照 3、5、6）

表 5 急性毒性試験結果概要

| 投与経路 | 動物種             | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |       |
|------|-----------------|-----------------------------|-------|
|      |                 | 雄                           | 雌     |
| 経口   | SD ラット（雌雄各 5 匹） | 4,240                       | 4,030 |
| 経口   | SD ラット（雌雄各 5 匹） | 2,390                       | 1,930 |

|    |                     |                         |      |
|----|---------------------|-------------------------|------|
| 経皮 | SD ラット（雌雄各 5 匹）     | >2,000                  |      |
| 経皮 | NZW ウサギ（雌雄各 5 匹）    | 3,540~5,000             |      |
| 吸入 | Wistar ラット（雌雄各 5 匹） | LC <sub>50</sub> (mg/L) |      |
|    |                     | >4.46                   | 3.99 |
| 吸入 | SD ラット（雌雄各 5 匹）     | >3.0                    | >3.0 |

## (2) 急性毒性試験（分解物 ESA 及び OXA）

分解物 ESA 又は OXA を用いた急性毒性試験が実施された。ラットにおける LD<sub>50</sub> はいずれの分解物についても雌雄とも 2,000 mg/kg 体重超であった。（参照 3、5）

## (3) 急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,500 mg/kg 体重投与群では、投与 8 日後の雄及び投与 1、8 及び 15 日後の雌で体重減少、投与 7 から 8 日の雄及び全ての投与期間の雌で体重増加量減少並びに雌雄とも投与 1 週目の摂餌量減少がそれぞれ認められた。投与日に実施された FOB では 1,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で円背位、立毛及び口周囲の汚れ、同群の雄で努力性呼吸及び横腹の収縮、雌で自発運動量減少、紅涙、低体温及び脊椎上方彎曲が認められた。

投与日に 500 mg/kg 体重以上投与群の雌で総自発運動量が対照群及び投与前と比べ減少した。投与 8 日後に 1,500 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量の増加が認められた。

脳重量測定、病理組織学的及び神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,500 mg/kg 体重投与群雄で FOB で円背位等が、500 mg/kg 体重投与群雌で自発運動量の減少が認められたので、急性神経毒性に関する無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重、雌で 150 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 3、5）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼に対しては軽微な刺激性が認められた。皮膚に対しては、組織学的変化を伴う重度の刺激性が認められた。Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された結果、重度の皮膚感作性が認められた。（参照 3、5、6）

## 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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、800、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 6 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群                 | 800 ppm | 2,000 ppm | 6,000 ppm |
|---------------------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量（mg/kg 体重/日） | 40      | 100       | 300       |

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6）

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 7 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 20 ppm | 200 ppm | 2,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>（mg/kg 体重/日） | 雄 | 1.6    | 16.1    | 162       |
|                         | 雌 | 1.9    | 18.7    | 192       |

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制並びに血液学的検査結果の変動、肝、腎及び脳比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：16.1 mg/kg 体重/日、雌：18.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、6）

### (3) 119 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、25、75<sup>1</sup> 及び 200<sup>2</sup> mg/kg 体重/日）投与による 119 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に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、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が

<sup>1</sup> 用量設定試験で嘔吐が認められたので、25 mg/kg 体重/日投与で投与を開始し、1 週間毎に 25 mg/kg 体重から 75 mg/kg 体重/日まで増量された。

<sup>2</sup> 用量設定試験で嘔吐が認められたので、50 mg/kg 体重/日投与で投与を開始し、1 週間毎に 25 mg/kg 体重から 200 mg/kg 体重/日まで増量された。

認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。  
（参照 3）

表 8 119 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群            | 雄                                                                                                                                                                                                                                      | 雌                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（5 例）</li> <li>・出血性下痢、嘔吐</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>a</sup></li> <li>・骨髓造血細胞増加<sup>b</sup>（3 例）</li> <li>・胸腺萎縮<sup>b</sup>（4 例）</li> </ul>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（全例）</li> <li>・出血性下痢、嘔吐</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・骨髓造血細胞増加<sup>b</sup>（2 例）</li> <li>・肝細胞萎縮<sup>b</sup>（1 例）</li> <li>・腎炎症性細胞浸潤<sup>b</sup>（4 例）</li> <li>・胸腺萎縮<sup>b</sup>（3 例）</li> </ul> |
| 75 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1 例：下痢及び自発運動量低下）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少<sup>a</sup></li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・肝細胞萎縮<sup>b</sup>（1 例）</li> <li>・腎炎症性細胞浸潤<sup>b</sup>（1 例）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>                                                                                                                                                     |
| 25 mg/kg 体重/日  | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                          |

<sup>a</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

#### （４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2.0、10 及び 60 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。

血漿、赤血球及び脳 ChE 測定においては、検体投与によるの影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 9 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群           | 雄                                                                                                                      | 雌                                                                                                                                                             |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・粘液性下痢、液状便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT 増加、Glu 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・粘液性下痢、液状便、流涎、嘔吐及び排糞時発声</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・軽度貧血（Ht、Hb 及び RBC 減少）</li> <li>・ALT 増加、Glu 減少・肝比重</li> </ul> |

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

|                     |        |        |
|---------------------|--------|--------|
|                     |        | 量増加    |
| 10 mg/kg 体重/日<br>以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

注：体重増加抑制及び摂餌量減少については、統計検定が実施されている。それ以外については、統計処理されたか不明である。

#### （５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,750 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 200 ppm | 600 ppm | 1,750 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 15.4    | 47.6    | 139       |
|                         | 雌 | 18.3    | 55.9    | 167       |

本試験において、1,750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：47.6 mg/kg 体重/日、雌：55.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 5、6）

#### （６）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、0.1、1.0、10 及び 100 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

対照群及び全投与群において、投与部位の皮膚に刺激性変化が認められ、特に 100 mg/kg 体重/日投与群では、上皮（表皮の）過形成を伴っていた。

本試験において、検体投与による全身への影響は認められなかったので、一般毒性に対する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

#### （７）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、400 及び 1,200 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,200 mg/kg 体重/日投与群において、死亡率が増加した（雄 8/10、雌 7/10）。臨床症状〔流涙、鼻汁、食欲減退、呼吸性鬱血（respiratory congestion）、努力性呼吸、運動失調、自発運動低下、硬直、強直性痙攣、四肢緊張低下、立ち直り反射低下、削瘦、低体温〕が投与第 5 日から認められ、検体投与の影響と考えられた。

剖検及び病理組織学的検査において、全投与群の動物で投与部皮膚に刺激

性変化（紅斑及び水腫、落屑）が認められた。

本試験において、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涙等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、5）

#### （8）90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 ESA）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた分解物 ESA の混餌（ESA：0、1,000、3,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ESA）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 75        | 225       | 919        |
|                         | 雌 | 85        | 259       | 1,070      |

12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌効率減少が認められた。また、統計学的有意差はなかったが鼻腔での細胞増殖減少が認められた。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：225 mg/kg 体重/日、雌：259 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、6）

#### （9）90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 OXA）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた分解物 OXA の混餌（OXA：0、1,000、3,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット、OXA）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 77        | 230       | 995        |
|                         | 雌 | 86        | 268       | 1,080      |

12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌効率減少が認められた。甲状腺の重量変化は認められなかったが、雄では、T<sub>4</sub>-UDP-GT の誘導が統計学的有意差はなかったが増加し、一方、雌では有意差のある減少が認められた。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：230 mg/kg 体重/日、雌：268 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、6）

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

## 2 (1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）①

3 ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、4、12  
4 及び 40 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

5 本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雄で、体重増加抑制、肝重量  
6 増加、精巣重量減少及び精巣萎縮、雌で体重増加抑制、肝及び副腎重量増加  
7 が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられ  
8 た。（参照 3、6）

## 10 (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

11 ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、10  
12 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

13 各投与群に認められた毒性所見は表 13 に示されている。

14 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日  
15 投与群の雌で腎臓及び肝臓における病理組織学的変化等が認められたので、  
16 無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられ  
17 た。（参照 3、5）

19 表 13 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

| 投与群           | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（2 例）</li> <li>・神経症状（頭部痙攣/点頭痙攣、運動失調、円背位、異常歩行、振戦）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・ALT、GGT、OCT、T.Chol、TG、Ure 及び Cre 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・尿量増加、尿比重減少</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・腎皮質線維化/瘢痕、集合管過形成、ボーマン嚢拡張、皮質萎縮、移行上皮細胞過形成及び皮質尿細管リポフスチン沈着</li> <li>・脳顆粒層細胞変性、プルキンエ細胞脱落、顆粒細胞軸索の脱髄及び変性</li> <li>・精巣成熟抑制</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（4 例）</li> <li>・流涎</li> <li>・神経症状（頭部痙攣/点頭痙攣、運動失調、円背位、異常歩行、振戦）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・ALT、TG、Ure 及び Cre 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・血漿中 AChE 及び BChE 増加</li> <li>・尿比重減少</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・副腎絶対重量増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎皮質線維化/瘢痕、集合管過形成、ボーマン嚢拡張、皮質萎縮、移行上皮細胞過形成、皮質尿細管リポフスチン沈着、腎乳頭壊死及び限局性壊死</li> <li>・脳顆粒層細胞変性、プルキンエ細胞脱落、顆粒細胞軸索の脱髄及び変性</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> </ul> |

|                     |                                                                                                                                   |                           |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 10 mg/kg 体重/日<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> <li>・間質性腎炎、腎慢性血管炎</li> <li>・精巣精細管変性、精巣上体内精子減少</li> <li>・肝（細胞内）グリコーゲン減少</li> </ul> | 10 mg/kg 体重/日以下<br>毒性所見なし |
| 2 mg/kg 体重/日        | 毒性所見なし                                                                                                                            |                           |

