

農薬専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたチアクロプリドに係る食品健康影響評価(平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 6 号及び平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 17 号)については、平成 24 年 3 月 21 日に開催された第 16 回農薬専門調査会評価第三部会、平成 30 年 6 月 25 日に開催された第 75 回農薬専門調査会評価第三部会及び平成 30 年 8 月 2 日に開催された第 162 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

2. チアクロプリドに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 30 年 8 月 28 日(火)開催の食品安全委員会(第 709 回会合)の翌日の平成 30 年 8 月 29 日(水)から平成 30 年 9 月 27 日(木)までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

チアクロプリド

2018年8月

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.....	5
○ 要 約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット①.....	12
(2) ラット②.....	13
(3) ラット③.....	17
(4) ヤギ.....	19
(5) ニワトリ.....	20
2. 植物体内運命試験.....	21
(1) 水稻.....	21
(2) 小麦.....	22
(3) わた.....	22
(4) トマト①.....	23
(5) トマト②.....	24
(6) りんご.....	24
(7) 植物培養細胞.....	25
3. 土壌中運命試験.....	26
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	26
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	26
(3) 土壌吸着試験.....	27
(4) 土壌カラムリーチング試験.....	27
4. 水中運命試験.....	27
(1) 加水分解試験.....	27

(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	27
(3) 水中光分解試験② (自然水)	28
5. 土壌残留試験	28
6. 作物等残留試験	29
(1) 作物残留試験	29
(2) 後作物残留試験 (水田土壌)	29
(3) 後作物残留試験 (畑地土壌)	30
(4) 畜産物残留試験	30
7. 一般薬理試験	30
8. 急性毒性試験	32
(1) 急性毒性試験	32
(2) 急性神経毒性試験 (ラット①)	34
(3) 急性神経毒性試験 (ラット②)	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	35
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	36
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	37
(3) 15週間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	39
(5) 4週間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	40
(6) 4週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	41
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	41
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	42
(3) 2年間発がん性試験 (マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	45
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	45
(2) 発生毒性試験 (ラット)	46
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	47
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	47
13. 遺伝毒性試験	48
14. その他の試験	49
(1) 甲状腺ホルモンへの影響	49
(2) 肝酵素の誘導	51
(3) ステロイドホルモン分泌への影響	53
(4) 難産及び死産への影響	57
(5) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	62

III. 食品健康影響評估.....	63
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称.....	73
▪ 別紙 2：検査値等略称.....	75
▪ 別紙 3：作物残留試験成績.....	77
▪ 別紙 4：畜産物残留試験成績.....	99
▪ 参照.....	100

<審議の経緯>

- 2001年 4月 26日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 2月 9日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：こまつな）
- 2010年 11月 10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1110第6号）（参照2）
- 2010年 11月 18日 第356回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 2月 25日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請の取り下げについて（取り下げ：こまつな）
- 2011年 3月 22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意見を求めたことについて（厚生労働省発食安0322第22号）（参照3）
- 2011年 4月 28日 第380回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 8月 1日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：こまつな）
- 2011年 10月 6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1006第17号）
- 2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照4～11）
- 2011年 10月 13日 第403回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 3月 21日 第16回農薬専門調査会評価第三部会
- 2018年 6月 7日 追加資料受理（参照12、13）
- 2018年 6月 25日 第75回農薬専門調査会評価第三部会
- 2018年 8月 2日 第162回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 8月 28日 第709回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・ 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）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*； 座長**）	代田眞理子	森田 健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで

** : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

* : 2017年9月30日まで

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	本間正充
納屋聖人 (座長代理)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司 (座長)	桑形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<第162回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子	三枝順三	林 真
------	------	-----

要 約

ネオニコチノイド系殺虫剤である「チアクロプリド」(CAS No. 111988-49-9)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻、トマト等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性、免疫毒性(ラット)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、チアクロプリド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び副腎(X帯空胞化域拡張:マウス)に認められた。発達神経毒性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで卵巣黄体腫の発生頻度増加が認められた。機序検討試験の結果から、子宮腺癌の発現には、本剤のアロマターゼ活性誘導作用によるエストロゲンの増加が関連している可能性が示唆された。また、卵巣黄体腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生機序については明らかにならなかったが、いずれも腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

繁殖試験において、ラットで死産及び難産が散見された。発生毒性試験において、母体毒性がみられる用量でラット胎児に骨格異常及び変異の発現頻度増加が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をチアクロプリド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、チアクロプリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の総合評価による無毒性量3.1 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.031 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：チアクロプリド

英名：thiacloprid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(Z)-3-(6-クロロ-3-ピリジルメチル)-1,3-チアゾリジン
-2-イリデンシアナミド

英名：(Z)-3-(6-chloro-3-pyridylmethyl)-1,3-thiazolidin
-2-ylidenecyanamide

CAS (No. 111988-49-9)

和名：(Z)-[3-{(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル}
-2-チアゾリジニリデンシアナミド

英名：(Z)-[3-{(6-chloro-3-pyridinyl)methyl}
-2-thiazolidinylidene]cyanamide

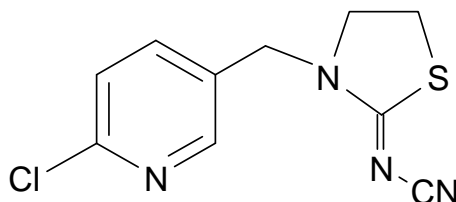
4. 分子式

C₁₀H₉ClN₄S

5. 分子量

252.7

6. 構造式



7. 開発の経緯

チアクロプリドは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発されたネオニコチノイド系の殺虫剤である。本剤は、昆虫において中枢神経シナプス後膜のニコチン作動性アセチルコリン受容体に結合し、ナトリウムチャンネルを開放し続け、神経細胞に連続的な異常興奮を起こすことにより、殺虫作用を発現すると考えられ

ている。

国内においては、2001年に初回農薬登録され、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：こまつな）がなされている。海外においては欧州、南北アメリカ、アジア、アフリカ等の数多くの国で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、チアクロプリドのピリジニルメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[met- ^{14}C]チアクロプリド」という。）及びチアゾリジン環のエチレン基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi- ^{14}C]チアクロプリド」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）からチアクロプリドの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

Wistar ラット（一群雄 1 又は 5 匹）に [met- ^{14}C]チアクロプリドを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）で単回静脈内投与して 5 分後に試料を採取又は 5 mg/kg 体重で単回経口投与して 1、4、8、24 及び 48 時間後に試料を採取し、オートラジオグラフィーによりラット体内におけるチアクロプリドの分布が検討された。

臓器及び組織中残留放射能濃度は表 1 に示されている。

放射能は投与後速やかに全身に分布した。単回経口投与において、包皮腺、副腎及び外涙腺等の腺組織で残留放射能濃度が高く、全ての臓器で投与 48 時間後までに急速に減衰した。（参照 4、5、7、13）

表 1 臓器及び組織中残留放射能濃度

投与量 投与方法	試料採取時期	残留放射能濃度(μg/g)
5 mg/kg 体重 単回経口	投与 1 時間後	包皮腺(12.4)、鼻粘膜(5.12)、肝臓(4.24)、副腎皮質(3.76)、腎脂肪(3.37)、腎皮質(2.84)、結合組織(2.77)、骨(2.73)、外涙腺(2.57)、副腎髓質(2.37)、腎髓質(2.22)、甲状腺(1.96)、唾液腺(1.79)、皮膚(1.72)、褐色脂肪(1.66)、骨髓(1.62)、心臓(1.53)、筋肉(1.48)、血液(1.44)
	投与 4 時間後	包皮腺(9.74)、鼻粘膜(4.26)、肝臓(3.73)、副腎皮質(3.20)、腎皮質(2.66)、結合組織(2.61)、外涙腺(2.32)、腎髓質(2.26)、副腎髓質(2.19)、骨(1.99)、腎脂肪(1.92)、甲状腺(1.61)、骨髓(1.59)、褐色脂肪(1.45)、唾液腺(1.42)、血液(1.38)
	投与 8 時間後	包皮腺(7.07)、鼻粘膜(2.21)、肝臓(2.09)、副腎皮質(1.75)、腎皮質(1.40)、結合組織(1.31)、外涙腺(1.24)、腎脂肪(1.17)、腎髓質(1.02)、副腎髓質(0.932)、褐色脂肪(0.811)、甲状腺(0.786)、唾液腺(0.760)、心臓(0.695)、骨髓(0.683)、皮膚(0.671)、骨(0.617)、筋肉(0.573)、血液(0.568)
	投与 24 時間後	包皮腺(1.03)、鼻粘膜(0.442)、肝臓(0.169)、結合組織(0.152)、腎皮質(0.095)、外涙腺(0.092)、副腎皮質(0.088)、骨(0.065)、副腎髓質(0.059)、甲状腺(0.058)、腎髓質(0.056)、褐色脂肪(0.053)、唾液腺(0.046)、腎脂肪(0.044)、骨髓(0.040)、皮膚(0.039)、血液(0.039)
	投与 48 時間後	鼻粘膜(0.162)、結合組織(0.0598)、肝臓(0.0368)、包皮腺(0.0288)、甲状腺(0.0237)、腎皮質(0.0218)、外涙腺(0.0172)、腎脂肪(0.0063)、副腎皮質(0.0049)、血液(0.0034)
1 mg/kg 体重 単回静脈内 <参考資料 ¹ >	投与 5 分後	肝臓(1.32)、副腎皮質(1.11)、包皮腺(1.03)、副腎髓質(0.760)、外涙腺(0.756)、腎皮質(0.735)、唾液腺(0.632)、甲状腺(0.631)、鼻粘膜(0.622)、結合組織(0.616)、腎髓質(0.567)、心臓(0.532)、腎脂肪(0.504)、筋肉(0.503)、血液(0.422)

(2) ラット②

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[met-¹⁴C]チアクロプリドを低用量で静脈内投与、低用量若しくは 100 mg/kg 体重（以下 [1. (2) 及び(3)] において「高用量」という。）で単回経口投与、又は低用量で非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与（以下 [1. (2)] において「反復経口投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。（参照 4、5、7、13）

¹ 供試動物が 1 匹のみのため、参考資料とした。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量単回経口投与群及び反復経口投与群では投与 1～1.5 時間後、高用量単回経口投与群では投与 3～4 時間後に最高値に達した。投与放射能は血漿から末梢のコンパートメントへ速やかに分布したことが示唆された。

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回静脈内		単回経口				反復経口		
	1 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr) ^a	5	5	1	1.5	3	4	1.5	1.5	
C _{max} (µg/g)	7.20	7.78	0.756	0.794	29.2	50.6	0.675	0.887	
T _{1/2} (hr) ^b	分布相	0.1	0.1	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	0.2
	消失相 1	4.8	6.1	27.4	15.2	0.5	4.4	1.0	24.4
	消失相 2	-	-	-	-	5.8	13.8	29.6	-
AUC _(0→∞) (hr・µg/g) ^c	0.556	0.769	0.333	0.348	54.1	101	0.326	0.546	

- : 算出されず

a : 静脈内投与群は min

b : 高用量単回経口投与群の雌雄及び反復経口投与群の雄は 3 コンパートメント解析、その他は 2 コンパートメント解析。

c : $[CL(\text{全身クリアランス}) = D(\text{投与量}) / AUC_{(0 \rightarrow \infty)}]$ から求めた値

b. 吸収率

糞及び尿中排出試験 [1. (2)④] の投与後 48 時間における尿中排泄率及び胃腸管を除く動物体内の残留放射能の合計から、経口投与によるチアクロプリドの吸収率は少なくとも 60.4%と算出された。

② 分布

各投与群の動物から投与 48 時間後に主要臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

残留放射能濃度は胃腸管のほか、肝臓、腎臓、肺等で高かった。

表 3 投与 48 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与方法	投与量	性別	残留放射能濃度(μg/g)
単回 静脈内	1 mg/kg 体重	雄	胃腸管(0.0209)、肝臓(0.0147)、腎臓(0.0093)、肺(0.0057)、 皮膚(0.0041)、脾臓(0.0040)、血漿(0.0031)
		雌	胃腸管(0.0193)、腎臓(0.0173)、肝臓(0.0148)、肺(0.0064)、 子宮(0.0059)、皮膚(0.0044)、血漿(0.0042)
単回 経口	1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.0165)、腎臓(0.0109)、胃腸管(0.0086)、肺(0.0065)、 皮膚(0.0060)、カーカス ² (0.0035)、脾臓(0.0032)、血漿(0.0032)
		雌	腎臓(0.0160)、胃腸管(0.0140)、肝臓(0.0140)、肺(0.0066)、 皮膚(0.0042)、カーカス(0.0041)、血漿(0.0041)
	100 mg/kg 体重	雄	胃腸管(5.56)、肝臓(2.09)、腎臓(1.47)、肺(0.712)、皮膚(0.519)、 血漿(0.427)
		雌	胃腸管(216)、肝臓(30.2)、腎臓(23.0)、肺(13.2)、心臓(12.3)、 血漿(12.0)
反復 経口	1 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(0.0178)、腎臓(0.0136)、胃腸管(0.0127)、肺(0.0047)、 脾臓(0.0033)、皮膚(0.0032)、血漿(0.0030)
		雌	腎臓(0.0195)、肝臓(0.0171)、胃腸管(0.0116)、肺(0.0056)、 皮膚(0.0048)、骨(0.0044)、血漿(0.0035)

注) 胃腸管は内容物を含むか不明。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (2)④] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

[met-¹⁴C]チアクロプリド投与における尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中に未変化のチアクロプリドは 0.9%TAR～5.9%TAR 認められた。尿中の主要代謝物は M7、糞中の主要代謝物は M1 で、ほかに代謝物 M3、M6、M8、M9、M10、M11、M12+M13、M14、M15、M16 及び M17 が認められた。尿及び糞中の代謝物のパターンに、投与方法及び投与量による差、顕著な性差は認められなかった。

ラット体内における[met-¹⁴C]チアクロプリドの主要代謝経路は、ピリジニルメチル基の酸化的開裂による代謝物 M3 の生成、さらにグリシン抱合による代謝物 M7 が生じる経路及びチアゾリジン環の水酸化体 M1 とそのグルクロン酸抱合体 M12+M13 が生じる経路、シアノ基の酸化による N-水酸化アミド体 M11 が生じる経路が考えられた。

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカス（以下同じ。）という。

表 4 [met-¹⁴C]チアクロプリド投与における尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	投与方法 投与量	性別	チアクロ プリド	主要代謝物	
尿	単回静脈内 1 mg/kg 体重	雄	3.4	M7(34.2)、M3(6.8)、M11(5.4)、M16(2.9)、M1(2.6)、M9(2.4)、 M6(1.6)、M10(1.4)、M8(1.2)、M12+M13(1.2)、M14(1.2)、 M17(1.0)	
		雌	3.3	M7(27.1)、M3(9.7)、M9(6.1)、M1(3.9)、M6(2.8)、M8(2.2)、 M12+M13(1.4)、M16(1.3)、M10(1.2)、M14(1.2)	
	単回経口 1 mg/kg 体重	雄	2.5	M7(33.4)、M3(7.1)、M11(3.6)、M9(3.3)、M1(2.8)、M16(2.8)、 M6(1.7)、M10(1.4)、M14(1.1)	
		雌	2.8	M7(31.5)、M3(8.7)、M9(5.1)、M1(3.8)、M6(2.8)、M10(1.7)、 M12+M13(1.6)、M8(1.5)、M14(1.1)、M16(1.1)	
	単回経口 100 mg/kg 体重	雄	4.5	M7(15.6)、M11(12.4)、M3(9.0)、M16(4.0)、M1(2.8)、 M14(2.7)、M12+M13(2.2)、M8(1.9)、M9(1.4)、M6(1.2)	
		雌	5.9	M12+M13(13.0)、M7(11.5)、M1(4.7)、M3(4.2)、M6(3.5)、 M14(2.1)、M15(1.7)、M10(1.6)、M8(1.2)、M9(1.1)、 M11(1.1)、M16(1.1)	
	反復経口 1 mg/kg 体重/日	雄	1.8	M7(30.3)、M3(8.0)、M11(5.8)、M9(3.6)、M1(2.4)、M16(2.4)、 M6(1.7)、M14(1.3)、M10(1.2)、M8(1.1)	
		雌	1.9	M7(27.2)、M3(9.1)、M9(5.6)、M1(3.9)、M6(2.3)、M8(1.5)、 M12+M13(1.5)、M11(1.0)	
	糞	単回静脈内 1 mg/kg 体重	雄	2.9	M1(3.2)、M8(1.3)、M6(1.2)、M11(1.2)
			雌	2.6	M1(1.6)、M6(1.5)、M8(1.5)
単回経口 1 mg/kg 体重		雄	2.1	M1(2.8)、M6(1.4)、M8(1.4)、M11(1.1)、M16(1.0)	
		雌	1.5	M6(1.8)、M1(1.4)、M8(1.0)	
単回経口 100 mg/kg 体重		雄	6.4	M1(5.8)、M8(1.3)、M6(1.2)、M16(1.2)、M11(1.0)	
		雌	0.9	M1(1.4)	
反復経口 1 mg/kg 体重/日		雄	2.0	M1(3.1)、M6(1.5)、M8(1.2)、M11(1.0)	
		雌	1.8	M6(2.2)、M1(1.9)、M8(1.2)、M16(1.0)	

④ 排泄

各投与群の動物から投与後 4、8、24 及び 48 時間の尿を、投与後 24 及び 48 時間の糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間における尿中排泄率は 53.0%TAR～68.1%TAR、糞中排泄率は 9.12%TAR～39.1%TAR であり、いずれの投与群においても投与放射能は主に尿中に排泄された。

また、別途 Wistar ラット（雄 5 匹）に[met-¹⁴C]チアクロプリドを低用量で単回経口投与して、投与後 48 時間の呼気への排泄が検討された。総回収率 98.4%TAR のうち、呼気中への排泄率は 0.05%TAR であった。

表 5 投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回静脈内		単回経口				反復経口	
	1 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重	1 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	68.1	61.3	64.7	60.3	65.5	53.0	61.3	60.1
糞	29.3	27.5	30.1	24.7	39.1	9.12	29.6	34.0
胃腸管	0.28	0.20	0.10	0.12	0.95	17.6	0.13	0.11
組織及び カーカス ^a	0.37	0.36	0.43	0.37	0.68	8.96	0.33	0.30
総回収率	98.1	89.3	95.4	85.4	106	88.7	91.4	94.5

^a : 胃腸管を除く動物体内残留放射能の合計

(3) ラット③

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [thi-¹⁴C]チアクロプリドを低用量又は高用量 (雄のみ) で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。(参照 4、5、7、13)

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

血漿中放射能濃度は、低用量群では投与 2~3 時間後、高用量群では投与 4 時間後に最高値に達し、最終消失相の半減期は約 10~45 時間の範囲内であった。解析から、放射能は血漿から末梢のコンパートメントへ速やかに分布したことが示唆された。

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重
性別		雄	雌	雄
T _{max} (hr)		2.00	3.00	4.00
C _{max} (µg/mL)		0.66	0.69	50.3
T _{1/2} (hr)	分布相	0.18	0.20	0.17
	消失相 1	2.2	3.3	4.0
	消失相 2	19.0	44.5	9.9
AUC _(0→∞) (hr · µg/mL) ^a		0.549	0.625	93.5

^a : $[CL(\text{全身クリアランス}) = D(\text{投与量}) / AUC_{(0 \rightarrow \infty)}]$ から求めた値

b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (3)④] の投与後 48 時間における尿中排泄率及び胃腸管を除く動物体内残留放射能の合計から、チアクロプリドの吸収率は少なくとも

低用量群で 79.6%、高用量群で 68.3%と算出された。

② 分布

各投与群の動物から投与 48 時間後に主要臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

投与 48 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高かった。

表 7 投与 48 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度

投与量	性別	残留放射能濃度(μg/g)
1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.109)、腎臓(0.063)、副腎(0.061)、甲状腺(0.050)、脾臓(0.032)、肺(0.029)、皮膚(0.029)、胃腸管(0.028)、骨(0.024)、血漿(0.023)
	雌	肝臓(0.072)、甲状腺(0.055)、腎臓(0.046)、副腎(0.040)、肺(0.023)、脾臓(0.021)、子宮(0.019)、胃腸管(0.019)、血漿(0.018)
100 mg/kg 体重	雄	肝臓(36.1)、胃腸管(34.7)、副腎(29.6)、腎臓(19.5)、甲状腺(18.0)、肺(11.0)、脾臓(10.3)、血漿(10.1)

注) 胃腸管は内容物を含むか不明

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (3)④] で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

[thi-¹⁴C]チアクロプリド投与における尿及び糞中の主要代謝物は表 8 に示されている。

チアクロプリドは経口投与後大部分が代謝され、尿中では未変化のチアクロプリドのほかに 16 種類の代謝物 (M1、M8、M10、M11、M12+M13、M16、M18、M19、M20、M21、M22、M23、M24、M25、M26 及び M27) が、糞中では未変化のチアクロプリドのほかに 4 種類の代謝物 (M1、M10+M11、M16 及び M19) が検出された。

チアクロプリドの構造を保持している代謝物の総量は、低用量投与群の雄で 42.9%、雌で 32.8%、高用量投与群の雄で 49.8%であり、ピリジニルメチル基が脱離したチアゾリジン由来の代謝物の総量は、低用量投与群の雄で 15.3%、雌で 31.5%、高用量投与群の雄で 5.5%であった。

ラット体内における [thi-¹⁴C]チアクロプリドの主要代謝経路は、[met-¹⁴C]チアクロプリドでも認められたチアゾリジン環の水酸化体 M1 とそのグルクロン酸抱合体 M12+M13 が生じる経路、シアノ基の酸化による N-水酸化アミド体 M11 が生じる経路のほか、ピリジニルメチル基の脱離後ペントース及び硫酸が抱合した M22 が生じる経路、チアゾリジン環の開裂後ピリジニルメチル基が脱離して

M18 及び M19 が生じる経路等が考えられた。

表 8 [thi-¹⁴C]チアクロプリド投与における尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	投与量	性別	チアクロプリド	代謝物
尿	1 mg/kg 体重	雄	2.32	M19(10.4)、M18(6.14)、M22(5.92)、M23(5.43)、M20(3.34)、M1(3.02)、M26(2.83)、M16(2.67)、M12+M13(2.03)、M10(1.86)、M11(1.84)、M8(1.50)、M27(0.99)、M21(0.61)
		雌	3.28	M22(22.2)、M19(9.14)、M23(5.23)、M18(3.91)、M1(3.76)、M20(2.85)、M10(2.38)、M8(1.85)、M21(1.29)、M12+M13(1.19)、M16(1.12)、M27(0.74)、M11(0.40)
	100 mg/kg 体重	雄	3.71	M12+M13(6.52)、M26(5.73)、M16(5.60)、M19(4.05)、M1(3.58)、M27(2.53)、M22(2.33)、M11(1.91)、M8(1.81)、M23(1.60)、M20(0.96)、M24(0.88)、M18(0.84)、M10(0.67)、M21(0.62)、M25(0.62)
糞	1 mg/kg 体重	雄	2.21	M1(3.22)、M19(1.02)、M16(0.51)、M10+M11(0.35)
		雌	2.22	M1(1.63)、M19(0.86)、M10+M11(0.20)、M16(0.16)
	100 mg/kg 体重	雄	3.10	M1(6.72)、M16(0.61)、M10+M11(0.47)、M19(0.42)

④ 排泄

各投与群の動物において、投与後 4、8、24 及び 48 時間の尿を、投与後 24 及び 48 時間の糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄された。

表 9 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重
	雄	雌	雄
尿	76.8	82.9	60.2
糞	14.5	10.5	13.3
胃腸管	0.40	0.21	4.25
組織及びカーカス ^a	2.77	1.36	8.12
総回収率	94.5	94.9	85.9

^a : 胃腸管を除く動物体内残留放射能の合計

(4) ヤギ

泌乳期ヤギ (1 頭) に [met-¹⁴C]チアクロプリドを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間反復強制経口投与し、乳汁、尿及び糞を経時的に採取し、最終投与 6 時間後に組織及び臓器を採取して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後までに 48.3%TAR が尿中に、4.47%TAR が糞中に排泄され、

乳汁中に 0.93%**TAR** が移行した。可食部組織及び臓器からは 5.6%**TAR** が回収された。組織中放射能濃度は腎臓及び肝臓で高かった。

最終投与 6 時間後における各組織及び乳汁中の代謝物は表 10 に示されている。

主要代謝物として腎臓で **M8** が 12.3%**TRR**、**M12** が 10.1%**TRR** 認められた。ほかに 10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。（参照 4、6）

表 10 最終投与 6 時間後における各組織及び乳汁中の代謝物（%**TRR**）

試料	総残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	チアクロ プリド	代謝物 ^a
脂肪(大網)	1.56	89.8	M1 (1.3)、 M15 (1.1)
脂肪(腎周囲)	1.59		
脂肪(皮下)	4.86		
腎臓	24.8	28.3	M8 (12.3)、 M12 (10.1)、 M13 (7.1)、 M7 (4.4)、 M11 (4.4)、 M16 (4.2)、 M10 (3.3)、 M1 (2.6)、 M47+M48 (2.1)、 M44 (1.1)、 M15 (0.8)
肝臓	17.4	83.1	M1 (0.9)、 M8 (0.9)、 M15 (0.8)
筋肉(側腹部)	4.18	92.0	M11 (1.0)、 M15 (0.9)
筋肉(腰部)	3.92		
筋肉(腿)	3.81		
乳汁	4.10	61.0	M8 (8.7)、 M7 (3.5)、 M45 (2.3)、 M16 (1.7)、 M17 (1.6)、 M10 (1.4)、 M47+M48 (1.0)

^a : %**TRR** が定量限界未満のものは記載していない。

(5) ニワトリ

産卵鶏（6羽）に[met-¹⁴C]チアクロプリドを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間反復強制経口投与し、卵及び排泄物を経時的に採取し、最終投与 6 時間後に組織及び臓器を採取して、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後までに 75.4%**TAR** が排泄され、卵中への移行は 0.06%**TAR** であった。

最終投与 6 時間後における卵及び各組織中の代謝物は表 11 に示されている。

主要代謝物としては、筋肉で **M11** が 10.9%**TRR** 認められた。ほかに 10%**TRR** を超える代謝物は認められなかった。（参照 5、6）

表 11 最終投与 6 時間後における卵及び各組織中の代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度(μg/g)	チアクロプリド	代謝物
卵(と殺前)	0.424	48.2	M7(6.4) 、 M1(4.6)、 M3(1.9)、 M11(1.3)
卵(卵管内)	0.652		
肝臓	3.06	17.3	M11(4.6) 、 M14(4.6)、 M8(4.1)、 M16(2.8)、 M44(2.4)、 M1(1.7)、 M15(1.5)、 M7(1.1)
筋肉(腿)	0.152	19.4	M11(10.9)、 M10(5.1)、 M44 (4.8)、 M1(3.8)、 M3(3.3)、 M7(1.5)、 M9(1.4)
筋肉(胸)	0.128		
脂肪(皮下)	0.083	71.8	M8(8.9)
皮膚(脂肪を除く)	0.295	/ : データなし	
腎臓	2.40		

/ : データなし

ヤギ及びニワトリにおけるチアクロプリドの代謝経路は、水酸化並びにグルクロン酸及びシステイン抱合体の形成により、少量ずつの多様な代謝物が生成されたと考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

3~4 葉期の水稻苗 (品種名 : 日本晴) を温室内の容器に移植して、[met-¹⁴C]チアクロプリドを 200 g ai/ha 又は 1 kg ai/ha (それぞれ想定使用量の 2 又は 10 倍量) の処理量で植穴処理し、処理 142 日後に収穫期稲体を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、200 g ai/ha 処理区では移植 62 日後の青刈り試料も採取された。

水稻試料における残留放射能分布は表 12 に示されている。

総残留放射能濃度は収穫期の稲わらで最も高く (1.00 mg/kg) 、玄米への残留は僅か (2 倍量処理区で 0.03 mg/kg) であった。

全ての画分で未変化のチアクロプリドと代謝物 M2 が検出され、M2 は 2 倍処理区の青刈り試料で 19.8%TRR (0.06 mg/kg) 、10 倍量処理区の玄米で 12.8%TRR (0.03 mg/kg) 認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。なお、玄米及び稲わらの全抽出液中の残留放射能の大部分は、その化学構造中に 6-クロロニコチン酸 (6-CNA) の骨格を持つと推定された。(参照 4、13)

表 12 水稻試料における残留放射能分布

処理量	試料		総残留放射能濃度 (mg/kg)	同定化合物(%TRR)	
				チアクロプリド	代謝物
200 g ai/ha	青刈り試料		0.28	6.4	M2(19.8)、M37(8.4)
	収穫期試料	稲わら	1.00	4.9	M2(9.8)、M30(9.8)、M29(4.8)、M37(4.0)、M36(3.6)
		玄米	0.03	/	/
		糠	0.004		
		白米	0.019		
玄米	0.20	3.2	M2(12.8)		

/ : 分析せず

(2) 小麦

ポット栽培の小麦（品種名：Thasos）に、[met-¹⁴C]チアクロプリドのフロアブル剤を約 50 g ai/ha の用量で、乳熟初期（生育ステージ：BBCH 75）及びその 14 日後（生育ステージ：BBCH 77）の 2 回散布し、試料として初回散布 7 日後に青刈り茎葉を、2 回目散布 21 日後（慣行収穫時）に麦わら及び種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 13 に示されている。

総残留放射能濃度は麦わらで最も高く、種子への残留は僅かであった。各試料における残留放射能の主要成分は未変化のチアクロプリドであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 5、6、12、13）

表 13 小麦試料における残留放射能分布 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出放射能			抽出残渣
		チアクロプリド	代謝物	未同定合計	
青刈り茎葉	2.04	81.4	M41(1.7)、M1(1.6)、M3(1.2)、M30(1.2)、M32(0.5)、M36(0.4)、M39(0.4)、M40(0.4)、M2(0.2)、M25(0.1)	8.3	2.4
麦わら	12.4	83.4	M3(2.2)、M1(1.9)、M41(1.1)、M30(1.0)、M32(0.4)、M2(0.3)、M36(0.3)、M39(0.3)、M40(0.3)、M25(0.1)	8.0	0.7
種子	0.21	80.9	M41(1.7)、M1(0.7)	11.1	5.6

(3) わた

ポット栽培のわた（品種名：Coker 310）に、[met-¹⁴C]チアクロプリドのフロ

アブル剤を 125 g ai/ha の用量で、播種 119、126 及び 133 日後（収穫 134、127 及び 120 日前）の 3 回散布し、初回散布 3 日後から収穫時まで落葉及び落花生を、播種 253 日後に植物体地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。植物体地上部については、蒴果を分取してリント及び種子を取り出し、それ以外の部位をジントラッシュ試料とした。

わた試料における残留放射能分布は表 14 に示されている。

総残留放射能濃度は落葉及び落花生で高く、種子への残留は僅かであった。落葉及び落花生並びにジントラッシュにおける残留放射能の主要成分は未変化のチアクロプリドであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。種子では未変化のチアクロプリドは僅かで、10%TRR を超える代謝物は M3(45.8%TRR、0.51 mg/kg) 及び M3 の抱合体 (29.7%TRR、0.3 mg/kg) であった。種子中の未同定代謝物について、単独で 10%TRR を超えるものは認められなかった。（参照 5、6、12、13）