注：体重増加抑制、血漿中 AChE 及び BChE については、統計検定が実施されている。それ以外については、統計処理されたか不明である。

### （３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 又は 20 匹<sup>4</sup>）を用いた、混餌（原体：0、18、175 及び 1,750 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）が実施された。

表 14 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 18 ppm | 175 ppm | 1,750 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.67   | 6.37    | 66.9      |
|                         | 雌 | 0.88   | 8.53    | 92.1      |

各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 15、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度は表 16 に示されている。

腫瘍性病変として、1,750 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、鼻腔嗅上皮腺腫及び癌の増加が認められた。鼻腔嗅上皮腺腫は投与 12 か月後にも増加が認められた。

本試験において、1,750 ppm 投与群の雌雄で鼻腔、腎臓、網膜及び脾臓に病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 175 ppm（雄：6.37 mg/kg 体重/日、雌：8.53 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

（甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1) ～ (2)] を参照。）

表 15 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

| 投与群       | 雄                                                                                                                                                                 | 雌                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,750 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少<sup>b</sup>、食餌効率減少<sup>b</sup></li> <li>・眼球硝子体内又は水晶体後部被膜白斑<sup>a</sup></li> <li>・GGT 及び T.Chol 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少<sup>b</sup>、食餌効率減少<sup>b</sup></li> <li>・眼反射亢進<sup>a</sup></li> <li>・GGT<sup>b</sup> 及び T.Chol<sup>b</sup> 増加</li> <li>・鼻腔上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> </ul> |

<sup>4</sup> 18 及び 175 ppm 投与群は一群雌雄各 10 匹、0 及び 1,750 ppm 投与群は一群雌雄各 20 匹

|            |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                          |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻腔上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・腎盂上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・網膜外顆粒層変性<sup>b</sup></li> <li>・脾脂肪浸潤<sup>b</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎盂上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・網膜外顆粒層変性</li> <li>・脾脂肪浸潤<sup>b</sup></li> <li>・脳絶対重量減少<sup>b</sup>及び比重量増加<sup>b</sup></li> </ul> |
| 175 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                              | 毒性所見なし                                                                                                                                                                   |

a：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

b：有意差はないが投与の影響と判断した。

表 16 甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度 (%)

| 性別                      | 雄 |    |     |       | 雌 |    |     |       |
|-------------------------|---|----|-----|-------|---|----|-----|-------|
| 投与群 (ppm)               | 0 | 18 | 175 | 1,750 | 0 | 18 | 175 | 1,750 |
| 甲状腺：ろ胞細胞腺腫              | 4 | 2  | 4   | 10 *  | 1 | 2  | 5   | 10 *  |
| ろ胞細胞癌                   | 2 | 6  | 0   | 6     | 0 | 0  | 0   | 2 *   |
| ろ胞細胞腺腫及び癌               | 6 | 8  | 4   | 16    | 1 | 1  | 5   | 11↑*  |
| 鼻腔：嗅上皮腺腫<br>(投与 12 か月後) | 0 | 0  | 0   | 25    | 0 | 0  | 0   | 50    |
| 嗅上皮腺腫<br>(投与 24 か月後)    | 0 | 0  | 0   | 50↑*  | 0 | 0  | 0   | 57↑*  |
| 嗅上皮癌                    | 0 | 0  | 0   | 3     | 0 | 0  | 0   | 2     |

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑: p<0.01

#### (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた、混餌 (原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) が実施された。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量\*

| 投与群                  | 40 ppm | 200 ppm | 1,000 ppm |
|----------------------|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 2      | 10      | 50        |

\*：米国 EPA による計算値

各投与群に認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 18、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雌雄で鼻腔嗅上皮乳頭状腺腫、同群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加が認められた。EFSA の報告書には、再評価の結果、高用量群で前胃の扁平上皮癌が背景データを超えて認められたと記載されているが、詳細は不明である。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (10 mg/kg 体重/日) であると考え

られた。（参照 3、5）

（甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(2)]を参照。）

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

| 投与群        | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 雌                                                                                                      |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率減少<sup>a</sup></li> <li>・ GGT 増加、T.Chol 増加<sup>a</sup></li> <li>・ 肝絶対<sup>b</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺 C 細胞過形成</li> <li>・ 鼻腔乳頭状過形成<sup>a</sup>、鼻粘膜炎症<sup>a</sup></li> <li>・ 肝細胞変異巣<sup>b</sup>、肝細胞壊死<sup>b</sup></li> <li>・ リンパ節形質細胞過形成<sup>b</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>b</sup></li> <li>・ T.Bil 増加<sup>a</sup></li> </ul> |
| 200 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 毒性所見なし                                                                                                 |

<sup>a</sup>：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

表 19 甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度（%）

| 性別          | 雄             |    |     |                     | 雌   |     |     |                   |
|-------------|---------------|----|-----|---------------------|-----|-----|-----|-------------------|
| 投与群（ppm）    | 0             | 40 | 200 | 1,000               | 0   | 40  | 200 | 1,000             |
| 甲状腺：ろ胞細胞腺腫  | (増加は認められなかった) |    |     |                     | 2.6 | 4.5 | 5.6 | 8.7               |
| ろ胞細胞癌       |               |    |     |                     | 0   | 0   | 0   | 2.8               |
| ろ胞細胞腺腫及び癌   |               |    |     |                     | 2.6 | 4.5 | 5.6 | 10.9*             |
| 鼻腔：嗅上皮乳頭状腺腫 | 1.7           | 0  | 0   | 20.3 <sup>†</sup> * | 0   | 0   | 0   | 28 <sup>†</sup> * |

傾向検定\*

ペアワイズ検定 <sup>†</sup>：p<0.01

### （5）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③

SD ラット（発がん性試験群<sup>5</sup>：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）が実施された。

表 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 500 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 22      | 69        | 250       |
|                         | 雌 | 30      | 93        | 343       |

各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 21、肝臓、甲状腺及

<sup>5</sup> 雄は 115 週間、雌は 103 週間投与された。

1           び鼻腔の腫瘍発生頻度は表 22 に示されている。

2           腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲  
3           状腺ろ胞細胞腺腫が増加し、1,500 及び 5,000 ppm 投与群の雄では鼻腔嗅上  
4           皮乳頭状腺腫が増加した。

5           本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で甲状腺  
6           絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満  
7           (22 mg/kg 体重/日未満、雌：30 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。

8           (参照 3)

9           (肝臓、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(3)]  
10          を参照。)

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

| 投与群          | 雄                                                                                                                                                                                                               | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下<sup>b</sup></li> <li>・甲状腺絶対重量増加<sup>b</sup></li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脳比重量増加<sup>b</sup></li> <li>・鼻腔粘膜炎症、鼻腔炎症性粘膜上皮過形成<sup>b</sup></li> <li>・精巣多発性動脈炎</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下<sup>b</sup></li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Ht 及び Hb 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脳比重量増加<sup>b</sup></li> <li>・胃線維化</li> <li>・鼻腔炎症性粘膜上皮過形成<sup>b</sup> 及び鼻腔粘膜炎症<sup>b</sup></li> <li>・末梢神経ニューロパシー(4 例)<sup>b</sup></li> </ul> |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺比重量増加<sup>b</sup></li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>                                                                                                                                                                                            |
| 500 ppm 以上   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(500 及び 5,000 ppm 投与群)</li> <li>・脳比重量増加</li> </ul>                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |

a：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

b：有意差はないが投与の影響と判断した。

表 22 肝臓、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度(%)

| 性別          | 雄 |     |       |       | 雌   |     |       |       |
|-------------|---|-----|-------|-------|-----|-----|-------|-------|
| 投与群         | 0 | 500 | 1,500 | 5,000 | 0   | 500 | 1,500 | 5,000 |
| 肝臓：肝細胞腺腫    | 3 | 2   | 2     | 11 *  | 0   | 0   | 2     | 7↑*   |
| 肝細胞癌        | 2 | 5   | 5     | 11 *  | 0   | 0   | 0     | 13 *  |
| 肝細胞腺腫及び癌    | 5 | 7   | 7     | 20↑*  | 0   | 0   | 2     | 12↑*  |
| 甲状腺：ろ胞細胞腺腫  | 0 | 0   | 4.3   | 7.1↑  | 2.9 | 0   | 0     | 4.3   |
| 鼻腔：嗅上皮乳頭状腺腫 | 0 | 1.4 | 8.7↑  | 26.1↑ | 0   | 0   | 2.9   | 1.4   |
| 嗅上皮乳頭状腺癌    | 0 | 0   | 0     | 2.9   | 0   | 0   | 0     | 0     |