表 14 わた試料における残留放射能分布 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出放射能			抽出残渣
		チアクロプリド	代謝物	未同定合計	
落葉及び落花生	30.4	83.9	M5 ^a (2.7)、M5 ^b (1.4)、M4(1.2)、M37(1.2)、M3(1.1)、M1(0.8)、M36(0.5)、M30(0.3)	3.1	1.9
ジントラッシュ	3.21	73.5	M3(3.3)、M1(2.7)、M36(1.5)、M4(1.2)、M5 ^a (1.1)、M5 ^b (1.1)、M30(0.9)、M37(0.4)	2.6	9.1
種子	1.12	0.6	M3(45.8)、M3 の抱合体(29.7)、M36 の抱合体(0.3)	18.6	5.0

a : グルコシルペントシド

b : グルコシル-リン酸/スルホン酸

(4) トマト①

温室内ポット栽培のトマト（品種：Bonset F1）の果実及びその周りの茎葉に、フロアブル剤に調製した[met-¹⁴C]チアクロプリドを 14 日間隔で 7.9 mg ai の用量で 2 回、合計 15.8 mg ai [ほ場推奨処理量（約 188 g ai/ha）の約 2 倍に相当] 散布処理し、2 回目処理の直後、3 及び 14 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト試料における残留放射能分布は表 15 に示されている。

残留放射能の大部分は表面洗浄液中に存在した。非抽出残留物は僅かであった。2 回目処理 14 日後に採取した果実において、表面洗浄液には未変化のチアクロプリドのみ (84.3%TRR、0.79 mg/kg) が認められた。メタノール抽出画分の主

要成分は未変化のチアクロプリド（10.1%TRR、0.09 mg/kg）であり、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。（参照 4～6、13）

表 15 トマト試料における残留放射能分布

2 回目 処理後 日数	残留放射能濃度(mg/kg)				同定化合物(%TRR)	
	総残留	表面 洗浄液	メタノール 抽出液	固形 残留物	チアクロ プリド	代謝物
0	0.76	0.72	0.03	<0.01		
3	0.77	0.68	0.09	<0.01		
14	0.94	0.79	0.13	0.02	94.4	M5(2.8)、M1(0.4)、 M4(0.3)、M3(0.2)

／：分析せず

(5) トマト②

温室内ポット栽培のトマト（品種：Bonset F1）に、フロアブル剤に調製した [met-¹⁴C]チアクロプリドを 14 日間隔で 0.55 及び 0.58 mg ai/本、合計 1.13 mg ai/本 [ほ場推奨処理量（89.7 g ai/ha）の約 45%に相当] で 2 回土壌散布し、2 回目処理 3 及び 14 日後に果実を採取して、チアクロプリドの移行性が検討された。

残留放射能はいずれの試料でも 0.001 mg/kg（0.05%TRR）未満であった。この条件下では、土壌からトマト果実への移行はほとんど起こらないと考えられた。（参照 4、6、13）

(6) りんご

温室内ポット栽培のりんご（品種：James Grive）の果実に、フロアブル剤に調製した [met-¹⁴C]チアクロプリドを 53.0 µg ai/果実の用量で 14 日間隔で 2 回塗布し、2 回目処理 14 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、果実から 20 cm 離れた葉 2 枚に同様の処理を行って果実を採取し、移行性が検討された。

検体を果実に塗布したりんご試料における残留放射能分布は表 16 に示されている。

残留放射能は、主として果実表面に未変化のチアクロプリドとして残留していた（表面洗浄液中で 82.4%TRR、0.61 mg/kg）。

検体を葉に塗布した移行性試験では、放射能の大部分（76.7%TRR～83.5%TRR）が処理葉に認められ、果実にはごく僅か（0.04%TRR～0.06%TRR）認められた。葉に塗布した放射能は、ほとんど果実へは移行しないと考えられた。（参照 4～6、13）

表 16 果実に塗布したりんご試料における残留放射能分布

総残留	残留放射能濃度(mg/kg)			同定化合物(%TRR)	
	表面洗淨液	抽出液	固形残留物	チアクロプリド	代謝物
0.74	0.62	0.10	0.02	90.8	M1(2.2)、M2(1.3)

(7) 植物培養細胞

りんご、大豆、小麦、ニチニチソウ、わた、オレンジ、トマト及びばれいしょの培養細胞に、[met-¹⁴C]チアクロプリドを 12.6 mg/L となるよう培養液中に添加し、25°Cのニチニチソウ培養細胞は白色蛍光ランプ下で、その他の植物の培養細胞は暗所で7日間インキュベートして、植物体内運命試験が実施された。

処理7日後の植物培養細胞における残留放射能分布は表17に示されている。

63.4%TAR~99.9%TARが培養液中から、1.74%TAR~26.8%TARが細胞抽出液中から検出され、細胞残渣に残留している放射エネルギーは1%TAR未満であった。細胞抽出液及び培養液における主要残留成分は未変化のチアクロプリドであり、未同定代謝物として少量の放射能成分が検出されたが、全て4%TRR未満であった。(参照4、13)

表 17 処理7日後の植物培養細胞における残留放射能分布

細胞名	残留放射能(%TAR)				チアクロプリド(%TRR)
	総残留	培養液	細胞抽出液	残渣	
りんご	97.3	75.7	21.2	0.35	93.7
大豆	103	75.0	26.8	0.89	77.5
小麦	103	93.9	8.50	0.21	98.0
ニチニチソウ	96.3	84.6	11.5	0.25	87.3
わた	102	99.9	1.74	0.12	97.9
オレンジ	101	95.2	5.36	0.09	93.9
トマト	83.2	63.4	19.3	0.50	79.8
ばれいしょ	101	83.5	17.6	0.29	90.0

植物体内におけるチアクロプリドの主要代謝経路は、シアノ基の加水分解によるアミド体(代謝物M2)の生成及びチアゾリジン環の4位の水酸化による代謝物M1の生成であると考えられた。ほかにチアゾリジン環の開裂又は代謝物M2、M30、M25及びM32を経由した代謝物M36の生成、M36のメチレン基の酸化による代謝物M3の生成と最終的に抱合化される経路が考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂土、砂壤土、シルト質壤土(いずれもドイツ)及び砂壤土(米国)に、[met-¹⁴C]チアクロプリドを約 0.37 mg ai/kg 乾土となるように混和処理し、20±1℃の暗所で 100 日間、砂壤土(米国)では 365 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出性放射エネルギーは処理直後の 96.7%TAR～98.4%TAR から 100 日後には 34.3%TAR～70.3%TAR に減少した。土壌抽出液中のチアクロプリドは急速に分解して、100 日後には 0.6%TAR～2.0%TAR に減少し、二酸化炭素が 6.5%TAR～33.6%TAR に達した。主要分解物は M2 及び M30 で、それぞれ最大で 73.8%TAR 及び 19.7%TAR 認められた。ほかに微量の分解物 M29、M31 及び M32 が同定された。未抽出残留物中の放射能は、試験終了時には 21.8%TAR～30.9%TAR で認められた。

チアクロプリドの好氣的土壌における推定半減期は、砂土、砂壤土、シルト質壤土及び砂壤土(米国)でそれぞれ 2.4、1.5、0.7 及び 4.7 日であった。

チアクロプリドの好氣的土壌中の主要分解経路は、ニトリル基への水の付加による分解物 M2 の生成、又はチアゾール環の解裂に続く S の酸化による分解物 M30 の生成を経て、最終的に二酸化炭素及び土壌結合性残留物を生じる経路であると考えられた。(参照 4、13)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

火山灰土・壤土(茨城)及び沖積土・埴壤土(高知)に、[met-¹⁴C]チアクロプリドを 0.2 又は 30 mg/kg 乾土となるように添加し、28.1±1℃の暗所湛水条件下で 189 日間好氣的にインキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

チアクロプリドは表層水から土壌に速やかに移行した後速やかに分解され、主要残留成分は分解物 M2 及び M30 で、火山灰土・壤土でそれぞれ最大 59.8%TAR 及び 7.9%TAR、沖積土・埴壤土でそれぞれ最大 62.3%TAR 及び 10.1%TAR 認められた。

揮発性物質としては、二酸化炭素が 8.1%TAR～19.5%TAR 認められた。揮発性有機化合物の生成量は少なく、0.007%TAR～0.009%TAR であった。

チアクロプリドの表層水中の推定半減期は 2.5 時間、水田土壌系全体の推定半減期は、火山灰土・壤土で 7.2 日、沖積土・埴壤土で 2.4 日と算出された。

チアクロプリドの好氣的湛水土壌中の分解経路は、分解物 M2 又は M30 を経て M3 となり、最終的に二酸化炭素及び土壌結合性残留物を生じる経路であると考えられた。(参照 4、13)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の土壤 [軽埴土① (茨城)、軽埴土② (石川)、砂壤土 (宮崎)、シルト質埴壤土 (茨城)] を用いて、チアクロプリドの土壤吸着試験が実施された。各土壤におけるチアクロプリドの土壤吸着係数は表 18 に示されている。(参照 4、13)

表 18 各土壤におけるチアクロプリドの土壤吸着係数

供試土壤	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$
軽埴土①	9.7	373
軽埴土②	6.7	657
砂壤土	3.6	231
シルト質埴壤土	8.3	252

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

(4) 土壤カラムリーチング試験

砂壤土に[met-¹⁴C]チアクロプリドを 0.686 mg ai/kg 乾土となるように添加し、20±1℃の暗条件下で好氣的にインキュベート [エージング土壤：チアクロプリド (48.8%TAR) 並びに分解物 M2 (35.4%TAR)、M30 (1.3%TAR) 及び M38 (2.2%TAR) を含む] した後、内径 5 cm×高さ 30 cm の土壤カラムに積層し、5 日間にわたって上部から合計 996 mL の灌水を行って溶出液を採取して、土壤カラムリーチング試験が実施された。

土壤カラム中では、エージング土壤層 (最上層) に 46.7%TAR、その下層に 33.5%TAR 含まれており、下層へ移行するに従い放射能分布は小さくなった。溶出液中の放射能は、比較的高い値を示したフラクションにおいても 0.25%TAR～0.41%TAR の範囲であった。

チアクロプリドの移動性は小さく、主要分解物の溶脱性も比較的低い傾向にあると考えられた。(参照 4、13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[met-¹⁴C]チアクロプリドを 0.35 mg/L となるように添加し、25℃の恒温暗条件下で、30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

処理 30 日後にチアクロプリドは pH 5 及び 7 で約 100%TAR、pH 9 で約 95%TAR 存在し、安定であった。(参照 4、13)

(2) 水中光分解試験① (緩衝液)

pH 7 のリン酸緩衝液に[met-¹⁴C]チアクロプリドを 3.85 mg ai/L の濃度で添加

し、 $24.3 \pm 1^\circ\text{C}$ で18日間、キセノン光（光強度： 94.5 W/m^2 、波長範囲：290～830 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

チアクロプリドは照射18日後に82.8%TAR認められ、分解物としてM35が最大で約5%TAR認められた。暗所対照区では分解は認められなかった。チアクロプリドの推定半減期は、キセノンランプ下で79.7日と算出された。

緩衝液中での光分解経路は、チアクロプリドの塩素原子が水酸基に交換されたのち、閉環反応により分解物M35が生成する経路であると考えられた。（参照4、13）

（3）水中光分解試験②（自然水）

自然水〔河川水（ドイツ、pH 8.2）〕に[met- ^{14}C]チアクロプリドを0.644 mg ai/Lの濃度で添加し、 $24.9 \pm 2^\circ\text{C}$ で42日間キセノン光（光強度： 143 W/m^2 、波長範囲：290～830 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

光照射区でチアクロプリドは光分解され、処理42日後において44.6%TAR、分解物はM35及びM3が最大でそれぞれ19.3%TAR及び9.93%TAR認められた。二酸化炭素は処理42日後に6.2%TAR認められた。暗所対照区ではチアクロプリドはほとんど分解せず、試験終了時においてチアクロプリドが93.8%TAR、分解物M3及びM35がそれぞれ2.36%TAR及び1.92%TAR認められた。チアクロプリドの推定半減期は42.5日と算出された。

チアクロプリドは自然水中で光分解を受け、分解物M3又はM35を経て二酸化炭素に無機化すると考えられた。（参照4、13）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・砂壤土（宮崎）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、チアクロプリド並びに分解物M2及びM30を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場及び容器内）が実施された。推定半減期は表19に示されている。（参照4、13）

表 19 土壌残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期 ^b (日)		
				チアクロ プリド	分解物 M2	チアクロ プリド+ 分解物M2
ほ場 試験	水田	150 g ai/ha ^G	火山灰土・壤土	5.5	20	/
			沖積土・埴壤土	2.5	10	/
	畑地	600 g ai/ha ^G ×1回 300 g ai/ha ^{WDG} ×3回	火山灰土・軽埴土	13	53	/
			沖積土・砂壤土	14	67	/
容器内 試験	水田 状態	0.2 mg/kg 乾土	火山灰土・壤土	3.9	/	80
			沖積土・埴壤土	5.6	/	53
	畑地 状態	0.6 mg/kg 乾土	火山灰土・軽埴土	1.7	24	/
			沖積土・砂壤土	5.2	78	/

/: 算出されず。

a: 無印は原体、Gは1.5%粒剤、WDGは30%顆粒水和剤

b: 分解物 M30 について、推定半減期は算出されず。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、野菜、果実等を用い、チアクロプリド並びに代謝物 M2、M3³及び M30 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

チアクロプリドの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 19.3 mg/kg、代謝物 M2 では最終散布 7 日後の茶（浸出液）の 0.10 mg/kg、代謝物 M3 では最終散布 7 日後の茶（荒茶）の 22.0 mg/kg であった。代謝物 M30 は水稻について分析が行われ、最大残留値は処理 152 日後の水稻（稲わら）の 0.05 mg/kg であったが、可食部（玄米）では定量限界未満であった。（参照 4、13）

(2) 後作物残留試験(水田土壌)

チアクロプリドを 0.75 g/箱で苗箱処理した稲を栽培・収穫した後の水田（沖積土）で、レタス、だいこん及び小麦を栽培して、チアクロプリド並びに代謝物 M2 及び M30 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

後作物栽培開始時の土壌中には、チアクロプリド及び代謝物 M30 は検出されず、M2 が 0.026~0.027 mg/kg 検出された。収穫期の土壌中には代謝物 M2 が 0.017 mg/kg 認められたが、収穫された後作物ではチアクロプリド及び代謝物のいずれも定量限界未満であった。（参照 4、13）

³ 酸化分解により代謝物 M3 を生じる化合物の総量。

(3) 後作物残留試験(畑地土壌)

ピーマンの栽培中にチアクロプリドを 300 g ai/ha の用量で 3 回散布して収穫した後の畑地土壌（火山灰土）で、きゅうり、レタス及びだいこんを栽培して、チアクロプリド並びに代謝物 M2 及び M30 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

収穫された後作物では、チアクロプリド及び代謝物のいずれも定量限界未満であった。（参照 4、13）

(4) 畜産物残留試験

泌乳牛（品種不明、一群雌 3 頭）に、チアクロプリドを 28 日間カプセル経口 [原体 : 0、2.1（予想飼料負荷量）、6.2（3 倍量）及び 20.6（10 倍量）mg/kg 飼料相当（0、0.07、0.213 及び 0.655 mg/kg 体重）] 投与し、投与期間中経時的に乳汁を、最終投与後に臓器及び組織を採取して、残留試験が実施された。分析対象化合物はチアクロプリド及び 6-クロロピリジン部分を含む全残留物（チアクロプリドを含む。）とされた。

結果は別紙 4 に示されている。

投与量と残留濃度の間には線形性が認められた。乳汁中の残留濃度は投与 5 日以内に定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

チアクロプリド及び 6-クロロピリジン部分を含む全残留物（チアクロプリドを含む。）の最大残留値は、いずれも 20.6（10 倍量）mg/kg 飼料投与群で認められ、乳汁では 0.171 µg/g（投与 20 日）及び 0.234 µg/g（投与 17 日）、臓器及び組織では肝臓の 1.1 及び 1.2 µg/g であった。（参照 5、6、8）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 4、13）