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑：p&lt;0.05、↑↑：p&lt;0.01

## （6）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 か月間発がん性試験（マウス）が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 10 ppm | 100 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.1    | 11      | 116       |
|                         | 雌 | 1.4    | 13      | 135       |

各投与群に認められた毒性所見は表 24、肺及び子宮の腫瘍発生頻度は表

25 に示されている。

10 ppm 以上投与群の雄で、腎好塩基性尿細管（tubular basophilia）が対照群と比較し増加した（対照群、10、100 及び 1,000 ppm 投与群でそれぞれ 5、33、28、44%）。EFSA は 10 ppm 以上投与群で増加した同病変を毒性と評価している。一方、EPA は、100 ppm 投与群までの変化は明らかな毒性ではないとしている。同系統のマウスを用いて高用量まで投与された 23 か月間発がん性試験 [11. (7)] では、雄で 1,500 ppm 以上投与群、雌では 5,000 ppm 投与群で腎毒性が認められ、500 ppm 投与群では雌雄とも血液・血液生化学的検査を含めて腎の毒性指標は認められなかった。農薬専門調査会は、18 か月間発がん性試験及び 23 か月間発がん性試験 [11. (6) 及び (7)] を総合的に判断し、EPA の判断が妥当であると考えた。

1,000 ppm 投与群の雌で、眼球の水晶体前極空胞の発生頻度が有意に増加したが、EPA では毒性と判断しておらず、食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄で肺腺腫、同群の雌雄で肺腺腫及び腺癌の合計に増加が認められた。また、1,000 ppm 投与群の雌で子宮組織球肉腫の発生頻度が増加した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で細気管支上皮過形成、1,000 ppm 投与群の雌で肺腺腫及び腺癌の合計及び子宮組織球肉腫の発生頻度増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 10 ppm（1.1 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（13 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、6）

【西川専門委員より】

マーカー部分：雌では腫瘍の発生増加があるので、一般毒性は不適切と思います。

【吉田専門委員より】

同意します。

表 24 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群        | 雄                                                                                                                                     | 雌                      |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>腎絶対及び比重量重量増加</li> <li>腎好塩基性尿細管<sup>a</sup></li> <li>腎症（皮質石灰沈着、硝子円柱、間質線維化及び尿細管上皮過形成）</li> </ul> | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし |
| 100 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>腎比重量増加</li> <li>細気管支上皮過形成</li> </ul>                                                           |                        |
| 10 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                |                        |

<sup>a</sup>：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

表 25 肺及び子宮の腫瘍発生頻度 (%)

| 性別        | 雄  |    |     |       | 雌 |    |     |       |
|-----------|----|----|-----|-------|---|----|-----|-------|
| 投与群 (ppm) | 0  | 10 | 100 | 1,000 | 0 | 10 | 100 | 1,000 |
| 肺：腺腫      | 15 | 8  | 19  | 30↑*  | 7 | 8  | 10  | 15    |
| 腺癌        | 5  | 5  | 5   | 7     | 2 | 0  | 3   | 3     |
| 腺腫及び腺癌    | 18 | 13 | 22  | 33↑*  | 9 | 8  | 14  | 18 *  |
| 子宮：組織球肉腫  |    |    |     |       | 3 | 2  | 0   | 8 *   |

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑: p&lt;0.05

## (7) 23 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 23 か月間発がん性試験（マウス）が実施された。

表 26 23 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量\*

| 投与群                  | 500 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm |
|----------------------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 75      | 225       | 750       |

\*：米国 EPA による計算値

各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、肝臓、肺、子宮及び腎臓の腫瘍発生頻度は表 28 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で、腎絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増加が認められたが、500 及び 1,500 ppm 投与群においては、関連する血液生化学的検査及び病理組織学的所見が認められないため、最小毒性量の設定根拠には用いなかった。5,000 ppm 投与群における肝重量の増加は、腫瘍の発生を反映していると考えられた。

腫瘍性病変として、500 ppm 以上投与群の雌で肺の腫瘍増加が認められたが、5,000 ppm 投与群においては、高用量の検体投与による影響であると考えられた。また、500 ppm 以上投与群の雌で子宮組織球肉腫の増加が認められ、検体投与の影響と判断された。

5,000 ppm 投与群雄において腎腺腫の発生頻度（対照群：0%、5,000 ppm 投与群：14%）が増加し、傾向検定で有意であった。肝臓では雌雄で腫瘍増加が認められた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、500 ppm 以上投与群の雌で肺の腫瘍及び子宮組織球肉腫の増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (75 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm 未満 (75 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。（参照 3、5）

（肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (3)]を参照。）

表 27 23 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

| 投与群          | 雄                                                                                                                                 | 雌                                                                                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺比重量増加<sup>a</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・間質性腎炎</li> <li>・網膜変性</li> </ul> |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・間質性腎炎<sup>a</sup></li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下<sup>a</sup></li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> </ul>                                 |
| 500 ppm      | 毒性所見なし                                                                                                                            | 毒性所見なし                                                                                                                                  |

<sup>a</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

表 28 肝臓、肺、子宮及び腎臓の腫瘍発生頻度（%）

| 性別       | 雄             |     |       |       | 雌 |     |       |       |
|----------|---------------|-----|-------|-------|---|-----|-------|-------|
| 投与群（ppm） | 0             | 500 | 1,500 | 5,000 | 0 | 500 | 1,500 | 5,000 |
| 肝臓：肝細胞腺腫 | 16            | 18  | 22    | 48↑*  | 5 | 0   | 3     | 21↑*  |
| 肝細胞癌     | 9             | 11  | 9     | 23↑*  | 0 | 0   | 0     | 9 *   |
| 肝細胞腺腫及び癌 | 24            | 26  | 31    | 65↑*  | 5 | 0   | 3     | 29↑*  |
| 肺：腺腫     | （増加は認められなかった） |     |       |       | 2 | 17↑ | 22↑   | 23↑*  |
| 腺癌       |               |     |       |       | 0 | 9↑  | 2     | 18↑*  |
| 腺腫及び腺癌   |               |     |       |       | 2 | 23↑ | 25↑   | 33↑*  |
| 子宮：組織球肉腫 |               |     |       |       | 0 | 7↑  | 15↑   | 15↑   |
| 腎臓：腺腫    | 0             | 0   | 0     | 14 *  | 0 | 0   | 0     | 7     |

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑：p<0.05、↑↑：p<0.01

## 12. 生殖発生毒性試験

### （1）2 世代繁殖試験（ラット）①

ラット（系統不明、一群雄 12 匹、雌 24 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 500 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 30.8    | 60.4      | 316       |
|                         |                   | 雌 | 46.2    | 130       | 442       |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 29.9    | 87.8      | 333       |
|                         |                   | 雌 | 43.6    | 130       | 441       |

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物の 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも 500 ppm (P

雄：30.8 mg/kg 体重/日、P 雌：46.2mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：29.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：43.6 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 3、5、6）

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

| 投与群 |              | 親：P、児：F <sub>1</sub>                     |                      | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>                            |                                                                                                              |
|-----|--------------|------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |              | 雄                                        | 雌                    | 雄                                                             | 雌                                                                                                            |
| 親動物 | 5,000 ppm    |                                          |                      | ・甲状腺 <sup>a</sup> 、肝 <sup>a</sup> 並びに腎 <sup>a</sup> 絶対及び比重量増加 | ・摂餌量減少 <sup>a</sup><br>・甲状腺 <sup>a</sup> 、肝 <sup>a</sup> 並びに腎 <sup>a</sup> 絶対及び比重量増加<br>・慢性腎症増加 <sup>a</sup> |
|     | 1,500 ppm 以上 | ・体重増加抑制                                  | ・体重増加抑制 <sup>b</sup> | ・体重増加抑制 <sup>b</sup>                                          | ・体重増加抑制                                                                                                      |
|     | 500 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                                                                                                       |
| 児動物 | 5,000 ppm    | ・体重増加抑制（哺育 21 日）<br>・同腹児数減少 <sup>b</sup> |                      | ・同腹児数減少 <sup>c</sup>                                          |                                                                                                              |
|     | 1,500 ppm 以上 | 1,500 ppm 以下<br>毒性所見なし                   |                      | ・体重増加抑制 <sup>d</sup> （哺育 21 日）                                |                                                                                                              |
|     | 500 ppm      |                                          |                      | 毒性所見なし                                                        |                                                                                                              |

<sup>a</sup>：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>c</sup>：F<sub>1b</sub> 世代で有意差あり

<sup>d</sup>：F<sub>2b</sub> 世代の雄で有意差あり

## （2）2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、18、175 及び 1,750 ppm：平均検体摂取量は表 31 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 18 ppm | 175 ppm | 1,750 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 1.27   | 12.6    | 124       |
|                         |                   | 雌 | 1.63   | 15.5    | 157       |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 1.53   | 15.2    | 152       |
|                         |                   | 雌 | 1.83   | 18.3    | 192       |

本試験において、親動物では 1,750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では、体重増加抑制（哺育 21 日）が認められたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも 175 ppm（P 雄：12.6 mg/kg 体重/日、P 雌：15.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：15.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：18.3 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 3、5、6）

### （３）２世代繁殖試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,750 ppm：平均検体摂取量は表 32 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 ２世代繁殖試験（ラット）③の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 200 ppm | 600 ppm | 1,750 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 21.2    | 65.6    | 196       |
|                         |                   | 雌 | 22.4    | 70.9    | 216       |

注）P 世代の平均検体摂取量は不明

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,750 ppm 投与群で黄体数の計測データが欠落していたため、検体投与による着床数減少の程度は不明であったが繁殖能に対する影響が示唆された。

本試験において、親動物では 600 ppm 以上投与群の雌雄で、鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ (polypoid adenoma) 等が、児動物では 600 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は、親動物及び児動物とも 200 ppm (F<sub>1</sub> 雄：21.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：22.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,750 ppm 投与群で着床数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 600 ppm (F<sub>1</sub> 雄：65.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：70.9 mg/kg/日) であると考えられた。（参照 3、5、6）

表 33 ２世代繁殖試験（ラット）③で認められた毒性所見

| 投与群 |            | 親：P、児：F <sub>1</sub>                                                                                                   |                                                                                                                                                      | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>                                                       |                                                                                                                        |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |            | 雄                                                                                                                      | 雌                                                                                                                                                    | 雄                                                                                        | 雌                                                                                                                      |
| 親動物 | 1,750 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・卵巢<sup>a</sup>比重量減少</li> <li>・鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・卵巢比重量<sup>a</sup>減少</li> </ul> |
|     | 600 ppm 以上 | 600 ppm 以下<br>毒性所見なし                                                                                                   | 600 ppm 以下<br>毒性所見なし                                                                                                                                 | ・鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ                                                                     | ・鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ                                                                                                   |

|     |            |                                                                                                                 |  |                                                                                                                                     |        |
|-----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|     | 200 ppm    |                                                                                                                 |  | 毒性所見なし                                                                                                                              | 毒性所見なし |
| 児動物 | 1,750 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・着床数減少</li> <li>・産児（死亡児を含む）数減少</li> <li>・膣開口遅延（雌）<sup>a</sup></li> </ul> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・着床数減少</li> <li>・生存児数減少</li> <li>・肛門生殖突起間距離短縮（雄）<sup>a</sup></li> </ul>                      |        |
|     | 600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少（雄）<sup>a</sup></li> </ul>                         |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・産児（死亡児を含む）数減少</li> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少（600 ppm 投与群の雌では比重量も減少）<sup>a</sup></li> </ul> |        |
|     | 200 ppm    | 毒性所見なし                                                                                                          |  | 毒性所見なし                                                                                                                              |        |

<sup>a</sup>：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

#### （４）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物に流産、泌尿生殖器周辺部汚染、体重増加抑制が、胎児に統計学的に有意ではないが、軽度の低体重が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 200 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 3、5）

#### （５）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、40、150 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の母動物に死亡（2 例）、流産、泌尿生殖器周辺部汚染、体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児に早期吸収胚及び全吸収胚増加、着床後胚・胎児死亡率増加並びに低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 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 3、6）

#### （６）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、15、50 及び 190 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、190 mg/kg 体重/日投与群の母動物では体重増加抑制が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 190 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 3、5）

## （７）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに検体投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量である 300 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 3、6）

## （８）発生毒性試験（分解物 OXA、ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~19 日に分解物 OXA を強制経口（0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物が 2 例死亡し、生存例では投与後の流涎および摂餌量の減少例が認められている。しかし、胎児では検体投与の影響が認められなかった。無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量である 1,000 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 3、5、6）

## （９）アラクロール ESA を用いた発生毒性試験（ラット）＜参考資料＞<sup>6</sup>

ラットにアラクロール ESA 投与して、発生毒性試験が実施された（詳細不明）。

本試験において、母動物及び胎児にも検体投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胎児とも 900 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 3）

## 1 3. 遺伝毒性試験

アセトクロール（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換（SCE）試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、ラットを用いたコメット試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラット及びマウスを用いた優性勢致死試験が実施された。

結果は表 34 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来培養

<sup>6</sup> アセトクロールの水中分解物 ESA のデータがなく、アラクロール ESA を用いて実施された試験であることから、参考資料とした。

細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、陰性と陽性の結果が得られたが、細胞毒性のみられる用量において陽性反応が認められる傾向があった。SCE 試験では 2 例中 1 例で弱陽性の結果が得られたが、EPA では発がんリスクとの関連性は考えられないとされている。また、*in vitro* 試験では染色体異常誘発性が認められたが、ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた優性致死試験では陰性であった。ラット肝細胞を用いた UDS 試験では弱陽性の結果が得られたが、これは肝細胞毒性（グルタチオンの枯渇）に関連したものと考えられた。鼻腔腫瘍を誘発するアセトクロールを投与したラットの嗅上皮及び呼吸上皮細胞を用いたコメット試験の結果は陰性であった。以上の結果から、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、5、6）

表 34 遺伝毒性試験概要（原体）

| 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> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) | 0.001～1 µg/plate (+/-S9)<br>陰性                                                      |
|                 |           | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)  | 1.6～5,000 µg/plate (+/-S9)<br>擬陽性 <sup>a</sup> (TA1538、+S9)                         |
|                 |           | <i>S. typhimurium</i> (TA1538 株のみ)                         | 100～5,000 µg/plate (+/-S9)<br>陰性 <sup>b</sup>                                       |
|                 | UDS 試験    | Fischer ラット (雄、初代培養肝細胞)                                    | 0.032～320 µg/well<br>陰性                                                             |
|                 | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)               | 25～150 µg/mL (-S9)<br>25～125 µg/mL (+S9)<br>陽性                                      |
|                 |           | チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)               | 50～200 µg/mL (-S9)<br>50～300 µg/mL (+S9)<br>陰性                                      |
|                 |           | マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )                      | 20～400 µg/mL (-S9)<br>5～250 µg/mL (+S9)<br>陽性(+S9)                                  |
|                 | 染色体異常試験   | ヒト末梢血リンパ球 (1 例)                                            | ①10～150 µg/mL (+/-S9) (全血)<br>②100 µg/mL (-S9) (全血)<br>③75 µg/mL (-S9) (分離血液)<br>陽性 |
|                 |           | ヒトリンパ球                                                     | 10～100 µg/mL<br>陽性(+S9)                                                             |

|                |             |                                         |                                                                       |                  |
|----------------|-------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------|
|                |             | (2 例)                                   | (+/-S9)                                                               |                  |
|                | SCE 試験      | ヒトリンパ球<br>(2 例)                         | 2.7 µg/mL                                                             | 弱陽性 <sup>c</sup> |
| <i>in vivo</i> | UDS 試験      | Wistar ラット<br>(肝細胞)<br>(一群雄 2～3 匹)      | 500、1,000、2,000<br>mg/kg 体重<br>(強制経口投与)                               | 弱陽性              |
|                | コメット<br>試験  | ラット<br>(嗅上皮細胞及び呼吸上<br>皮細胞)<br>(系統等詳細不明) | 175 mg/kg 体重/日<br>(混餌投与、7 日間)                                         | 陰性               |
|                | 染色体<br>異常試験 | SD ラット<br>(骨髓細胞)<br>(一群雌雄 6 匹)          | 40、150、500 mg/kg<br>体重<br>(腹腔内投与)                                     | 陰性               |
|                | 小核試験        | ICR マウス (赤血球)<br>(一群雌雄各 27 匹)           | 200、660、2,000<br>mg/kg 体重<br>(強制経口投与)                                 | 陰性               |
|                |             | ICR マウス (赤血球)<br>(一群雌雄 5 匹)             | 898、1,440 mg/kg 体<br>重 (雄)<br>1,080、1,720 mg/kg<br>体重 (雌)<br>(強制経口投与) | 陰性               |
|                | 優性致死<br>試験  | Wistar ラット<br>(一群雄 3 又は 7 匹)            | 200、1,000、2,000<br>mg/kg 体重<br>(強制経口投与)                               | 陰性               |
|                |             | ラット<br>(系統等詳細不明)<br>(一群雄 21～28 匹)       | 200、1,000、2,000<br>mg/kg<br>(混餌投与、10 週間)                              | 陰性               |
|                |             | ICR マウス<br>(一群雄 5 匹)                    | 200、1,000、3,500<br>mg/kg<br>(混餌投与、8 週間)                               | 陰性               |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：TA1538 では用量相関性がない。TA98 では陰性であった。

b：異なる 3 ロットの原体で陰性であった。

c：2 例中、1 例が陽性であった。

環境（土壌及び水中）由来の分解物 ESA 及び OXA の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験、環境水中由来の分解物 NCA のマウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験、植物由来の代謝物 57 のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験、並びに代謝物 PJ2（代謝物 55 及び 57 の混合物）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 35 に示されている。

ESA、OXA、57 及び PJ2 については、陰性の結果が得られている。NCA はマウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性であ

1 ったが、*in vitro* の染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験では陰性であった。  
 2 したがって、NCA は生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。  
 3 （参照 3、5）