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (経口) ^a	30	100	100 mg/kg 体重で握力低下、歩行異常、ヒヨコ様鳴声、振戦(投与 0.5 時間後以降) 死亡例：痙攣(投与 2 時間後) 100 mg/kg 体重で死亡例	
	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、30、 100、300、 1,000 (経口) ^a	10	30	1,000 mg/kg 体重で痙攣等(投与 2 時間後以降) 300 mg/kg 体重以上で振戦(投与 4 時間後以降) 30 mg/kg 体重以上で接触時の体幹緊張、対光反射低下(投与 0.5 時間後以降) 1,000 mg/kg 体重で全例死亡	
中枢 神経系	自発運動量	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (経口) ^a	10	30	30 mg/kg 体重以上で自発運動量減少(投与 1 時間後以降) 100 mg/kg 体重で死亡例
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、30、100、 300 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重で一時的体温下降
呼吸器・ 循環器系	呼吸数、 血圧、 心拍数、 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、30、100、 300 (経口) ^a	30	100	100 mg/kg 体重以上で呼吸数減少、血圧低下
自律 神経系	瞳孔径	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10、30、 100、300、 1,000 (経口) ^a	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で瞳孔散大(投与 0.5 時間後)

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
体 性 神 経 系	運動機能 i) 回転棒法 ii) 懸垂法	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (経口) ^a	i) 100 ii) 100	i) – ii) –	影響なし
	炭末輸送能	ICR マウス	雄 5	0、10、30、 100 (経口) ^b	10	30	30 mg/kg 体重以上 で炭末輸送能の抑制 100 mg/kg 体重で死 亡例
腎 機 能	尿排泄	SD ラット	雄 5	0、30、100、 300 (経口) ^a	30	100	尿量減少、カリウム 排泄量増加(投与後 0~6 時間)/減少(投与 後 6~24 時間) 300 mg/kg 体重で死 亡例
血 液 系	凝固時間	SD ラット	雄 5	0、30、100、 300 (経口) ^a	300	–	影響なし
	溶血作用	SD ラット	雄 5	0、30、100、 300 (経口) ^a	300	–	影響なし

–：最小作用量は設定されなかった。

a：溶媒は 2%クレモホア EL 溶液が用いられた。

b：溶媒は 5%アラビアゴム溶液が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

チアクロプリド原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。(参照 4、7、13)

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	836	444	<p>投与量 雄：62.5、300、700、1,000 mg/kg 体重 雌：62.5、100、300、500 mg/kg 体重 雄：1,000 mg/kg 体重で頻呼吸、流涎、 眼瞼閉鎖(投与 25 分後以降) 700 mg/kg 体重以上で活動性低下、反射 低下、痙攣、鼻部の赤色分泌物(投与 1 時間後以降) 300 mg/kg 体重以上で便秘、反応性低 下、振戦、努力呼吸、眼瞼裂狭小(投与 4 時間後以降) 雌：500 mg/kg 体重で呼吸困難(投与 1 時間後以降) 300 mg/kg 体重以上で活動性低下、反射 低下、痙攣性歩行、痙攣、流涎、鼻部の赤 色分泌物(投与 2 時間後以降) 100 mg/kg 体重以上で立毛、便秘、反応 性低下、振戦、努力呼吸、眼瞼裂狭小(投 与 6 時間後以降)</p> <p>雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：300 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	127	147	<p>投与量：0、70、100、140、200、280 mg/kg 体重 雄：280 mg/kg 体重でヒヨコ様鳴声(投 与 2 分後以降) 100 mg/kg 体重以上で歩行異常、チアノ ーゼ(投与 3 分後以降) 70 mg/kg 体重以上で活動性低下、呼吸 異常、振戦(投与 9 分後以降) 雌：280 mg/kg 体重でヒヨコ様鳴声(投 与 2 分後以降) 200 mg/kg 体重以上でチアノーゼ(投与 4 分後以降) 100 mg/kg 体重以上で歩行異常(投与 3 分後以降) 70 mg/kg 体重以上で活動性低下、呼吸 異常、振戦(投与 9 分後以降)</p> <p>雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	<p>症状及び死亡例なし</p>

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		0.481 mg/L 以上で立毛、振戦、流涎、呼吸困難、自発運動低下、血涙、体温低下、体重増加抑制等 1.52 mg/L の雌で対光反射低下、音に対する過敏 雄：死亡例なし 雌：1.52 mg/L 以上で死亡例
		>2.54	1.22	

代謝物 M2、M3 及び M30 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 4、7、13)

表 22 急性経口毒性試験結果概要 (代謝物)

代謝物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M2	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、痙攣、呼吸困難、活動性低下、糞排泄減少 雄：死亡例なし 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
M3	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	鎮静、呼吸異常、喘鳴、失禁、ヒヨコ様鳴声 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
M30	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット①)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、22、53 及び 109 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

死亡例は認められなかった。

検体投与により発現した症状には回復性が認められた。

本試験において 22 mg/kg 体重以上投与群の雄で眼瞼下垂が、同群雌で移動運動能低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 22 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 4、7、13)

表 23 急性神経毒性試験（ラット①）で認められた毒性所見^a

投与群	雄	雌
109 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・運動能低下 ・運動失調 ・接触無関心 ・瞳孔拡大 ・被毛の汚れ ・立ち直り反応失調 ・体温低下 ・運動能及び移動運動能低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動失調 ・接触無関心 ・被毛の汚れ ・眼瞼下垂^b ・座位、横臥、伏臥嗜好 ・不活発 ・立上り回数低下 ・接触反応低下 ・尾ピンチ反応低下 ・立ち直り反応失調 ・体温低下
53 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・接近反応低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・瞳孔拡大 ・振戦 ・接近反応低下 ・運動能低下
22 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼瞼下垂^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・移動運動能低下

^a：所見は全て投与日に認められた。

^b：統計学的検定は行われていない。

（3）急性神経毒性試験（ラット②）

急性神経毒性試験（ラット①） [8. (2)] において無毒性量が設定できなかったため、Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、3.1 及び 11 mg/kg 体重）投与による低用量投与での急性神経毒性に関するスクリーニング試験が実施された。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、11 mg/kg 体重投与群の雌で運動能及び移動運動能の低下が認められたので、無毒性量は雄で 11 mg/kg 体重、雌で 3.1 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4、7、13）

急性神経毒性試験（ラット①及び②）の結果を総合的に検討し、食品安全委員会農薬専門調査会は、無毒性量は雄で 11 mg/kg 体重、雌で 3.1 mg/kg 体重であると判断した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 4、13）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100、400 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。1,600 ppm 投与群については、投与後 5 週間、検体を投与しない回復群が設けられた。投与 3、12 及び 17 週に甲状腺ホルモン、投与 13 及び 17 週の剖検時に肝薬物代謝酵素が測定された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.9	7.3	28.6	123
	雌	2.0	7.6	35.6	161

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に、肝薬物代謝酵素系及び甲状腺ホルモンへの影響は表 26 に示されている。

死亡例は認められなかった。

100 ppm 以上投与群の雄及び 400 ppm 以上投与群の雌で P450 等の肝薬物代謝酵素系及び甲状腺ホルモンへの影響が認められた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で TP 増加等が、雌で Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7.3 mg/kg 体重/日、雌：7.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5、7～10、13）

（甲状腺ホルモンの変動に関しては [14. (1)] 参照）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・一過性蒼白(投与 0~1 週)、腹部膨満(投与 0~2 週)、斜頸(投与 6~12 週)、呼吸困難(投与 0~1 週)及び眼瞼半閉鎖(投与 0~1 週)(1 例) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・Chol 増加 ・尿中 Na 及び Ca 増加 ・TBC 亢進 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量⁴増加 ・脾マクロファージ活性増加 ・脾 mitogen 刺激亢進(LPS 刺激細胞増加) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・TG 上昇 ・TP 増加 ・尿量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾マクロファージ活性増加 ・肝細胞肥大[§] ・肝細胞質変化[§](微細な顆粒状又は小胞の構造)
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 増加 ・肝細胞肥大 ・肝細胞質変化(微細な顆粒状又は小胞の構造) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

表 26 肝薬物代謝酵素系及び甲状腺ホルモンへの影響

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・EROD 増加^{§§} ・T₃ 及び T₄ 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・O-DEM 増加 ・O-DEM 低下(回復期)
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・N-DEM、O-DEM 増加 ・ECOD、ALD、EH、GST、UDPGT 増加^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・N-DEM、P450 増加 ・ECOD、EROD、ALD、EH、GST、UDPGT 増加^{§§}
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・P450 増加 	影響なし

§§：統計学的検定は行われていない。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F₁ マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250、1,250 及び 6,250 ppm、平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。試験終了時に肝薬物代謝酵素が測定された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	1,250 ppm	6,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.9	103	542	2,820
	雌	27.2	139	704	3,350

⁴ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

1,250 ppm 投与群の雄 1 例が瀕死状態となりと殺された。50 ppm 投与群の雌 1 例、250 ppm 投与群の雌雄各 1 例及び 6,250 ppm 投与群の雄 2 例が麻酔下での採血中に死亡した。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

250 ppm 以上投与群の雄及び 1,250 ppm 以上投与群の雌で N-DEM の増加が、1,250 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 以上投与群の雌において P450 の増加が認められた。

250 ppm 及び 1,250 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雄で Ht 及び MCV 低下が、50 ppm 以上投与群の雌で副腎 X 帯空胞化域の拡張が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (103 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満 (27.2 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 4、5、7～9、13)

(副腎 X 帯空胞化域拡張のメカニズムに関しては [14. (2)③] 参照)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌効率低下[§] ・ Chol 減少 ・ TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び MCV 低下 ・ Alb 及び TP 減少
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び MCV 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性又はび慢性肝細胞肥大 ・ 卵巣の好酸性黄体量減少及び間質腺充進^{§§}
250 ppm 以上	250 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 減少
50 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎 X 帯空胞化域拡張^{§§}

§ : 統計学的検定は行われていない。

§§ : 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 15 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、1,000 及び 2,000 ppm⁵、平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 15 週間亜急性毒性試験が実施

⁵ 試験開始時の最高用量は 4,000 ppm であったが、飼料摂取量低下、嘔吐及び体重減少が認められたので、試験開始 4 日後に検体投与を中止し、対照群の飼料を 10 日間与えた後、投与量を 2,000 ppm として 13 週間の投与が行われた。

された。投与 2、7 及び 15 週に甲状腺ホルモン、試験終了時に肝薬物代謝酵素が測定された。

表 29 15 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.5	34.9	68.0
	雌	8.9	34.7	65.3

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

2,000 ppm 投与群の雄で EH の増加、同群の雌で EROD の減少が認められた。

250 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で前立腺絶対及び比重量増加等が認められ、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 250 ppm (8.5 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (65.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 4、5、7～9、13）

表 30 15 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^{§§}(投与 1 週以降) ・ 精巣精子細胞変性[§]、ライディッヒ細胞増加[§] ・ 精巣上体精子細胞変性 	2,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前立腺絶対及び比重量増加 ・ 前立腺肥大、分泌能亢進[§] 	
250 ppm	毒性所見なし	

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

§§：統計学的検定は行われていない。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、400 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 31 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 31 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		50 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.94	24.2	101
	雌	3.41	27.9	115

死亡例は認められなかった。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 7 日以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：24.2 mg/kg 体重/日、雌：27.9 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 4、5、7～9、13）

（5）4 週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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、週 5 日）投与による 4 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、投与期間終了後 14 日間の回復期間が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、13）

表 32 4 週間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [§] ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [§] ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

（6）4 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入（エアロゾル化原体：0、0.002、0.02 及び 0.2/0.1 mg/L⁶、6 時間/日、週 5 日）暴露による 4 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。試験終了時に肝薬物代謝酵素が測定された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

死亡例は認められなかった。

0.2/0.1 mg/L 投与群の雄で O-DEM 及び P450、同群雌で N-DEM、O-DEM 及び P450、0.02 mg/L 以上投与群の雄で N-DEM の増加が認められた。

⁶ 最初の 1 週間は 0.2 mg/L で暴露されたが、重度の呼吸困難が認められたので、2 週目から暴露濃度が 0.1 mg/L に変更された。

0.02 mg/L 投与群の雄で肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化であると考えられた。

本試験において、0.2/0.1 mg/L 投与群の雌雄で肝細胞肥大、同投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、雌で胆汁酸増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.02 mg/L であると考えられた。（参照 4、13）

表 33 4 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.2/0.1 mg/L	(0.2 mg/L 投与期間のみ発現した所見)	
	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸緩徐、運動性低下、筋弛緩、ラ音、流涎、散瞳、振戦 ・筋緊張及び対光反射低下 ・体温低下 ・体重減少 	
	(試験終了時所見)	
	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 増加 ・血中リン増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Lym 減少 ・Glu、Chol、ALP 及び胆汁酸増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大
0.02 mg/L 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 4 匹、26 週間投与の衛星群：一群雄 3 匹）を用いた混餌（原体：主群は 0、40、100、250 及び 1,000 ppm、衛星群は 0、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による、1 年間慢性毒性試験が実施された。投与 6、14、26、39 及び 52 週に甲状腺ホルモン、試験終了時に肝薬物代謝酵素が測定された。

表 34 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	100 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.42	3.60	8.88	34.4
	雌	1.39	3.27	8.30	33.8

死亡例は認められなかった。

甲状腺ホルモンについては、1,000 ppm 投与群の雄で投与 26 及び 39 週に T₄ の減少がみられたが、背景データの平均値±標準偏差の 2 倍の範囲内であった。肝薬物代謝酵素については、250 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雄で EROD の減少が認められた。

1,000 ppm 投与群の雄（衛星群）で肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞のすり

硝子様細胞質変化が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められず、主群の動物では認められなかったことから、これらの所見は適応性変化であると考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 ppm (雄 : 34.4 mg/kg 体重/日、雌 : 33.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5、7~9、13)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Wistar ラット(主群 : 一群雌雄各 50 匹、12 か月間投与の衛星群 : 一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体 : 0、25、50、500 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 26、53、78 及び 105 週に甲状腺ホルモン、中間と殺時(投与 12 か月)に肝薬物代謝酵素が測定された。

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	2.5	25.2	51.7
	雌	1.6	3.3	33.5	69.1

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 36 に、甲状腺の腫瘍性病変の発生頻度は表 37 に、子宮の腫瘍性病変の発生頻度は表 38 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄で UDPGT 増加が、500 ppm 以上投与群の雌雄で GST 増加が、同群雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で EH 増加が、50 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD 増加が、同群雄で ALD 増加が認められた。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、500 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、同投与群雌で子宮腺癌の発生頻度が有意に増加した。

追加試験として、PCNA 免疫組織染色により子宮内膜における細胞増殖活性について検討された結果、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、同群雌で網膜萎縮が認められたため、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄 : 1.2 mg/kg 体重/日、雌 : 1.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5、7~10、13)

(甲状腺への影響に関しては [14. (1)]、ステロイドホルモンへの影響及び腫瘍発生機序に関しては [14. (3)] 参照)

表 36-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）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"> • Chol 増加 • 肝絶対及び比重量増加 • 肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> • Chol 増加 • TSH 増加 • 脊髄神経根神経症、コレステロール裂 • 坐骨神経変性 • 好酸性-明細胞性混合型変異肝細胞巢 • 腸間膜リンパ節洞内組織球症 • 甲状腺ろ胞細胞過形成 • 骨格筋変性、単核細胞浸潤
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • 摂餌量減少 • 肝細胞肥大^{a,b} • 限局性肝細胞脂肪変性 • 甲状腺コロイド変性 • 甲状腺色素沈着 • 坐骨神経変性 • 下垂体コレステロール裂 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • 摂餌量減少 • 肝細胞肥大^{a,b} • 水晶体変性 • 肝細胞硝子滴変性 • 小葉中心性肝細胞肥大 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 • 甲状腺コロイド変性 • 甲状腺色素沈着 • 骨格筋萎縮 • 子宮腺過形成^{§,b}
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 肝細胞硝子滴変性 • 小葉中心性肝細胞肥大 • 好酸性-明細胞性混合型変異肝細胞巢 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> • 網膜萎縮
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

a：部位について記載なし

b：12 か月間投与群でみられた所見

表 36-2 12 か月間投与群（1年間慢性毒性試験）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • Chol 増加(投与 26 週) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chol 増加(投与 26 週) • TSH 増加(投与 26 週) • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 • 甲状腺コロイド変性
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制(投与 1 週以降) • 摂餌量減少(投与 1 週以降) • 肝細胞肥大^b • 限局性肝細胞脂肪変性 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 • 甲状腺コロイド変性 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制(投与 8 週以降^a) • 摂餌量減少(投与 10 週以降) • 肝細胞肥大^b • 子宮腺過形成[§]
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

a : 1,000 ppm 投与群では投与 5 週以降

b : 部位について記載なし

表 37 甲状腺の腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	25	50	500	1,000	0	25	50	500	1,000
投与群 (ppm)	0	25	50	500	1,000	0	25	50	500	1,000
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	48
C 細胞腺腫	10	4	0	8	9	7	6	7	5	3
ろ胞細胞腺腫	0 [§]	0	1	5 [*]	8 ^{**}	0	1	1	1	2
C 細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

§ : p<0.01 (Peto 検定)、* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 直接確率検定)

表 38 子宮の腫瘍性病変の発生頻度

投与群	0 ppm	25 ppm	50 ppm	500 ppm	1,000 ppm
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮腺腫	0	0	1	1	2
子宮腺癌	6 [§]	3	3	14 [*]	18 ^{**}

§ : p<0.01 (Peto 検定)、* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 直接確率検定)

(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス [主群 : 一群雌雄各 50 匹、52 週間投与の衛星群 (対照群及び高用量群のみ) : 一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、30、1,250 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による、2 年間発がん性試験が実施された。

表 39 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	1,250 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.7	234	546
	雌	10.9	475	872

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 40 に、卵巣の黄体腫発生頻度は表 41 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、1,250 ppm 以上投与群の雌で黄体腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で腸間膜リンパ節空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄 : 5.7 mg/kg 体重/日、雌 : 10.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5、7~10、13)

(副腎 X 帯空胞化域拡張のメカニズムに関しては [14. (2) ③]、ステロイドホルモンへの影響及び腫瘍発生機序に関しては [14. (3)] 参照)

表 40 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 31 週以降) ・ 摂餌効率低下 ・ 肝絶対及び比重量増加(衛星群のみ) ・ 肝細胞の硝子滴変性及び脂肪化 ・ 肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎絶対及び比重量増加(衛星群のみ) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞壊死 ・ 顎下リンパ節空胞化
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝細胞脂肪化 ・ 腸間膜リンパ節空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 増加 ・ 副腎 X 帯空胞化域の拡張 ・ 腸間膜リンパ節空胞化 ・ 卵巣好酸性黄体化細胞増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 41 卵巣の黄体腫発生頻度

投与群	0 ppm	30 ppm	1,250 ppm	2,500 ppm
検査動物数	47	48	49	47
黄体腫	0 [§]	1	5 [*]	5 [*]

§ : p<0.01 (Peto 検定) 、 * : p<0.05 (Fisher 直接確率検定)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 600 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 42 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.5	21	41
		雌	4.2	26	51
	F ₁ 世代	雄	4.2	26	53
		雌	4.1	25	51

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

試験期間中に対照群を含む各群で死亡又は切迫と殺が散見された。このうち、P 世代における 300 ppm 投与群の雌の死亡 3 例及び切迫と殺 1 例並びに 600 ppm 投与群の雌の切迫と殺 3 例は難産を伴うものであり、本剤投与による著しい母体毒性によるものと考えられた。

本試験において、親動物では 300 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 世代の雌雄で肝細胞肥大等が、児動物では 300 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 50 ppm (P 雄：3.5 mg/kg 体重/日、P 雌：4.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、300 ppm 以上投与群の P 世代の雌で難産

による死亡例等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm (P 雄 : 3.5 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 4.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5、7~10、13)
(難産及び死産誘発機序に関しては [14. (4)] 参照)

表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺絶対及び比重量増加 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (投与 56 日以降) 肝絶対及び比重量増加^b 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
	300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加^b 肝細胞肥大^b 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡/切迫と殺 (難産)^a 甲状腺絶対及び比重量増加 肝細胞肥大^b 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大^b 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加^b 肝細胞肥大^b 甲状腺ろ胞上皮肥大
	50 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	600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 出生時生存率低下[§] 		<ul style="list-style-type: none"> 出生時生存率低下[§] 	
	300 ppm 以上	300 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	
	50 ppm			毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

a : 600 ppm 投与群で切迫と殺 3 例、300 ppm 投与群で死亡 3 例、切迫と殺 1 例

b : 血液生化学的パラメータは測定されていないが、雌では甲状腺への影響も認められたこと及びほかのラットを用いた試験で認められた影響を考慮して、毒性所見と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 28 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の胎児において腎盂拡張の発生頻度が有意に増加した (27.8%) が、用量との関連性が明確でなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で後期吸収胚数増加、低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性が認められる用量で、胎児に四肢骨形成異常及び骨格変異の発生頻度増加が認められた。(参

照 4、5、7～9、13)

表 44 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(妊娠 7 日以降、妊娠 9 日まで体重減少) ・ 摂餌量減少(妊娠 6～11 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 後期吸収胚数増加 ・ 低体重 ・ 四肢骨形成異常(上腕骨、橈骨及び肩甲骨)発生頻度増加 ・ 骨格変異(波状肋骨、第 3 胸骨分節非対称)発生頻度増加 ・ 骨化遅延(第 5 遠位指節骨未骨化、第 3 胸骨分節骨化不全、泉門拡張)
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、2、10、及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

45 mg/kg 体重/日投与群の胎児で、雄胎児の割合が低下した（35.5 %）が、背景データ [39.7%～62.3%（1988-1993 年）、35.3%～56.9%（1995-1997 年）] と同程度であり、偶発的な所見であると考えられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で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 2 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 4、5、7～10、13）

表 45 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
45 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流産(2 例) [§] ・ 全胚吸収(3 例) [§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 着床後死胚率増加 ・ 骨化遅延(第 5 中節骨、中手骨、踵骨、第 1 頸椎、舌骨)
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(妊娠 6～11 日以降) ・ 摂餌量減少(妊娠 6～11 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 0 日から哺育 22 日まで混餌（原体：0、50、300 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照）投与し、児動物には離乳後（哺

育 23 日以降) は基礎飼料を与え、生後 75 日まで観察して、発達神経毒性試験が実施された。

表 46 発達神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間中 (妊娠 0~22 日)	4.4	25.6	40.8

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の母動物及び児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 50 ppm (4.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 4、5、7、9、13)

表 47 発達神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物	
		雄	雌
500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> 切歯の配列異常 紅涙 	
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(妊娠 2 日以降) 摂餌量減少(妊娠 0~6 日) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 膣開口遅延
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

1 3. 遺伝毒性試験

チアクロプリド原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 48 に示されているとおり全て陰性であったことから、チアクロプリドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、13)

表 48 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	416~6,660 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	15.6~500 µg/mL (+/-S9、5 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	75~750 µg/mL (+/-S9、4 時間処理)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	75~500 µg/mL (22 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	60 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与、16、24 及び 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物及び土壌由来の代謝/分解物である M2、M3 及び M30 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 49 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 4、13）

表 49 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M2	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M3		<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156.3~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
M30		<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 甲状腺ホルモンへの影響

① ラット 3 週間投与試験

投与初期におけるラット甲状腺機能に及ぼす影響を検討するため、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹、6 週齢）を用いた混餌（原体：0、25、100、400 及び

1,600 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照) 投与による 3 週間投与試験が実施された。

表 50 ラット 3 週間投与試験の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	9.0	36.9	145
	雌	3.1	12.3	44.6	191

各投与群で認められた影響は表 51 に示されている。

死亡例は認められなかった。

チアクロプリドにより誘起された UDPGT 誘導に伴い、 T_3 及び T_4 が投与 2 日頃から減少し、TSH の増加が投与 14~22 日まで持続した。TBC の僅かな亢進は T_4 の減少傾向に関連していることが考えられた。(参照 4、13)

表 51 各投与群で認められた影響

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 肝腫大 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ T_3 及び T_4 減少 ・ TSH 増加 ・ TBC 亢進 ・ 血漿タンパク増加 ・ UDPGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 肝腫大、肝小葉明瞭化 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ T_3 増加 ・ T_4 減少 ・ TSH 増加 ・ TBC 亢進 ・ 血漿タンパク増加 ・ UDPGT 増加
400 ppm 以下	影響なし	影響なし

② ブタ甲状腺ミクロソーム *in vitro* 試験

ラットを用いた亜急性毒性試験 [10. (1)] から、チアクロプリドによる甲状腺ホルモン量や甲状腺機能への影響を示唆する所見 (肝酵素誘導、Chol 増加等) が認められた。これらの所見は、肝 UDPGT 誘導による二次的影響とともに、本剤が環状構造に部分的にチオウレア骨格 (ラクチム型) を有していることから、甲状腺ペルオキシダーゼ (TPO) への直接的影響によることが考えられたため、ブタ甲状腺可溶化ミクロソームによる *in vitro* 条件下での TPO 触媒反応試験、代謝物による TPO 阻害特性試験が実施された。

チアクロプリドは、TPO 触媒グアヤコール酸化及びヨウ化物からの TPO 触媒化におけるヨウ素体生成を阻害しなかった。また、チアクロプリド加水分解物の TPO 触媒グアヤコール酸化反応はチアクロプリドと同程度であった。このことから、チアクロプリドは酵素を阻害せず、ヨウ素中間体も捕捉しないと考えられ

た。

チアクロプリド 2,000 ppm を 14 日間混餌投与したラット（一群雌雄各 5 匹）血漿中の酢酸エチル抽出物の TPO 触媒ヨウ素体生成反応への影響は、非投与群とほぼ同程度で、チアクロプリドの代謝物に TPO 阻害物質の産生は認められなかった。

チアクロプリドの甲状腺への作用は、甲状腺ホルモン合成に対する直接的な作用ではなく、グルクロン酸抱合の増加に伴うチロキシンの代謝的分解が甲状腺を刺激する機序によるものと考えられた。（参照 4、13）

（2）肝酵素の誘導

① 肝アロマトラーゼ活性の測定

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹、雄：7～8 週齢、雌：11 週齢）にチアクロプリドを 4 週間混餌（原体：0、100 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 52 参照）投与（試験①）又は Wistar ラット（一群雌 10 匹、7～8 週齢）に 4 週間混餌（原体：0、200 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 52 参照）投与（試験②）して、肝及び卵巣組織中のアロマトラーゼ活性測定、血漿中チアクロプリド濃度の測定及び肉眼的病理所見観察が行われた。

表 52 肝アロマトラーゼ活性測定試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	200 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	試験①	雄	/		66.7
		雌			60.4
	試験②	雌	20.4	47.5	/

/：実施せず

試験①においては、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。試験②においては、500 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。肝アロマトラーゼ活性は、雌では 200 ppm 以上投与群、雄では 1,000 ppm 投与群で有意に上昇した。試験①では卵巣アロマトラーゼ活性も測定されたが、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。血漿中チアクロプリド濃度は、飼料中の検体濃度に比例して増加したが、増加の割合は雄よりも雌で高かった。1,000 ppm 投与群の雄では投与 1 日後に平衡状態（40～50 nmol/mL）に達し、雌では投与 7 日後に平衡状態（80～100 nmol/mL）に達した。投与期間中に、酵素誘導によって引き起こされると考えられる血漿中の検体濃度の減少は認められなかった。（参照 4、13）

② 肝ミクロソーム酵素の測定

亜急性毒性試験 [10. (1)、(2)] において、本剤はげっ歯類肝ミクロソーム酵

素を強く誘導し、甲状腺機能に影響することが認められたにもかかわらず、肝アロマトラーゼ活性測定試験 [14. (2)①] において、本剤の血漿中濃度の明らかな減少は認められなかった。このことは、本剤が P450 依存性モノオキシゲナーゼ阻害能を有することも示唆すると考えられたため、ラット及びイヌにおけるチアクロプリドの ECOD 及びテストステロンの水酸化に対する影響について検討された。

チアクロプリドは、ラット及びイヌの単離肝ミクロソームにおいて弱い ECOD 活性阻害を示し、50%阻害率は 100 μ M 以上であった。また、ラットの単離肝ミクロソームにおけるテストステロン水酸化阻害作用は認められなかったが、チアクロプリド 1,000 ppm を前処置（投与期間不明）したラット肝臓においては、テストステロン水酸化に強い亢進が認められた。（参照 4、13）

③ アロマトラーゼ誘導のメカニズム試験

B6C3F₁ マウス（一群雌 30 匹）にチアクロプリドを 4 又は 13 週間混餌（原体：0、10、30、250 及び 2,500 ppm、平均検体摂取量は表 53 参照）投与し、亜急性毒性試験 [10. (2)] の雌で認められた副腎 X 帯空胞化域の拡張が中枢神経を介したニコチン様作用によるものであるか否かの確認及びホルモンへの影響について検討された。2,500 ppm 投与群では、チアクロプリド混餌投与群のほか、チアクロプリド混餌投与と併せてニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬であるメカミラミン 0.005% を飲水投与する群（併用投与群）が設定された。

表 53 アロマトラーゼ誘導試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	250 ppm	2,500 ppm	2,500 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	6	18	139	1,100	1,240

^a：メカミラミン 0.005% 飲水を併用投与

各投与群で認められた影響並びに 90 日間投与後のホルモン及びアロマトラーゼ測定結果は表 54 に示されている。

メカミラミンの併用投与は、チアクロプリド投与によるエストラジオール/プロゲステロン比の変動、X 帯空胞化域の拡張等を抑制しなかったことから、本剤の肝アロマトラーゼ誘導の作用機序は、中枢神経を介したニコチン様作用によるものではないことが示唆された。（参照 4、13）

表 54 各投与群で認められた影響並びにホルモン及びアロマターゼ測定結果

投与群	4 週間投与	13 週間投与
2,500 ppm (メカミラミン 併用投与)	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質 X 帯空胞化域拡張[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・プロゲステロン濃度上昇[§] ・エストラジオール/プロゲステロン比低下[§] ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質 X 帯空胞化域拡張[§] ・副腎皮質 X 帯肥大[§]
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・反応性の減少[§] ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・反応性の減少[§] ・プロゲステロン濃度上昇[§] ・エストラジオール/プロゲステロン比低下[§] ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎皮質 X 帯空胞化域拡張[§] ・副腎皮質 X 帯肥大[§]
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎皮質 X 帯空胞化域拡張 (軽微又は軽度)[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動性の増加[§] ・エストラジオール濃度低下[§] ・アロマターゼ活性の誘導 ・副腎皮質 X 帯空胞化域拡張の 程度増強[§]
30 ppm 以下	影響なし	影響なし

[§]: 統計学的検定が実施されたかどうかは不明であるが、検体投与の影響と判断した。

(3) ステロイドホルモン分泌への影響

① ヒト副腎由来培養細胞 (*in vitro*)

チアクロプリド投与によりラットに子宮腺癌が発生していることから、ヒト副腎癌由来培養細胞 (H295R) にチアクロプリドを 0、50、100、500 及び 1,000 μM の用量で 24 又は 48 時間処理して、ステロイドホルモン (プロゲステロン、テストステロン及びエストラジオール) の分泌に及ぼす影響について検討された。

テストステロンの分泌量は、24 及び 48 時間処理後にチアクロプリドの用量に関連して抑制された。プロゲステロンの分泌量は、24 時間処理後では有意に増加したが、48 時間処理では明確な影響は認められなかった。エストラジオールの分泌量には明確な影響が認められなかった。

これらの結果から、チアクロプリドは H295R 細胞におけるステロイドホルモンの分泌に影響を及ぼすことが示唆された。(参照 4、13)

② ラット卵胞 (*in vitro*)

ラット子宮腺癌の発生におけるチアクロプリドの作用機序が、ステロイドホルモン生合成に関与する卵巣を標的臓器とした直接効果によるかどうかを確認するため、Wistar ラット (雌、7 週齢) から得られた卵胞にチアクロプリドを 0、50、100 及び 500 μM の用量で 24 又は 48 時間処理して、ステロイドホルモン (プロゲステロン及びエストラジオール) の分泌に及ぼす影響について検討された。

24 又は 48 時間処理により、プロゲステロン及びエストラジオール濃度の増加が認められたことから、チアクロプリドが卵巣(卵胞)を標的臓器として作用し、ステロイドホルモンの分泌に影響することが示唆された。(参照 4、13)

③ ラット子宮肥大試験

Wistar ラット(一群雌 7 匹、19 日齢)にチアクロプリドを 3 日間皮下(原体: 0 又は 70 mg/kg 体重/日)投与して、子宮肥大試験が実施された。