表 35 遺伝毒性試験概要 (ESA、OXA、NCA、57 及び PJ2)

| 代謝<br>分解物 | 試験              |           | 対象                                                                                                 | 処理濃度・投与量                                                   | 結果              |
|-----------|-----------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------|
| ESA       | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験  | <i>S. typhimurium</i><br><i>Escherichia coli</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)               | 100～5,000 µg/plate<br>(+/-S9)<br>(標準プレート法及びフレイ<br>キューベート法) | 陰性              |
|           |                 | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y TK <sup>+/+</sup> )                                                           | 250～3,010 µg/mL<br>(+/-S9)                                 | 陰性              |
|           |                 | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球<br>(詳細不明)                                                                                   | 250～3,010 µg/mL<br>(+/-S9)                                 | 陰性              |
|           | <i>in vivo</i>  | 小核試験      | ICR マウス<br>(赤血球) (一群雄 5<br>匹)                                                                      | 500、1,000、2,000<br>mg/kg 体重 (経口投与)                         | 陰性              |
| OXA       | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験  | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 100～5,000 µg/plate<br>(+/-S9)<br>(標準プレート法及びフレイ<br>キューベート法) | 陰性              |
|           |                 | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y TK <sup>+/+</sup> )                                                           | 250～2,650 µg/mL<br>(+/-S9)                                 | 陰性 <sup>a</sup> |
|           |                 | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球<br>(詳細不明)                                                                                   | 250～2,650 µg/mL<br>(+/-S9)                                 | 陰性              |
|           | <i>in vivo</i>  | 小核試験      | ICR マウス<br>(赤血球)<br>(雌雄、一群あたりの匹<br>数不明)                                                            | 500、1,000、2,000<br>mg/kg 体重<br>(経口投与)                      | 陰性              |
| NCA       | <i>in vitro</i> | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y TK <sup>+/+</sup> )                                                           | 100～450 µg/mL<br>(+/-S9)                                   | 陽性              |
|           |                 | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球<br>(詳細不明)                                                                                   | 25～7500 µg/mL<br>(-S9)<br>50～750 µg/mL<br>(+S9)            | 陰性              |
|           | <i>in vivo</i>  | 小核試験      | ICR マウス<br>(赤血球)<br>(一群雄 5 匹)                                                                      | 312、625、1,250 mg/kg<br>体重<br>(経口投与)                        | 陰性              |
| 57        | <i>in vitro</i> | 染色体異常試験   | ヒトリンパ球<br>(2 例)                                                                                    | 1 例: 500～2,500 µg/mL<br>(+/-S9)<br>1 例: 200～2,500 µg/mL    | 陰性              |

|     |                 |          |                                                                                                               |                                                            |    |
|-----|-----------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----|
|     | <i>in vivo</i>  | UDS 試験   | Wistar ラット<br>(肝細胞)<br>(一群雄 5 匹)                                                                              | (+/-S9)<br>1,250、2,000 mg/kg 体重<br>(経口投与)                  | 陰性 |
| PJ2 | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 100～5,000 µg/plate<br>(+/-S9)<br>(標準プレート法及びフレイ<br>キューベート法) | 陰性 |

a : 毒性の見られる 2,000、2,650 µg/mL (+S9) で陽性であった。

#### 14. その他の試験

##### (1) 鼻腔における発がん性

アセトクロールの鼻腔における発がん性に関するメカニズム試験が実施された。メカニズム試験概要は表 36 に示されている。

表 36 鼻腔における発がん性に関するメカニズム試験概要

| 試験                           | 動物種              | 処理濃度・投与量<br>及び方法                                                                                                                                                   | 結果                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>in vivo</i> 代謝試験          | ラット<br>及び<br>マウス | (1)200 mg/kg 体重単<br>回経口投与<br>(2)1,750 ppm 6 か月間<br>混餌投与後 200<br>mg/kg 体重単回経口<br>投与<br>(3)0、10、200、1,000<br>及び 2,000 mg/kg 体<br>重単回経口<br>( <sup>14</sup> C-アセトクロール) | ラット及びマウスともに <i>N</i> -エトキシメ<br>チル側鎖の <i>O</i> -脱メチル化及びメチロー<br>ル基のグルクロン酸抱合が初期の代謝<br>反応で共通して認められたが、その後の<br>代謝反応は以下のように異なっていた。<br>ラットでは、グルクロン酸抱合体が胆汁<br>中に排泄され、肝臓でメチロール基の切<br>断に続いてグルタチオン抱合され、最終<br>的にメルカプツール酸となり尿中から<br>排泄された。マウスの尿中には、腸肝循<br>環は認められず、グルタチオン抱合は主<br>要代謝経路ではなかった。 |
| 鼻腔上皮<br>細胞増殖<br>性            | ラット              | 0、200、1,750 及び<br>5,000 ppm : 160 日間<br>混餌投与                                                                                                                       | 1,750 ppm 以上投与群で投与 60 日後か<br>ら鼻甲介嗅上皮細胞増殖活性化、投与<br>160 日後から BrdU の取り込み増加が認<br>められた。呼吸上皮細胞の増殖及び<br>BrdU の取り込みに増加は認められな<br>かった。                                                                                                                                                   |
| 鼻腔上皮<br>細胞増殖<br>性            | マウス              | 0、1,000 及び 5,000<br>ppm : 60 及び 90 日間<br>混餌投与                                                                                                                      | 鼻甲介嗅上皮細胞及び呼吸上皮細胞と<br>も細胞増殖を示さなかった。                                                                                                                                                                                                                                             |
| オートラ<br>ジオグラ<br>フィーに<br>よるキノ | ラット              | 1,710 及び 5,170<br>ppm : 14 日間混餌投与<br>( <sup>14</sup> C-アセトクロール)                                                                                                    | ラットの鼻甲介において、<br>3-ethyl,5-methyl-benzoquinoneimine-<br>cysteine (EMIQ-cystein) 付加体が用量<br>依存的に認められた。                                                                                                                                                                            |

|                                                      |                         |                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ニイミン<br>ー蛋白結<br>合の観察                                 |                         |                                                                                                                                  | 全身オートラジオグラフィーによって腸管、胃内容物、膀胱、鼻甲介、副腎及び包皮腺で残留放射能の分布が認められた。脱灰した鼻甲介の切片のマイクロオートラジオグラフィーの結果、1,720 ppm 以上投与群でボウマン腺、5,710 ppm 投与群で RBC への分布が認められ、また嗅上皮表面のニューロン層にも僅かな分布が認められた。 |
| オートラ<br>ジオグラ<br>フィーに<br>よるキノ<br>ニイミン<br>ー蛋白結<br>合の観察 | マウス                     | 1,800 及び 4,750 ppm : 14 日間混餌投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)                                                                        | EMIQ-cystein 付加体は認められなかった。                                                                                                                                           |
| オートラ<br>ジオグラ<br>フィーに<br>よるキノ<br>ニイミン<br>ー蛋白結<br>合の観察 | ラット                     | 7 mg/kg 体重/日で 5 日連続投与又は単回投与後、最終投与 1 日又は 5 日後に試料採取 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)                                                     | EMIQ-cystein 付加体が鼻甲介に認められた。オートラジオグラフィー及びマイクロオートラジオグラフィーによって、鼻甲介への分布及びボウマン腺への結合が認められた。                                                                                |
| オートラ<br>ジオグラ<br>フィーに<br>よるキノ<br>ニイミン<br>ー蛋白結<br>合の観察 | アカゲ<br>ザル               | 126 mg/kg 体重 : 14 日間連続投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)                                                                              | 鼻甲介において、EMIQ-cystein 付加体は認められなかった。                                                                                                                                   |
| 鼻腔腫瘍<br>の組織化<br>学的検索                                 | ラット                     | アセトクロール (1,750 ppm 投与群) 及びブタクロール (3,000 ppm 投与群) の慢性毒性/発がん性併合試験並びにアラクロール (126 mg/kg 体重投与群) の胃における 1 年間イニシエーション・プロモーション試験で鼻腔組織を採取 | いずれの投与群においても過形成及び前腫瘍/腫瘍性病変は篩骨甲介の嗅粘膜に沿って認められ、嗅一呼吸上皮境界部にも認められた。嗅上皮の呼吸上皮化生は腫瘍発生に伴う特徴であった。アセトクロール投与群の雌では、背部及び中部気道内のボウマン腺下部に沿った基底細胞過形成も認められた。                             |
| <i>in vitro</i><br>代謝試験                              | ラット、<br>マウス<br>及びヒ<br>ト | <sup>14</sup> C-アセトクロールスルホキシド (0.025 mM) を、ラット（肝、鼻腔嗅上皮及び鼻腔呼吸上皮）、マウス（鼻腔嗅上皮及び肝）及びヒト（鼻腔嗅上皮及び                                        | アセトクロールスルホキシドは、ラット及びマウスの嗅上皮細胞のマイクロソームでは速やかに水酸化されたが、呼吸上皮及び肝では代謝されなかった。主な代謝物は(1)アセトクロールスルホンの側鎖の酸化物、(2)アセトクロールスルホキシドのパラ位の水酸化物であった。アセ                                    |

|                                            |                  |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |                  | 呼吸上皮) ミクロソームとインキュベートし、代謝物を検索した。                                                                                                                 | トクロールスルホキシドの水酸化はヒト鼻腔組織では認められなかった。                                                                                                                       |
| <i>in vitro</i> 代謝試験                       | ラット、マウス及びリスザル    | <sup>14</sup> C-アセトクロール (30 mM) をラット及びマウス (肝細胞、鼻腔嗅上皮及び呼吸上皮細胞) 並びにサル (鼻腔嗅及び呼吸上皮細胞) の細胞抽出液とインキュベートし、代謝物を検索した。                                     | アセトクロールから pOH-EMA (キノンイミンの前駆体) への変換を種々動物の組織で比較した。アセトクロールから活性中間体である pOH-EMA への変換はラットよりマウスで遅かった。サルの鼻腔組織では代謝活性が最も低く、活性中間体の生成は起こりにくいことが示唆された。               |
| <i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 蛋白付加体の検索 | ラット              | <i>in vivo</i> 蛋白結合 ( <sup>14</sup> C-アセトクロールスルホキシド 10 mg/kg 体重投与) 及び <i>in vitro</i> 蛋白結合 ( <sup>14</sup> C-アセトクロールスルホキシド 0.4 mM 処理後の鼻腔及び肝臓組織) | 残留放射能の分布は、呼吸上皮より嗅上皮粘膜で有意に高く、嗅上皮中の成分は、スルホキシド構造を保持する化合物であると考えられた。ラット鼻腔のミクロオートラジオグラフィーから、ボウマン腺への分布が最も高く、呼吸上皮に残留放射能は認められなかった。残留放射能の分布は、鼻腔の代謝酵素の局在部位に一致していた。 |
| <i>in vitro</i> 代謝試験                       | ラット、マウス、リスザル及びヒト |                                                                                                                                                 | アセトクロールスルフィドの水酸化活性は、ラット及びマウスの鼻腔嗅上皮で高く、サル及びヒトの組織では認められなかった。                                                                                              |

以上より、ベンゾキノンイミン代謝物のタンパクへの結合がみられ、鼻甲介の細胞に傷害を与えたことが考えられた。本剤に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたことから、ラットにおける鼻腔腫瘍の発生は、遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。循環してきたアセトクロールの代謝物が、鼻腔嗅上皮に局在する代謝酵素により代謝されて生じたベンゾキノンイミン代謝物は、細胞タンパクとの結合、酸化ストレス及び細胞死を起こし、組織学的には鼻腔嗅上皮細胞内にリポフスチン色素の沈着が観察された。嗅上皮細胞への細胞傷害によって未分化上皮の呼吸上皮細胞化生とこれに続く細胞増殖刺激によって腫瘍が発生したと考えられた。ラットにおける鼻腔での発がん性に関するメカニズム試験 [14. (1)] により、反応中間体であるベンゾキノンイミン体は、マウス、サル及びヒトよりラットの鼻腔組織で形成されやすいことが示され、ラットでは鼻腔での腫瘍形成の感受性が高いと考えられた。(参照 3、5)

## (2) 甲状腺における発がん性

アセトクロールの甲状腺における発がん性に関するメカニズム試験が実

施された。メカニズム試験概要は表 37 に示されている。

表 37 甲状腺における発がん性に関するメカニズム試験概要

| 試験                                              | 動物種 | 処理濃度・投与量<br>及び方法                                                                                                                                                                | 結果                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 甲状腺<br>及び肝<br>臓への<br>影響（混<br>餌投与<br>後 160<br>日） | ラット | 0、1,750 及び 5,000<br>ppm（平均検体摂取：<br>0、101、281mg/kg 体<br>重/日）：14、28 及び<br>56 日間混餌投与、又<br>は、0、200、1,750 及<br>び 5,000 ppm（平均検<br>体摂取：0、10.4、91.9、<br>270 mg/kg 体重/日）：<br>160 日間混餌投与 | 1,750 ppm 以上投与群で肝及び甲状腺<br>の重量増加、肝 UDPGT 活性誘導、TSH<br>及び T <sub>4</sub> 増加並びに T <sub>3</sub> 減少が認められ<br>た。 |

アセトクロールの肝 UDPGT 誘導によって、甲状腺ホルモンの分解が促進  
し、ネガティブフィードバックによる下垂体からの TSH 分泌のを増加が認  
められた。甲状腺腫瘍は TSH 刺激によるものであり、遺伝毒性メカニズム  
によるものではないと考えられた。（参照 3）

### （３）急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討

急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験が実施された。メカニズム  
試験概要は表 38 に示されている。

表 38 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関するメカニズム試験概要

| 試験         | 動物種          | 処理濃度・投与量<br>及び方法                                                                                      | 結果                                                                                                                                                              |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性肝毒<br>性① | ラット          | (1)2,000 mg/kg 体重<br>（溶媒：コーン油）<br>強制経口投与<br>(2)0、500、1,000 及び<br>2,000 mg/kg 体<br>（溶媒：コーン油）<br>強制経口投与 | 2,000 mg/kg 体重投与群で軽微な UDS<br>の増加、血清 AST 及び ALT 増加、500<br>mg/kg 体重以上投与群で肝細胞内グル<br>タチオンの減少が認められた。以上よ<br>り、UDS は肝細胞毒性が現れ、かつ肝<br>細胞内のグルタチオンが枯渇した状態<br>で観察されたと考えられた。 |
| 急性肝毒<br>性② | ラット          | 0、500、1,000 及び<br>2,000 mg/kg 体重<br>（溶媒：コーン油）<br>強制経口投与                                               | 500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞内<br>グルタチオンが減少し、減少のピーク<br>は、投与 6～12 時間後であった。肝細胞<br>壊死と血液生化学値が回復した後、肝細<br>胞内グルタチオンの濃度も正常値まで<br>回復した。                                        |
| 肝細胞増<br>殖性 | マウス<br>（雄のみ） | 0、1,000 及び 5,000<br>ppm（平均検体摂取：<br>0、167、888 mg/kg 体                                                  | 投与群の BrdU の取り込みは、対照群の<br>約 2 倍であった。                                                                                                                             |

|  |  |                    |  |
|--|--|--------------------|--|
|  |  | 重/日）：90 日間混餌<br>投与 |  |
|--|--|--------------------|--|

アセトクロールの高用量投与により、肝臓に肝細胞のグルタチオン枯渇と関連する急性毒性が引き起こされ、UDS の軽微な増加が認められた。UDS 増加は、グルタチオン枯渇の生じる条件下での二次的影響によるもので、遺伝毒性メカニズムの寄与は低いと考えられた。

肝細胞増殖をマウスで検討した試験において、BrdU の取り込みが増加したことから、肝細胞腫瘍の発生に非遺伝毒性メカニズムによる細胞増殖刺激が関与していることが考えられた。（参照 3）

#### （４）分解物 ESA 及び OXA の代謝と甲状腺に関する検討

環境由来の分解物 ESA 及び OXA を用いたラットでのメカニズム試験概要は表 39 に示されている。

表 39 メカニズム試験概要（ESA 及び OXA）

| 検体  | 試験        | 動物種 | 結果                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-----------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESA | 動物体内運命試験  | ラット | 経口投与による吸収率は 10～12%であった。生体内での代謝は限られており、75～79% TAR が未変化体として排泄された。鼻甲介への分解物の結合は認められなかった。                                                                                                                            |
|     | 甲状腺に対する作用 | ラット | 4 週間混餌投与により、甲状腺への作用が検討された。高用量群（1,580 mg/kg 体重/日投与）で T <sub>4</sub> -UDPGT 誘導、中用量（雄：767 mg/kg 体重/日、雌：762 mg/kg 体重/日）で体重増加抑制並びに TSH 及び T <sub>3</sub> 増加が認められた。無毒性量は雄で 370 mg/kg 体重/日、雌で 375 mg/kg 体重/日であると考えられた。 |
| OXA | 動物体内運命試験  | ラット | 経口投与による吸収率は 33.9～38.6%であった。生体内での代謝は限られており、81.4～84.9% TAR が未変化体として排泄された。2 種の未同定代謝物がそれぞれ 5 及び 2% TAR 認められた。鼻甲介への分解物の結合は認められなかった。                                                                                  |
|     | 甲状腺に対する作用 | ラット | 769 mg/kg 体重/日投与群の雄で TSH 及び T <sub>3</sub> の減少、甲状腺絶対及び比重量の増加、737 mg/kg 体重/日投与群の雌で TSH 及び T <sub>3</sub> の減少が認められたので、無毒性量は雄で 373 mg/kg 体重/日、雌で 367 mg/kg 体重/日であると考えられた。                                          |

1           以上より、分解物 ESA 及び OXA とも、①極性物質でラット体内に吸収さ  
2 | れにくく、そのほとんどが未変化体として排泄される、②遺伝毒性試験 [13]  
3           の結果は全て陰性である、③反応性の高いクロルメチレン基はない、④キノ  
4           ンイミン体を形成し鼻腔腫瘍を生じる可能性は低い、⑤アセトクロールに比  
5           べ高濃度でのみ T<sub>4</sub>-UDPGT 誘導や TSH への影響が見られた。（参照 3）  
6