ホルモン濃度、臓器重量、子宮病理組織学的所見、有糸分裂指数、細胞増殖指数、上皮細胞の高さ及び内膜の厚さに、検体投与に関連した影響は認められなかった。

チアクロプリドは子宮肥大反応を誘発せず、エストロゲン作用を有さないことが示唆された。(参照 4、13)

④ ラット 4 日間投与後のステロイドホルモン濃度及びステロイドホルモン調節関与遺伝子

Wistar ラット(一群雌 15 匹、11 週齢)にチアクロプリドを 4 日間強制経口(原体: 0 又は 60 mg/kg 体重/日)投与し、最終投与 24 時間後に、血漿中ステロイドホルモン濃度の測定並びに肝臓、卵巣及び副腎試料の全 RNA の定量的 PCR 解析が行われ、ラット子宮腺癌発生の機序検討試験が実施された。

血漿中のプロゲステロン濃度は有意に増加し、エストラジオール及び FSH も僅かに増加した。

PCR 解析の結果、卵巣、肝臓及び副腎ともに、ステロイドホルモン調節に関与する遺伝子の発現が増加する傾向があった。卵巣ではほとんどの遺伝子の発現増加が認められ、STAR 及び HSD3B1 が統計学的に有意に増加した。肝臓では STAR 及び HSD17B3 の発現が統計学的に有意に増加し、CYP17A1 の発現も統計学的に有意ではなかったが増加した。副腎では、CYP11A1 及び HSD3B1 の発現が有意に増加した。

チアクロプリドは、血漿中のステロイドホルモン濃度の変化並びに卵巣、副腎及び肝臓におけるステロイドホルモン調節に関与する遺伝子発現の増加に影響を及ぼすと考えられた。(参照 4、13)

⑤ ラット単回投与後のステロイドホルモン濃度及びステロイドホルモン調節関与遺伝子

Wistar ラット(一群雌 15 匹、11 週齢)にチアクロプリドを単回強制経口(原体: 0 又は 60 mg/kg 体重/日)投与し、投与 2、8 及び 24 時間後に血漿中ステロイドホルモン濃度の測定並びに投与 24 時間後に肝臓、卵巣及び副腎試料の全 RNA の定量的 PCR 解析を行い、ラット子宮癌発生の機序検討試験が実施された。

血漿中のプロゲステロン濃度が投与 8 及び 24 時間後に有意に増加した。

PCR 解析の結果、卵巣において、ステロイドホルモン調節に関与する遺伝子である HSD3B1、HSD17B3 及び INSL3 の発現の増加傾向が認められ、肝臓において、代謝に関与する遺伝子である CYP1A1 及び CYP3A23/3A1 並びにステロイドホルモン調節に関与する遺伝子である CYP17A1 及び HSD17B3 の発現が有意に増加した。

チアクロプリドは、血漿中のステロイドホルモン濃度の変化並びに卵巣及び肝臓におけるステロイドホルモン調節に関与する遺伝子発現の増加に影響すると考えられた。(参照 4、13)

⑥ 若齢ラット 28 日間混餌投与後のステロイドホルモン濃度及びステロイドホルモン調節関与遺伝子

Wistar ラット（一群雌 15 匹、7 週齢）に 28 日間混餌（原体：0、100、1,000 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 55 参照）投与し、ステロイドホルモン合成に関する様々なパラメータへの影響について検討された。

表 55 若齢ラット 28 日間混餌投与試験の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	1,000 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	8.0	75.2	108

各投与群で認められた影響は表 56、若齢ラットにおける血漿中ホルモン濃度は表 57 に示されている。

死亡例は認められなかった。

チアクロプリドの投与により、肝薬物代謝酵素活性の上昇及びこれらに対応する遺伝子の発現増加が認められた。血漿中のホルモン濃度については、エストラジオールが有意に増加したほか、有意差はなかったがプロゲステロン及び FSH も増加し、これらホルモン濃度に関連する卵巣及び肝臓におけるステロイドホルモンの調節に関与する様々な遺伝子発現の変化が認められた。

チアクロプリドは、血漿中のステロイドホルモン濃度の変化並びに卵巣及び肝臓におけるステロイドホルモン調節に関与する遺伝子発現の増加に影響を及ぼすと考えられた。(参照 4、13)

表 56 若齢ラット 28 日間混餌投与試験で認められた影響

投与群	一般毒性	血漿中ホルモン濃度	肝ミクロソーム酵素	ステロイドホルモン調節関与遺伝子発現
1,600 ppm	・削瘦 ・脱毛	・FSH 増加 [§]		・卵巣 CYP17A1 増加 (発情後期/発情間期)
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大、肝暗色化	・エストラジオール増加	・総 P450 量増加 ^{§§} ・PROD、BROD 活性上昇 ・アロマターゼ酵素活性上昇	・卵巣 AKR1C18 増加 (発情後期/発情間期) ・肝 CYP17A1 ^{§§§} 、SRD5A1 減少 ・肝 POR、CYP3A23/3A1、AKR1D1 増加
100 ppm 以上	100 ppm 所見なし	・プロゲステロン増加 [§]	100 ppm 所見なし	・肝 CYP2B2 増加

§ : 統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

§§ : 統計検定は実施されていない。

§§§ : 1,600 ppm 投与群では変化なし。

表 57 若齢ラットにおける血漿中ホルモン濃度

投与群	プロゲステロン (ng/mL)	テストステロン (ng/mL)	エストラジオール (pg/mL)	FSH (ng/mL)
0 ppm (対照)	24.8±11.3	0.07±0.01	11.9±3.5	4.0±2.3
100 ppm	31.3±12.1 (126)	0.10±0.06 (143)	12.3±6.4 (103)	4.9±1.7 (123)
1,000 ppm	34.8±14.1 (140)	0.16±0.07 (229)	19.6±5.7** (165)	4.3±2.3 (108)
1,600 ppm	33.3±11.1 (134)	0.11±0.07 (157)	19.0±3.8** (160)	6.4±3.1 (160)

注) 数値は平均値±標準偏差、()内の数値は対照値に対する%を示す。

** : p<0.01 (Bartlett Test/Anova Test/Dunnett Test)

⑦ 加齢ラット 28 日間混餌投与によるステロイドホルモン濃度

Wistar ラット(一群雌 25 匹、72 週齢)に 28 日間混餌(原体:0 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量: 31.5 mg/kg 体重/日)投与し、血漿中ホルモン濃度測定並びに子宮及び膣の病理組織学的検査を行い、加齢ラットの血漿中ステロイドホルモン濃度及び発情周期に及ぼす影響について検討された。

加齢ラットにおける血漿中ホルモン濃度は表 58 に示されている。

投与群においては、糞量の減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

エストラジオール濃度は反復性偽妊娠期から不明瞭期までにおいて有意に増加し、子宮及び膣の組織所見では、反復性偽妊娠の減少、不明瞭期の増加及び膣上皮粘液化の減少が認められた。(参照 4、13)

表 58 加齢ラットにおける血漿中ホルモン濃度

発情周期の段階	投与群	プロゲステロン (ng/mL)	エストラジオール (pg/mL)
全段階	0 ppm (対照)	28.7±35.4	8.4±2.6
	1,000 ppm	30.4±41.7 (106)	9.5±3.2 (113)
連続発情期	0 ppm (対照)	5.57±2.38	11.0±1.82
	1,000 ppm	8.29±8.01 (149)	10.6±3.89 (96.4)
反復性偽妊娠期 ～ 不明瞭期	0 ppm (対照)	44.4±38.6	7.03±1.57
	1,000 ppm	31.8±38.7 (72)	8.36±2.06* (119)

注) 数値は平均値±標準偏差、()内の数値は対照値に対する%を示す。

* : p<0.05 (one-sided t-test)

(4) 難産及び死産への影響

2 世代繁殖試験 [12. (1)] において難産及び死産の増加が認められたことから、チアクロプリドの投与の用量、時期、ホルモン濃度等との関連及びメカニズムを検討するため、ラットを用いた種々の試験が実施された。

① 1 世代繁殖試験

2 世代繁殖試験で認められた所見の再現性を確認するため、SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹、投与開始時 7 週齢）を用いた混餌（原体：0、25、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

表 59 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2	69
		雌	2	75

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

1,000 ppm 投与群で雌 6 例が死亡又は切迫と殺された。このうち 1 例は交配前（投与 40 日）に死亡し、1 例は投与 134 日に切迫と殺された。残りの 4 例は妊娠 22～24 日に死亡し、うち 2 例は分娩開始時に、残り 2 例は分娩開始後 24 時間以内に死亡した。

2 世代繁殖試験 [12. (1)] においては 300 ppm 投与群の親動物で難産が、児動

物で体重増加抑制が認められたが、本試験においては 300 ppm 投与群でこれらの所見は認められなかった。（参照 4、13）

表 60 1 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁	
		雄	雌
親動物	1,000 ppm	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・蒼白、呼吸困難、体温下降 ・死亡(雌 6 例) ・体重増加抑制 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加
	300 ppm 以下		毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・出生時生存率低下[§] ・4 日生存率低下 ・体重増加抑制 ・衰弱 	
	300 ppm 以下	毒性所見なし	

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

② 妊娠 18～20 日投与の難産誘発性検討試験①

SD ラット（投与群：一群雌 36 匹、対照群：雌 10 匹）の妊娠 18～20 日に、チアクロプリドを 100 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与し、妊娠末期の検体投与による難産の誘発性について検討された。チアクロプリドは妊娠 18 及び 19 日に 100 mg/kg 体重/日の用量で投与されたが、著明な毒性が認められたため、妊娠 20 日には 50 mg/kg 体重/日で投与された。また、雌 23 匹を妊娠 8～21 日までの期間、夜間の 14 時間照明サイクル（逆転した照明サイクル）で維持し、妊娠 22 日に通常の 12 時間照明サイクルに戻して、分娩が照明サイクルの交替によって同調化されるか否かについて検討された。

投与群では、妊娠 22 日に 2 例が死亡した。このうち 1 例は分娩完了後に、残りの 1 例では分娩が認められずに死亡した。また、妊娠 21 及び 22 日の分娩時に 2 例が切迫と殺された。うち 1 例では 22 時間の分娩が続いていたため難産と判断された。

投与群で、鼻の汚染、排糞の消失、排糞の減少、活動性の低下、振戦、呼吸困難、体温下降及び体重増加抑制が認められた。

正常及び逆転した照明サイクルで維持した動物間で分娩時間に差は認められず、照明サイクルの交替による分娩の同調化は認められなかった。

本試験の用量では母体毒性が強く、難産誘発性については評価できなかった。（参照 4、13）

③ 妊娠 18～21 日投与の難産誘発性検討試験②

難産誘発性検討試験① [14. (4)②] において、100 mg/kg 体重/日の投与で著しく強い母体毒性が発現し、難産誘発性について評価できなかったことから、SD ラット（投与群：一群雌 9～29 匹、対照群：雌 27 匹）の妊娠 18～21 日に、チアクロプリドを 0、17.5、35 及び 60 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与して、難産誘発性について検討された。

各投与群に認められた毒性所見は表 61 に示されている。

妊娠末期短期間の母動物に毒性症状を示す用量の投与により、母体への毒性によるものと考えられる死産が認められたが、難産は認められなかった。（参照 4、13）

表 61 難産誘発性検討試験②において認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
60 mg/kg 体重/日		・鼻部排泄物
35 mg/kg 体重/日以上	・死亡率増加 ^a (妊娠 20～24 日) ・自発運動低下、着色鼻汁、透明膿排泄物 ・体重減少 ・死産増加	・出生時生存率低下 ・流涎
17.5 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 18～19 日以降)及び摂餌量減少	17.5 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

^a: 60 mg/kg 体重/日投与群で 8/25 例、35 mg/kg 体重/日投与群で 7/29 例死亡

④ ラットの分娩阻害のメカニズム検討試験

SD ラット（一群雄 30 匹、雌 155 匹、投与開始時 7 週齢）に交配 10 週間前からチアクロプリドを混餌（原体:0 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量;雄:62 mg/kg 体重/日、雌:73 mg/kg 体重/日）投与して、妊娠期間中の子宮及び子宮頸部の機能的、器質的及び形態学的変化並びに子宮の α アドレナリン作動性レセプターに対する影響について検討された。

投与群の雌において 4 例の死亡が認められ、うち 1 例は妊娠 22 日の分娩の途中に、2 例は妊娠 15 及び 18 日に、1 例は非妊娠で投与 92 日に死亡した。また、体重増加抑制及び腹当たりの胎児数減少が認められた。

子宮頸部のコラーゲン濃度、子宮頸部の伸展性、子宮頸部の湿重量、乾燥重量及び水分量、子宮収縮又は子宮収縮抑制 (*in vitro*)、子宮内圧、活動電位、 α_1 アドレナリン作動性レセプター濃度並びに子宮の組織学的形態において、検体投与の影響は認められなかった。（参照 4、13）

⑤ 妊娠及び非妊娠ラットにおける薬物動態

1 世代繁殖試験 [14. (4)①] において、母動物に死亡例が認められ、妊娠に伴うチアクロプリドの毒性の増強が示唆されたため、SD ラット（一群雌 5～12 匹、

11 週齢)に交配から妊娠期間の 39 日間チアクロプリドを混餌(原体:0 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は不明) 投与して、妊娠ラット及び非妊娠ラットにおけるチアクロプリドの血漿中濃度が比較された。

結果は表 62 に示されている。

妊娠ラットでは非妊娠ラットに比べてチアクロプリドの血漿中濃度が高い状態で推移し、検体投与による毒性が増強すると推察された。(参照 4、13)

表 62 チアクロプリドの血漿中濃度 (nmol/mL)

妊娠日齢	非妊娠ラット	妊娠ラット
0 ^a	63.2±15.6	57.3±10.3
7	61.8±11.9	83.6±16.4**
14	58.8±13.5	71.1±7.1*
21	56.6±7.5	85.7±9.0**

^a : 交配前 (雄と同居前) に採血

* : p<0.05、 ** : p<0.01 (Student t-Test)

⑥ 交配前期間～分娩後期間投与によるホルモンバランスの変化

SD ラット (投与群 : 雌 59 匹、対照群 : 雌 58 匹) に、交配前から分娩 2 日後までの 14 週間、チアクロプリドを混餌 (原体 : 0 及び 800 ppm、平均検体摂取量 ; 雄 : 54.0 mg/kg 体重/日、雌 : 61.0 mg/kg 体重/日) 投与し、交配前 (投与 9 週)、妊娠 18 又は 21 日及び分娩 2 日後の 3 時点におけるホルモン濃度測定及び病理組織学的評価が行われた。

血中ホルモン濃度は表 63 に示されている。

分娩時に 2 例が切迫と殺された。1 例は出産の兆候が認められてから 24 時間分娩が開始せず、残りの 1 例では分娩が中断し、胎内に残った産児 4 匹のうち 2 匹が死亡していた。

投与群では、体重増加抑制並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。検体投与に関連した病理組織学的変化は観察されなかった。ホルモン濃度に関しては、投与群でエストラジオール、プロゲステロン、コルチコステロン及び黄体形成ホルモンの増加が認められた。

ラットにおいては、プロゲステロンが分娩前に高値を示し、分娩時に急激に減少する一方、エストラジオールは分娩時に急激な増加を示すという報告⁷がある。本剤投与による顕著な母毒性に加えて、ホルモンの不均衡が急激なホルモン濃度変化を阻害して分娩時の異常に関与した可能性は否定できないが、本剤が性周期、交配、妊娠及び着床に影響を及ぼさず、妊娠は末期まで維持できていることから、

⁷ Lye S. J., Nicholson B. J., Mascarenhas M., MacKenzie L. and Petrocelli T. (1993): Increased expression of connexin-43 in the rat myometrium during labor is associated with an increase in the plasma estrogen: progesterone ratio. *Endocrinology*, Vol. 132, No. 6, 2380-2386

その可能性は少ないものと考えられた。(参照 4、13)

表 63 血中ホルモン濃度

検査時期 投与群 (ppm)	交配前		妊娠 18 日		分娩 2 日後	
	0	800	0	800	0	800
プロゲステロン (ng/mL)	20.5±2.1	23.7±2.8	72.7±4.1	88.7±10.3	16.8±1.7	24.2±1.6*
エストラジオール (pg/mL)	34.4±4.1	48.1±3.5*	31.3±6.3	39.6±5.0	19.4±2.0	48.7±7.5*
コルチコステロン (ng/mL)	317±38	478±22*	225±29	397±54*	265±23	392±24*
黄体形成ホルモン (ng/mL)	0.68±0.11	1.05±0.10*	0.46±0.12	0.87±0.19	0.27±0.04	0.52±0.10*

注) 数値は平均値±標準偏差を示す。

* : p<0.05 (Student's t-test)

⑦ ホルモンバランスの変化についての追加試験

チアクロプリドの投与による分娩異常にホルモンバランスの変化が関与している可能性が否定できない [14. (4)⑥] ことから、本剤の投与による出産開始と分娩時間への影響及び出産前日～翌日のホルモン変化について調べるために追加試験が実施された。

SD ラット (一群雄 25 匹、雌 43 匹、投与開始時 7 週齢) に、交配 10 週前から分娩 2 日後まで、チアクロプリドを混餌 (原体 : 0 及び 800 ppm、平均検体摂取量 ; 雄 : 50.5 mg/kg 体重/日、雌 : 60.9 mg/kg 体重/日) 投与して、分娩時間とホルモン濃度との関係について検討された。

血中ホルモン濃度は表 64 に示されている。

難産は投与群の雌 3 例に認められた。1 例は妊娠 23 日の分娩中に子宮脱及び全身状態悪化により切迫と殺され、もう 1 例は妊娠 24 日に分娩完了前に死亡した。残りの 1 例は第 1 児娩出から分娩終了まで 210 分かかり、出産後、立毛、全身蒼白並びに肛門性器部及び腹部の汚れが認められた。

投与群の雌の妊娠 20 日におけるプロゲステロン濃度は対照群より高かった (20%増加) が、妊娠 21 日以降は対照群とほぼ同等であった。エストラジオール濃度は、対照群では妊娠 20 日から出産終了まで減少したが、投与群では妊娠 20～21 日にかけて上昇し、妊娠 21 日にはエストラジオール濃度は対照群より高くなり、その後低下したが、妊娠 22 日でも対照群より 31%高かった。一方、分娩中に切迫と殺された 1 例では、と殺時のプロゲステロン濃度が対照群の平均の 455%、エストラジオール濃度が検出限界以下であり、ホルモン変化と難産の因果関係が疑われたが、分娩完了前に死亡した動物ではホルモン状態を調べることはできず、1 例の難産動物では妊娠 20 日及び出産後においてもホルモン濃度は正常の範囲内であった。

難産が観察されなかった動物では、出産開始時期及び分娩時間に検体投与の影響は認められなかった。（参照 4、13）

表 64 血中ホルモン濃度

検査時期 投与群 (ppm)	妊娠 20 日		妊娠 21 日		妊娠 22 日		最終と殺時	
	0	800	0	800	0	800	0	800
プロゲステロン (ng/mL)	90.2± 17.3	108± 16	26.7± 4.1	26.3± 13.8	15.7± 6.5	14.3± 3.1	15.8± 2.8	17.0± 6.3
エストラジオール (pg/mL)	27.0± 8.1	20.2± 3.2	21.0± 6.0	39.5± 12.4*	22.0± 5.1	28.8± 14.7	16.0± 0.0	17.4± 2.2
E/P 比 ^a (×10 ³)	0.31± 0.11	0.19± 0.02**	0.78± 0.15	1.88± 0.97	1.54± 0.62	1.93± 0.70	1.05± 0.21	1.19± 0.60

^a : エストラジオール対プロゲステロン比

* : p<0.05、** : p<0.01 (one-sided t-test)

一連の試験における難産の発生について、投与によるホルモン異常及び全身毒性並びに検査に伴うストレスの影響は否定できないものの、メカニズムについては明らかにならなかった。

(5) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は 0、5.78、25.7 及び 80.7 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群として、シクロホスファミド投与群 (3.5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与) が設けられた。と殺 4 日前 (投与開始 26 日後) にヒツジ赤血球 (SRBC) を静脈内投与し、と殺時 (投与開始 30 日後) に採血を行って血清中の SRBC 特異的 IgM 抗体が定量された。

検体投与群において SRBC 特異的 IgM 抗体濃度に影響は認められず、胸腺に対する影響も認められなかった。1,000 ppm 投与群で体重増加抑制 (投与 9 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 8 日以降) 並びに脾絶対及び比重量増加が認められたが、脾臓に肉眼的変化は認められなかった。

本試験条件下では免疫毒性は認められなかった。（参照 12、13）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チアクロプリド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したチアクロプリドを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたチアクロプリドの体内吸収率は、投与後 48 時間で少なくとも 60.4%と算出された。組織中放射能濃度は、消化管のほかは肝臓、腎臓及び膵組織で比較的高かったが、投与 48 時間後には急速に減衰した。排泄は速やかで、投与後 48 時間における尿中排泄率は 53.0%**TAR**～82.9%**TAR**、糞中排泄率は 9.12%**TAR**～39.1%**TAR** であり、主に尿中に排泄された。チアクロプリドはラット体内で速やかに代謝され、代謝物として M1、M3、M6、M7、M8、M9、M10、M11、M12、M13、M14、M15、M16、M17、M18、M19、M20、M21、M22、M23、M24、M25、M26 及び M27 が認められた。また、畜産動物（ヤギ及びニワトリ）においてもチアクロプリドの排泄は速やかであり、10%**TRR** を超える代謝物として、ヤギの腎臓で M8 及び M12、ニワトリの筋肉で M11 が認められた。

¹⁴C で標識したチアクロプリドを用いた植物体内運命試験の結果、トマト、りんご及び小麦における残留放射能の主要成分は未変化のチアクロプリドであり、水稻の青刈り試料及び玄米で代謝物 M2 が、わたの種子で代謝物 M3 及びその抱合体が 10%**TRR** を超えて認められた。

チアクロプリド並びに代謝物 M2、M3 及び M30 を分析対象化合物として作物残留試験が実施され、チアクロプリドの最大残留値は茶（荒茶）の 19.3 mg/kg、代謝物 M2 では茶（浸出液）の 0.10 mg/kg、代謝物 M3 では茶（荒茶）の 22.0 mg/kg、代謝物 M30 では水稻（稲わら）の 0.05 mg/kg であった。代謝物 M30 は、可食部において定量限界未満であった。チアクロプリド及び 6-クロロピリジン部分を含む全残留物（チアクロプリドを含む。）を分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛）の結果、チアクロプリド及び 6-クロロピリジン部分を含む全残留物（チアクロプリドを含む。）は、乳汁中に最大 0.171 及び 0.234 µg/g、臓器及び組織では肝臓中に最大 1.1 及び 1.2 µg/g 認められた。

各種毒性試験結果から、チアクロプリド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）及び副腎（X 帯空胞化域拡張：マウス）に認められた。発達神経毒性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌ラットで子宮腺癌、雌マウスで卵巣黄体腫の発生頻度増加が認められた。機序検討試験の結果から、子宮腺癌の発現には、本剤のアロマターゼ活性誘導作用によるエストロゲンの増加が関連している可能性が示唆された。また、卵巣黄体腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生機序については明らかにならなかったが、いずれも腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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。

繁殖試験において、ラットで死産及び難産が散見された。

発生毒性試験において、母体毒性がみられる用量でラット胎児に骨格異常及び変

異の発現頻度増加が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、可食部において10%TRRを超える代謝物として、植物ではM2、M3及びM3の抱合体、畜産動物ではM8、M11及びM12が認められた。代謝物M3、M8、M11及びM12はラットにおいても検出されており、代謝物M2はラットにおいて検出されていないが、急性毒性は弱く(LD₅₀>2,000 mg/kg 体重超)、復帰突然変異試験は陰性であったことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をチアクロプリド(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量等は表65に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表66に示されている。

マウスを用いた90日間亜急性毒性試験において雌の無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で長期間検討された2年間発がん性試験において無毒性量が得られている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、チアクロプリドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の総合評価による無毒性量3.1 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.031 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.031 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.1 mg/kg 体重
(安全係数)	100

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

<参考>

JMPR (2006 年)

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.1 mg/kg 体重
(安全係数)	100

EC (2004 年)

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.23 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	3.1 mg/kg 体重
(安全係数)	100

米国 (2013 年)

cRfD	0.012 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.044 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 0 日から哺育 22 日
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.4 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

豪州 (2008 年)

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無影響量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無影響量)	3.1 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参照 5、7、8、10、14)

表 65 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	EC	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、25、100、400、 1,600 ppm	28.6	7.3(雄)	雄：7.3 雌：7.6	雄：7.3 雌：7.5	雄：7.3 雌：7.6	雄：7.3 雌：7.6
		雄：0、1.9、7.3、 28.6、123 雌：0、2.0、7.6、 35.6、161	体重増加抑制、 血漿中 Chol 及び タンパク増加)、 甲状腺重量増加	肝臓(酵素誘導及 び病理組織学的変 化)、甲状腺(ホルモ ンへの影響及び病 理組織学的変化)	体重増加抑制	臨床生化学検査 値、肝酵素活性 及び病理組織学 的变化	雄：TP 増加等 雌：Chol 増加	雌雄：肝の組織学 的变化等
ラット	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、50、400、1,600 ppm	一般毒性 雄：2.9 雌：3.4	/	雄：24.2 雌：27.9	雄：24.2 雌：27.9	雄：24.2 雌：27.9	雄：2.94 雌：3.41
		雄：0、2.94、24.2、 101 雌：0、3.41、27.9、 115	雌雄：摂餌量減少 神経毒性 雄：101 雌：115 雌雄：毒性所見な し		雌雄：体重増加 抑制、摂餌量減少 雄：後肢握力低下	雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少 (亜急性神経毒性 は認められない)	雌雄：体重増加 抑制等 (亜急性神経毒性 は認められない)	雌雄：摂餌量減少 (亜急性神経毒性 は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EC	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、50、500、 1,000 ppm	一般毒性：1.2	1.23	雄：1.2 雌：1.6	1.2	雄：1.2 雌：1.6	雄：1.2 雌：1.6
		雄：0、1.2、2.5、 25.2、51.7 雌：0、1.6、3.3、 33.5、69.1	雄：肝毒性(好酸性・明細胞性混合型変異肝細胞巢)、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 発がん性：2.5 (雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌：子宮腺癌発生頻度増加)	肝臓(酵素誘導及び病理組織学的変化)、甲状腺(ホルモンへの影響及び病理組織学的変化)、神経系(変性) (雄：甲状腺腺腫、雌：子宮腺癌)	雄：肝毒性(肝細胞肥大、細胞質変化、酵素活性亢進)、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 雌：眼毒性(網膜萎縮) (雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌：子宮腫瘍(腺癌)発生頻度増加)	肝酵素誘導、肝、甲状腺及び眼の病理組織学的変化 (雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌：子宮腺癌発生頻度増加)	雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等 雌：網膜萎縮 (雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌：子宮腺癌発生頻度増加)	雌雄：肝 ECOD 増加等 甲状腺ろ胞細胞腺腫(雄)、子宮腺癌(雌)発生頻度増加)
	2世代 繁殖試験	0、50、300、600 ppm	親動物：3.5 児動物：3.5 繁殖能：43.9	2.7	親動物：3.5 繁殖能：4.2 児動物：4.2	親動物及び繁殖能 雄：3.5 雌：4.2	親動物(雌雄)、児動物及び繁殖能 P 雄：3.5 P 雌：4.2 F ₁ 雄：4.2 F ₁ 雌：4.1	雄親動物：3.5 雌親動物：4.2 児動物：4.2 繁殖性：4.2
		P 雄：0、3.5、21、 41 P 雌：0、4.2、26、 51 F ₁ 雄：0、4.2、26、 53 F ₁ 雌：0、4.1、25、 51	親動物：甲状腺への影響(重量増加、ろ胞上皮細胞肥大) 児動物：体重増加抑制 繁殖能：難産	難産、母体毒性がみられる用量で児動物の体重増加抑制及び生存率低下	親動物：肝及び甲状腺重量増加、肝細胞肥大、肝細胞壊死、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大繁殖能：難産 児動物：体重増加抑制	難産、肝及び甲状腺の重量増加及び病理組織学的変化 親動物(雌雄)：肝細胞肥大等 児動物：体重増加抑制 繁殖能：難産による死亡例等	雌雄親動物：肝臓及び甲状腺の重量増加及び組織学的変化等 児動物、：体重増加抑制 繁殖性：難産	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EC	米国	豪州 ²⁾			
	発生毒性 試験	0、2、10、50	母体毒性：10 発生毒性：10 母体毒性：体重増加抑制、摂餌量減少 発生毒性：吸収胚数増加、胎児低体重、骨格変異発生頻度増加	/	母体毒性：10 発生毒性：10 母体毒性：体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、尿量増加、摂水量減少 発生毒性：吸収胚数増加、骨化遅延、骨格変異及び奇形、胎児低体重	母動物：10 発生毒性：10 母動物：体重増加抑制、着床後吸収胚数増加 発生毒性：低体重、骨格への影響	母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：後期吸収胚数増加、低体重等 (胎児骨格異常及び変異の発生頻度増加)	母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等	
	発達神経 毒性試験	0、50、300、500 ppm ----- 0、4.4、25.6、40.8	母動物：4.4 児動物：4.4 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 児動物：体重増加抑制、性成熟遅延 (発達神経毒性は認められない)	/	母動物：4.4 児動物：4.4 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 児動物：体重増加抑制(雌雄)、性成熟遅延(雄)、受動回避能変化	/	母動物：4.4 児動物：4.4 母動物、児動物：体重増加抑制等 (発達神経毒性は認められない)	母動物：4.4 児動物：4.4 母動物、児動物：体重増加抑制等 (発達神経毒性は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EC	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、1,250、 6,250 ppm	19.9	/	雄：102.6 雌：27.3	(LOEL：27.2)	雄：103 雌：-	雄：19.9 雌：-
		雄：0、19.9、103、 542、2,820 雌：0、27.2、139、 704、3,350	雌：副腎 X 帯空胞 化		雄：肝への影響 雌：副腎 X 帯変化	雌：副腎 X 帯空胞 化	雄：Ht 及び MCV 低下 雌：副腎 X 帯空胞 化域拡張	雄：肝薬物代謝酵 素誘導 雌：副腎 X 帯空胞 化域拡張
マウス	2年間 発がん性 試験	0、30、1,250、 2,500 ppm	雄：5.7 雌：10.9	(卵巣黄体腫)	雄：5.7 雌：10.9	雄：5.7 雌：10.9	雄：5.7 雌：10.9	雄：5.7 雌：10.9
		雄：0、5.7、234、 546 雌：0、10.9、475、 872	雌雄：肝重量増加、 肝細胞の肥大、肝 脂肪化及び変性、 リンパ節空胞化 雌：副腎 X 帯空胞 化 (卵巣黄体腫発生 頻度増加)		雌雄：肝毒性、リ ンパ節の病理組 織学的変化 雌：副腎 X 帯空胞 化 (卵巣黄体腫発生 頻度増加)	白血球数増加、肝 重量増加、肝病理 組織学的変化	雌雄：腸間膜リン パ節空胞化等	雌雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 (卵巣黄体腫発生 頻度増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、10、45	母体毒性：2 発生毒性：2	母体毒性：2 発生毒性：10	母体毒性：2 発生毒性：2	母動物：2 胎児：2	母動物：2 胎児：2	母動物：2 胎児：2
			母体毒性：体重増 加抑制、摂餌量減 少 発生毒性：胎児低 体重 (催奇形性は認め られない)	母体毒性がみら れる用量で胎児 低体重、吸収率増 加及び骨格への 影響増加	母体毒性：体重増 加抑制、摂餌量減 少、糞量減少 発生毒性：胎児低 体重 (催奇形性は認め られない)	母動物：体重増加 抑 制、摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認め られない)	母動物：体重増加 抑 制等 胎児：低体重 (催奇形性は認め られない)	母動物：体重増加 抑 制、摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EC	米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会 農薬専門調査会	
イヌ	15週間 亜急性 毒性試験	0、250、1,000、 2,000 ppm	8.5	T ₄ 低下、肝への影 響(重量増加、酵 素誘導)、前立腺へ の影響(重量増 加、腺上皮肥大)	雄：8.5 雌：8.9	8.9	雄：8.5 雌：65.3	雄：8.5 雌：8.9
		雄：0、8.5、34.9、 68.0 雌：0、8.9、34.7、 65.3						
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、40、100、250、 1,000 ppm	8.3	T ₄ 低下、肝への影 響(肝細胞の細胞 質変化)、前立腺へ の影響(重量増加 及び肥大)	雄：34.4 雌：33.8	雄：8.9 雌：8.3	雄：34.4 雌：33.8	雄：8.8 雌：8.3
		雄：0、1.42、3.60、 8.88、34.4 雌：0、1.39、3.27、 8.30、33.8						
ADI(cRfD)			NOAEL：1.2 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.23 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.2 UF ³⁾ ：100 cRfD：0.012	NOEL：1.2 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.2 SF：100 ADI：0.012	NOAEL：1.2 SF：100 ADI：0.012
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併 合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 /：試験記載なし