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アセトクロール」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたアセトクロールのラットを用いた動物体内運命試験において、経口からの吸収率は 80%を超え、投与 5 日後で 92～96%が排泄された。主要排泄経路は尿中であると考えられた。

<sup>14</sup>C で標識したアセトクロールの畜産動物（ヤギ、ウシ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギの乳汁、肝臓及び腎臓中にアセトクロールのシステイン抱合体である代謝物 44 が 15～18.6%TRR 認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたアセトクロールを用いた植物体内運命試験の結果、トウモロコシ（穀粒及び茎葉）中に未変化のアセトクロールは認められず、多数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。後作物では、EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物が認められた。

各種毒性試験結果から、アセトクロール投与による影響は主に肝臓（肝細胞萎縮、肝細胞壊死等）、甲状腺（重量増加等）、腎臓（腎好塩基性尿細管、慢性腎症）、精巣（精細管変性、多発性動脈炎等）及び中枢神経系（頭部痙攣等）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは肝、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝、肺、腎及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、遺伝毒性試験及び各種メカニズム試験等の結果から、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、母体毒性の認められる用量で着床率低下が認められたが、母体毒性のない用量では異常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アセトクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 40 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③において、無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで検討された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①において無毒性量が得られており、ラットにおける無毒性量の最小値は雄で 6.37 mg/kg 体重/日、雌で 8.53 mg/kg 体重/日と考えられた。

マウスを用いた 23 か月間発がん性試験において、雌で無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで検討された 18 か月発がん性試験で無毒性量が得られており、マウスの雌における無毒性量の最小値は 13 mg/kg 体重/日と考えられた。

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マウスを用いた 18 か月発がん性試験の 1.1 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）

1 と設定した。

2

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.011 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発がん性試験           |
| (動物種)        | マウス              |
| (期間)         | 18 か月間           |
| (投与方法)       | 混餌               |
| (無毒性量)       | 1.1 mg/kg 体重/日   |
| (安全係数)       | 100              |

3

4 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  
5 認することとする。

6

7

1

表 40 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験                                 | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                   | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>                                                       |                                                       |                                                                                       |
|-----|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                    |                                                                                       | 米国                                                                                    | EU                                                    | 食品安全委員会<br>農薬専門調査会                                                                    |
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>①          | 0、800、<br>2,000、<br>6,000 ppm<br>-----<br>0、40、100、<br>300                            | 雌雄：40<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                               |                                                       | 雌雄：40<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                               |
|     | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>②          | 0、20、200、<br>2,000 ppm<br>-----<br>雄：0、1.6、<br>16.1、162<br>雌：0、1.9、<br>18.7、192       | 雄：16.1<br>雌：18.7<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                    | 雌雄：16<br><br>雌雄：詳細不明                                  | 雄：16.1<br>雌：18.7<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                    |
|     | 90 日間<br>亜急性神経毒性試験                 | 0、200、<br>600、1,750<br>ppm<br>-----<br>雄：0、15.4、<br>47.6、139<br>雌：0、18.3、<br>55.9、167 |                                                                                       | 雌雄：48<br><br>雌雄：体重増加抑制                                | 雄：47.6<br>雌：55.9<br><br>雌雄：体重増加抑制<br><br>(亜急性神経毒性は認められない)                             |
|     | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験<br>① | 0、18、175、<br>1,750 ppm<br>-----<br>雄：0、0.67、<br>6.37、66.9<br>雌：0、0.88、<br>8.53、92.1   | 雄：6.37<br>雌：8.53<br><br>雌雄：鼻腔、腎臓、<br>網膜及び脾臓で病理組織学的変化等<br><br>(雌雄で甲状腺及び鼻腔嗅上皮における腫瘍が増加) |                                                       | 雄：6.37<br>雌：8.53<br><br>雌雄：鼻腔、腎臓、<br>網膜及び脾臓で病理組織学的変化等<br><br>(雌雄で甲状腺及び鼻腔嗅上皮における腫瘍が増加) |
|     | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験<br>② | 0、40、200、<br>1,000 ppm<br>-----<br>0、2、10、<br>50                                      | 雌雄：10<br><br>雌雄：体重増加抑制等<br><br>(雌雄で鼻腔嗅上皮、雌で甲状腺腫瘍が増加)                                  | 雌雄：9.4<br><br>雌雄：体重増加抑制等<br><br>(鼻腔上皮腺腫及び前胃の扁平上皮癌が増加) | 雌雄：10<br><br>雌雄：体重増加抑制等<br><br>(雌雄で鼻腔嗅上皮、雌で甲状腺腫瘍が増加)                                  |
|     | 2 年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験<br>③ | 0、500、<br>1,500、<br>5,000 ppm<br>-----<br>雄：0、22、<br>69、250<br>雌：0、30、                | 雄：－<br>雌：－<br><br>雄：体重増加抑制等<br>雌：甲状腺絶対及                                               |                                                       | 雄：－<br>雌：－<br><br>雄：体重増加抑制等<br>雌：甲状腺絶対及                                               |

|                   |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                            |                                                                                                     |                                                                                                                                                                         |                                              |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                   | 93、343                                                                                                     | び比重量増加<br><br>(雌雄で肝臓、甲状腺及び鼻腔嗅上皮の腫瘍が増加)                                                              |                                                                                                                                                                         | び比重量増加<br><br>(雄で肝臓、甲状腺及び鼻腔嗅上皮の腫瘍、雌で肝臓腫瘍が増加) |
| 2 世代<br>繁殖試験<br>① | 0、500、<br>1,500、<br>5,000 ppm<br>P 雄：<br>0、30.8、<br>60.4、316<br>P 雌：<br>0、46.2、<br>130、442<br>F <sub>1</sub> 雄：<br>0、29.9、<br>87.8、333<br>F <sub>1</sub> 雌：<br>0、43.6、<br>130、441 | 親動物及び児動物<br>雄：30.8<br>雌：46.2<br><br>親動物：<br>体重増加抑制<br><br>児動物：低体重<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められ<br>ない)        | 親動物及び児動物<br>雄：30-45<br>雌：130<br><br>親動物：<br>体重増加抑制<br><br>児動物：低体重<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められ<br>ない) | 親動物及び児動物<br>P 雄：30.8<br>P 雌：46.2<br>F <sub>1</sub> 雄：29.9<br>F <sub>1</sub> 雌：43.6<br><br>親動物<br>雌雄：体重増加抑<br>制<br><br>児動物：<br>体重増加抑制<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められ<br>ない)  |                                              |
| 2 世代<br>繁殖試験<br>② | 0、18、175、<br>1,750 ppm<br>P 雄：<br>0、1.27、<br>12.6、124<br>P 雌：<br>0、1.63、<br>15.5、157<br>F <sub>1</sub> 雄：<br>0、1.53、<br>15.2、152<br>F <sub>1</sub> 雌：<br>0、1.83、<br>18.3、192      | 親動物及び児動物<br>雄：12.6<br>雌：15.6<br><br>親動物：<br>体重増加抑制<br><br>児動物：<br>体重増加抑制<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められ<br>ない) | 親動物<br>雌雄：14-17<br><br>児動物<br>雌雄：17<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められ<br>ない)                               | 親動物及び児動物<br>P 雄：12.6<br>P 雌：15.5<br>F <sub>1</sub> 雄：15.2<br>F <sub>1</sub> 雌：18.3<br><br>親動物<br>雌雄：<br>体重増加抑制等<br><br>児動物：<br>体重増加抑制<br><br>(繁殖能に対する<br>影響は認められ<br>ない) |                                              |
| 2 世代<br>繁殖試験<br>③ | 0、200、<br>600、1,750<br>ppm                                                                                                                                                        | 親動物及び児動物<br>雄：21.2<br>雌：22.4                                                                               | 親動物及び児動物<br>：20                                                                                     | 親動物及び児動物<br>F <sub>1</sub> 雄：21.2<br>F <sub>1</sub> 雌：22.4                                                                                                              |                                              |

|     |                      |                                                                                      |                                                                                                     |                                                                                          |                                                                                                                     |
|-----|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                      | F <sub>1</sub> 雄：<br>0、21.2、<br>65.6、196<br>F <sub>1</sub> 雌：<br>0、22.4、<br>70.9、216 | <p>児動物及び繁殖能<br/>雄：65.6<br/>雌：70.9</p> <p>親動物：鼻腔上皮<br/>限局性過形成等</p> <p>児動物：低体重等</p> <p>繁殖能：着床数減少</p>  | <p>繁殖能<br/>：61</p> <p>親動物：鼻腔過形<br/>成等</p> <p>児動物：低体重等</p> <p>繁殖能：着床数減少等</p>              | <p>繁殖能<br/>雄：65.6<br/>雌：70.9</p> <p>親動物<br/>雌雄：鼻腔上皮限<br/>局性過形成等</p> <p>児動物：低体重等</p> <p>繁殖能：着床数減少</p>                |
|     | 発生毒性<br>試験①          | 0、50、200、<br>400                                                                     | <p>母動物及び胎児：<br/>200</p> <p>母動物：体重増加<br/>抑制等</p> <p>胎児：低体重</p> <p>（催奇形性は認め<br/>られない）</p>             | <p>母動物：200</p> <p>胎児：400</p> <p>体重増加抑制等</p> <p>胎児：骨化遅延</p>                               | <p>母動物及び胎児：<br/>200</p> <p>母動物：体重増加<br/>抑制等</p> <p>胎児：低体重</p> <p>（催奇形性は認め<br/>られない）</p>                             |
|     | 発生毒性<br>試験②          | 0、40、150、<br>600                                                                     | <p>母動物及び胎児：<br/>150</p> <p>母動物：体重増加<br/>抑制等</p> <p>胎児：低体重等</p> <p>（催奇形性は認め<br/>られない）</p>            | <p>母動物及び胎児：<br/>150</p> <p>母動物：体重増加<br/>抑制等</p> <p>胎児：低体重等</p> <p>（催奇形性は認め<br/>られない）</p> | <p>母動物及び胎児：<br/>150</p> <p>母動物：体重増加<br/>抑制等</p> <p>胎児：低体重等</p> <p>（催奇形性は認め<br/>られない）</p>                            |
| マウス | 18 か月間<br>発がん性<br>試験 | 0、10、100、<br>1,000 ppm<br>雄：0、1.1、<br>11、116<br>雌：0、1.4、<br>13、135                   | <p>雄：1.1<br/>雌：135</p> <p>雄：気管支上皮過<br/>形成<br/>雌：毒性所見なし</p> <p>（雌雄で肺腺腫/<br/>腺癌が増加、雄で<br/>肺腺腫が増加）</p> | <p>雌雄：-</p> <p>雌雄：腎好塩基性<br/>尿細管</p> <p>（肺腺腫/腺癌及<br/>び子宮組織球肉腫<br/>が増加）</p>                | <p>雄：1.1<br/>雌：13</p> <p>雄：細気管支上皮<br/>過形成<br/>雌：肺腺腫/腺癌及<br/>び子宮組織球肉腫<br/>増加</p> <p>（雌雄で肺腫瘍、<br/>雌で子宮腫瘍が増<br/>加）</p> |
|     | 23 か月間<br>発がん性<br>試験 | 0、500、<br>1,500、<br>5,000 ppm                                                        | <p>雌雄：75</p> <p>雄：体重増加抑制</p>                                                                        | <p>雌雄：不明</p> <p>雌雄：不明</p>                                                                | <p>雄：75<br/>雌：-</p>                                                                                                 |

|     |                |              |                                                                          |                                                                           |                                                                                  |
|-----|----------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|     |                | 0、75、225、750 | 等雌：甲状腺絶対及び比重量増加等<br><br>(肺及び子宮の腫瘍が増加)                                    | (肺腺腫/腺癌及び子宮組織球肉腫の増加)                                                      | 雄：体重増加抑制等<br>雌：子宮組織球肉腫<br><br><u>(雌雄で肝臓腫瘍、雄で腎臓腫瘍、長野専門委員修文)</u><br>雌で肺及び子宮の腫瘍が増加) |
| ウサギ | 発生毒性試験①        | 0、15、50、190  | 母動物：50<br>胎児：190<br><br>母動物：体重増加抑制<br><br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない) | 母動物：50<br>胎児：190<br><br>母動物：体重増加抑制<br><br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)  | 母動物：50<br>胎児：190<br><br>母動物：体重増加抑制<br><br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)         |
|     | 発生毒性試験②        | 0、30、100、300 | 母動物及び胎児：300<br><br>母動物及び胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)                   | 母動物：100<br>胎児：300<br><br>母動物：体重増加抑制<br><br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：300<br><br>母動物及び胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)                           |
| イヌ  | 119 日間 亜急性毒性試験 | 0、25、75、200  | 雌雄：25<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                  |                                                                           | 雌雄：25<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                          |
|     | 90 日間 亜急性毒性試験  | 0、2.0、10、60  | 雌雄：10<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                  |                                                                           | 雌雄：10<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                          |
|     | 1 年間 慢性毒性試験①   | 0、4、12、40    | 雌雄：12<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                  |                                                                           | 雌雄：12<br><br>雌雄：体重増加抑制等                                                          |
|     | 1 年間 慢性毒性試験②   | 0、2、10、50    | 雌雄：2<br>雄：精巣及び腎腎                                                         | 雌雄：2<br>雌雄：腎臓及び肝                                                          | 雄：2<br>雌：10                                                                      |

|                 |  |  |                                |                                   |                                  |
|-----------------|--|--|--------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                 |  |  | の病理組織学的変化等                     | 臓の病理組織学的変化                        | 雌雄：腎臓及び肝臓の病理組織学的変化等              |
| ADI（cRfD）       |  |  | NOAEL：2<br>UF：100<br>cRfD：0.02 | LOAEL：1.1<br>SF：300<br>ADI：0.0036 | NOAEL：1.1<br>SF：100<br>ADI：0.011 |
| ADI（cRfD）設定根拠資料 |  |  | イヌ 1 年間慢性毒性試験                  | マウス 18 か月間発がん性試験                  | マウス 18 か月間発がん性試験                 |

－：無毒性量を設定できず。

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

UF：不確実係数

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を記した。

## 1 &lt;別紙 1：代謝物/分解物略称&gt;

| 略称    | 化学名                                                                               |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| EMA   | 2-ethyl-6-metylaniline                                                            |
| ESA   | Acetochlor ethane sulfonic acid                                                   |
| HEMA  | 2-hydroxyethyl-6-methylaniline                                                    |
| HEHMA | 2-(1-hydroxyethyl-6-hydroxymethylaniline                                          |
| HMEA  | 2-hydroxymethyl-6-ethylaniline                                                    |
| OXA   | Acetochlor oxanilic acid                                                          |
| NCA   | <i>N</i> -(ethoxymethyl)- <i>N</i> -(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide             |
| 17    | <i>N</i> -ethoxymethyl- <i>N</i> -(2'-ethyl-6'-methylphenyl)oxamic acid 事務局修正     |
| 27    | <del><i>N</i>-(2-ethyl-6-methylphenyl)oxamic acid</del> 事務局修正                     |
| 44    | Cysteine conjugate of acetochlor                                                  |
| 55    | 57 のフェニル環の水酸基の位置異性体                                                               |
| 57    | <i>N</i> -(6-ethyl-3-hydroxy-2-methylphenyl) oxamic acid                          |
| 32    | 2-[(2-ethyl-6-methylphenyl)amino]-2-oxoethanesulfonic acid                        |
| 48    | ({2-[(ethoxymethyl)(2-ethyl-6-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl}sulfinyl)acetic acid |

2

【上路専門委員より】

代謝物/分解物略称の No.17 について、化学名をご確認下さい。

3

4

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

| 略称                     | 名称                                                                          |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| AChE                   | アセチルコリンエステラーゼ                                                               |
| ai                     | 有効成分量                                                                       |
| ALT                    | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )                          |
| AST                    | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>(=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) )                      |
| BChE                   | ブチリルコリンエステラーゼ                                                               |
| BrdU                   | ブロモキシデオキシウリジン                                                               |
| ChE                    | コリンエステラーゼ                                                                   |
| Cre                    | クレアチニン                                                                      |
| FOB                    | 機能観察総合評価                                                                    |
| GGT                    | $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ<br>(= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) ) |
| Glu                    | グルコース (血糖)                                                                  |
| Hb                     | ヘモグロビン (血色素量)                                                               |
| Ht                     | ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]                                                   |
| LC <sub>50</sub>       | 半数致死濃度                                                                      |
| LD <sub>50</sub>       | 半数致死量                                                                       |
| OCT                    | オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ                                                         |
| RBC                    | 赤血球数                                                                        |
| SCE                    | 姉妹染色分体交換                                                                    |
| T <sub>1/2</sub>       | 消失半減期                                                                       |
| T <sub>3</sub>         | トリヨードサイロニン                                                                  |
| T <sub>4</sub>         | サイロキシン                                                                      |
| T <sub>4</sub> -UDP-GT | T <sub>4</sub> -UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ                                        |
| 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                                                                    |
| TG                     | トリグリセライド                                                                    |
| TRR                    | 総残留放射能                                                                      |
| TSH                    | 甲状腺刺激ホルモン                                                                   |
| UDPGT                  | ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ                                                     |
| UDS                    | 不定期 DNA 合成                                                                  |
| Ure                    | 尿素                                                                          |

2

3

1 < 参照 >

- 2 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  
3 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）  
4 2. 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第  
5 1218004 号）  
6 3. U.S. EPA : ACETOCHLOR. Revised HED Chapter of the Tolerance  
7 Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. PC Code:121601,  
8 DP Barcode: D292336. (2006)  
9 4. The e-Pesticide Manual (14 edn) ver. 4.0 (2006)  
10 5. The EFSA Journal (2011);9(5):2143  
11 | 6. EFSA : Draft Assesmen Report(DAR): ACETOCHLOR(2006)

12