¹⁾ 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾ 豪州では全て NOEL が示されている。

表 66 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：62.5、300、 700、1,000 雌：62.5、100、 300、500	雌雄：62.5 雌雄：反応性低下、振戦等
	急性神経毒性試験 ①	0、22、53、109	雌雄：－ 雄：眼瞼下垂 雌：移動運動能低下
	急性神経毒性試験 ②	0、3.1、11	雄：11 雌：3.1 雄：毒性所見なし 雌：運動能及び移動運動能低下
	急性神経毒性試験①及び②の総合評価		雄：11 雌：3.1
	発生毒性試験	0、2、10、50	母動物：10 母動物：体重増加抑制
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、10、30、 100	雄：30 雄：握力低下、歩行異常等
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、10、30、 100	雄：10 雄：自発運動量減少
	急性毒性試験	0、70、100、140、 200、280	雌雄：－ 雌雄：活動性低下、呼吸異常、振戦
ウサギ	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、10、30、 100、300、1,000	雄：10 雄：接触時の体幹緊張、対光反射低下
	一般薬理試験 (呼吸器・循環器系)	雄：0、30、100、 300	雄：30 雄：呼吸数減少、血圧低下
	一般薬理試験 (自律神経系)	雄：0、10、30、 100、300、1,000	雄：300 雄：瞳孔散大
ARfD			NOAEL：3.1 SF：100 ARfD：0.031
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾ 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	4-OH 体	3-(6-クロロ-3-ピリジン-3-イルメチル)-4-ヒドロキシ- チアゾリジン-2-イリデン-シアナミド
M2	アミド体	{3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2-チアゾリジニリデン} ウレア
M3	6-クロロニコチン酸	6-クロロニコチン酸
M4	6-CPA-グルコシド	6-クロロピコリルアルコール グルコシド
M5	6-CPA-配糖複合体	6-クロロピコリルアルコール グルコシド複合体
M6	6-CMT-ニコチン酸	6-[(カルボキシメチル)チオ]-3-ピリジン-カルボン酸
M7	6-CN-グリシン	N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]グリシン
M8	6-CP-urea sulfoxide	N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N'-シアノ-N-[2-(メチル スルフィニル)エチル]ウレア
M9	S-メチルグリシン体	N-[(6-(メチルチオ)-3-ピリジニル)-カルボニル]グリシン
M10		N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N-N-[2-(メチル スルフィニル)エチル]イミノジカルボニル ジアミド
M11	N-OH アミド体	N-{3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2-チアゾリジニリデン}- N'-ヒドロキシウレア
M12		3-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-4-ヒドロキシ- チアゾリジン-2-イリデン-シアナミド グルクロン酸抱合体
M13	Isomer of M12	{3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-5(or 4)-ヒドロキシ-2- チアゾリジニリデン}=シアナミド グルクロン酸抱合体
M14	6-CP-cyanoguanidine	N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N'-シアノグアニジン
M15		N-アセチル-3-{N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N'-シアノ} アミジノチオ}アラニン
M16		3-(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル)-オキサゾリジン-2- イリデン-シアナミド
M17		1-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2-チオビウレット
M18		N-[(アミノカルボニル)アミノ]=チオキソメチル}グリシン
M19		N-[シアンイミノ(メチルチオ)メチル]=グリシン
M20		(4-オキソ-2-チアゾリジニリデン)=シアナミド
M21		2-チアゾリルチアナミド
M22		[3-(5-O-スルフォノ-フラノシル)-2-チアゾリル]シアナミド
M23		2-チアゾリルウレア
M24		N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2-(メチルフルフィニル) アセタミド
M25	ヒドロキシエチルジ アミド体	N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル) イミドジカルボニック ジアミド

記号	略称	化学名
M26		N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N'-シアノ-N-(2-ヒドロキシエチル)チオウレア
M27		{3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-4-オキソ-2-チアゾリジニリデン}シアナミド
M29	イミン体	3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-2-チアゾリジンイミン
M30	スルホン酸体	2-[1-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-3-カルバモイル-ウレイド]-エタンスルホン酸塩
M31	ウレア体	[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]ウレア
M32	ジアミド体	N-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-イミドジカルボニックジアミド
M35	デュワーピリドン	[3-[(3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.0]ヘキサ-5-エン-6-イル)メチル]-2-チアゾリジニリデン]-シアナミド
M36	6-CPA	6-クロロピコリル アルコール
M37	4-OH-アミド体	{3-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-4-ヒドロキシ-2-チアゾリジニリデン}ウレア
M38	ピリドン体	{3-[(6-ピリドニル)メチル]-2-チアゾリジニリデン}シアナミド
M39	オレフィン体	{3-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-1,3-チアゾル-2(3H)-イリデン}シアナミド
M40	スルホン酸体抱合体 C ₇ -ジカルボン酸	2-{1-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-3-カルバモイル-ウレイド}-エタン スルホン酸抱合体
M41	6-CNA-配糖複合体 (グルクロン酸-グリセロール) M3 の抱合体	—
M44		N-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-(methylsulfinyl)carboximide
M45		N-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-N'-cyano-N-[2-(methylthio)ethyl]urea
M47		4-{[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl][2-(methylthio)ethyl]amino}-4-oxo-butanoic acid
M48		4-{[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl][(methylsulfinyl)carbonyl]amino}-4-oxobutanoic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AKR	アルドケトレダクターゼ
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt B undessortenamt and C hemical industry 植物成長の段階を表す
Bil	ビリルビン
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EC	欧州委員会
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EH	エポキシドヒドラーゼ
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン- <i>S</i> -トランスフェラーゼ
HSD	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LPS	リポポリサッカライド
Lym	リンパ球数
MCV	平均赤血球容積
N-DEM	アミノピリン <i>N</i> -脱メチル化酵素
Neu	好中球数
O-DEM	<i>p</i> -ニトロアニソール <i>O</i> -脱メチル化酵素
P450	チトクローム P450
PCNA	増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen)
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction)
PHI	最終使用から収穫までの日数
POR	P450 オキシドレダクターゼ
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
PTU	プロピルチオウラシル

略称	名称
SRD	ステロイド 5 α レダクターゼ
StAR	ステロイド産生急性調節タンパク質 (steroidogenic acute regulatory protein)
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TBC	チロキシシン結合能
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TPO	甲状腺ペルオキシダーゼ
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) H9 年度	公的分析機関												
	2	0.75g ^G /箱	1	152	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				117	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
	社内分析機関												
	2	0.75g ^G /箱	1	152	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
				117	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	
水稲 (稲わら) H9 年度	公的分析機関												
	2	0.75g ^G /箱	1	152	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04					
				117	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04					
	社内分析機関												
	2	0.75g ^G /箱	1	152	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.09	0.08	0.05	0.04	
				117	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.11	0.11	0.04	0.04	
ばれいしょ (露地) (塊茎) H9 年度	公的分析機関												
	2	300 ^{WDG}	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
21				<0.005	<0.005	<0.005	<0.005						
社内分析機関													
ばれいしょ (露地) (塊茎) H9 年度	2	300 ^{WDG}	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.02	0.02			
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.02	0.02			
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.02	0.02			

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな (施設) (茎葉) H19年度	公的分析機関											
	2	112WDG	1	7 ^b	3.03	2.99	<0.01	<0.01				
				14 ^b	1.57	1.51	<0.01	<0.01				
				21	0.12	0.12	<0.01	<0.01				
				7 ^b	0.67	0.67	<0.01	<0.01				
				14 ^b	0.41	0.40	<0.01	<0.01				
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01				
	社内分析機関											
	2	112WDG	1	7	2.88	2.86	<0.01	<0.01				
				14	1.58	1.52	<0.01	<0.01				
21				0.08	0.08	<0.01	<0.01					
7				0.80	0.80	<0.01	<0.01					
14				0.46	0.45	<0.01	<0.01					
21				0.04	0.04	<0.01	<0.01					
トマト (施設) (果実) H9年度	公的分析機関											
	2	375WDG	3	1	0.118	0.112	<0.005	<0.005				
				3	0.111	0.106	<0.005	<0.005				
				7	0.128	0.126	<0.005	<0.005				
				1	0.064	0.064	<0.005	<0.005				
				3	0.058	0.056	<0.005	<0.005				
				7	0.037	0.036	<0.005	<0.005				
	社内分析機関											
	2	375WDG	3	1	0.173	0.164	<0.005	<0.005				
				3	0.153	0.150	<0.005	<0.005				
7				0.207	0.206	<0.005	<0.005					
1				0.087	0.086	<0.005	<0.005					
3				0.054	0.052	<0.005	<0.005					
7				0.083	0.080	<0.005	<0.005					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ミニトマト (施設) (果実) H17年度	2	225 ^{WDG}	3	公的分析機関								
				1	0.17	0.16	<0.02	<0.02	/			
				3	0.20	0.20	<0.02	<0.02				
				7	0.17	0.17	<0.02	<0.02				
				14	0.18	0.18	<0.02	<0.02				
				1	0.49	0.48	<0.02	<0.02				
				3	0.41	0.39	<0.02	<0.02				
				7	0.36	0.36	<0.02	<0.02				
14	0.21	0.21	<0.02	<0.02								
ミニトマト (施設) (果実:へた を除く) H17年度	2	225 ^{WDG}	3	社内分析機関								
				1	0.18	0.18	<0.02	<0.02	/			
				3	0.18	0.18	<0.02	<0.02				
				7	0.20	0.20	<0.02	<0.02				
				14	0.24	0.24	<0.02	<0.02				
				1	0.47	0.47	<0.02	<0.02				
				3	0.36	0.36	<0.02	<0.02				
				7	0.29	0.29	<0.02	<0.02				
14	0.20	0.20	<0.02	<0.02								
ピーマン (施設) (果実) H8年度	2	300 ^{WDG}	3	公的分析機関								
				1	0.974	0.963	<0.005	<0.005	/			
				3	0.889	0.860	<0.005	<0.005				
		7		0.582	0.572	<0.005	<0.005					
		375 ^{WDG}		1	1.85	1.84	<0.005	<0.005				
				3	1.53	1.53	<0.005	<0.005				
				7	1.34	1.32	<0.005	<0.005				
7	1.34		1.32	<0.005	<0.005							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) (果実) H8 年度	社内分析機関											
	2	300WDG	3	1	1.25	1.22	<0.005	<0.005	1.36	1.36	/	
				3	0.813	0.805	<0.005	<0.005	0.94	0.92		
				7	0.642	0.610	<0.005	<0.005	0.75	0.74		
	3	375WDG	1	2.19	2.10	<0.005	<0.005	2.23	2.17			
			3	1.68	1.63	<0.005	<0.005	1.74	1.70			
7			1.45	1.44	<0.005	<0.005	1.44	1.44				
ピーマン (施設) (果実) H27 年度	公的分析機関											
	2	341~366WDG	3	1	0.76	0.76	/					
				3	0.67	0.66						
				7	0.33	0.32						
	3	360~ 420WDG	1	0.78	0.76							
			3	0.61	0.60							
7			0.46	0.44								
なす (施設) (果実:へた を除く) H12 年度	公的分析機関											
	2	300WDG	3	1	0.33	0.32	<0.01	<0.01	/			
				3	0.29	0.29	<0.01	<0.01				
				7	0.09	0.09	<0.01	<0.01				
	3	303WDG	1	0.28	0.28	<0.01	<0.01					
			3	0.21	0.20	<0.01	<0.01					
			7	0.15	0.15	<0.01	<0.01					
	社内分析機関											
	2	300WDG	3	1	0.436	0.427	<0.005	<0.005	/			
				3	0.241	0.232	<0.005	<0.005				
				7	0.100	0.092	<0.005	<0.005				
	3	303WDG	1	0.269	0.264	<0.005	<0.005					
3			0.235	0.232	<0.005	<0.005						
7			0.151	0.146	<0.005	<0.005						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
甘長 とうがらし (施設) (果実) H15年	公的分析機関											
	2	188WDG	2	1	0.86	0.84	<0.05	<0.05	/			
				3	0.62	0.62	<0.05	<0.05				
				7	0.27	0.27	<0.05	<0.05				
		3	1	1.13	1.13	<0.05	<0.05					
			3	0.84	0.82	<0.05	<0.05					
			7	0.48	0.47	<0.05	<0.05					
	225WDG	2	1	0.50	0.48	<0.05	<0.05					
			3	0.42	0.41	<0.05	<0.05					
			7	0.24	0.24	<0.05	<0.05					
		3	1	0.78	0.78	<0.05	<0.05					
			3	0.75	0.74	<0.05	<0.05					
			7	0.40	0.38	<0.05	<0.05					
	社内分析機関											
2	188WDG	2	1	1.26	1.22	<0.05	<0.05					
			3	0.81	0.80	<0.05	<0.05					
			7	0.46	0.45	<0.05	<0.05					
		3	1	1.25	1.20	<0.05	<0.05					
			3	0.96	0.94	<0.05	<0.05					
			7	0.62	0.58	<0.05	<0.05					
	225WDG	2	1	0.68	0.66	<0.05	<0.05					
			3	0.47	0.46	<0.05	<0.05					
			7	0.36	0.36	<0.05	<0.05					
		3	1	1.17	1.16	<0.05	<0.05					
			3	0.89	0.88	<0.05	<0.05					
			7	0.52	0.52	<0.05	<0.05					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
ししとう (施設) (果実) H15年	公的分析機関														
	2	225 ^{WDG}	3	1	0.58	0.58	<0.05	<0.05	/						
				3	0.35	0.35	<0.05	<0.05							
				7	0.28	0.28	<0.05	<0.05							
	2	150 ^{WDG}	3	1	1.24	1.22	<0.05	<0.05							
				3	0.94	0.94	<0.05	<0.05							
				7	0.75	0.74	<0.05	<0.05							
	社内分析機関														
	2	225 ^{WDG}	2	1	0.51	0.50	<0.05	<0.05							
				3	0.58	0.54	<0.05	<0.05							
3			1	0.76	0.75	<0.05	<0.05								
			3	0.48	0.46	<0.05	<0.05								
2		150 ^{WDG}	2	1	1.13	1.13	<0.05	<0.05							
				3	1.01	0.98	<0.05	<0.05							
3	1	1.33	1.26	<0.05	<0.05										
	3	1.27	1.20	<0.05	<0.05										
7	0.81	0.79	<0.05	<0.05											
きゅうり (施設) (果実) H17年度	公的分析機関														
	2	300 ^{WDG}	3	1	0.23	0.22	<0.02	<0.02							
				3	0.11	0.11	<0.02	<0.02							
				7	0.05	0.05	<0.02	<0.02							
	2	330 ^{WDG}	3	1	0.30	0.30	<0.02	<0.02							
				3	0.16	0.16	<0.02	<0.02							
7				0.04	0.04	<0.02	<0.02								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) H17 年度	社内分析機関											
	2	300 ^{WDG}	3	1	0.25	0.24	<0.02	<0.02	/			
				3	0.14	0.14	<0.02	<0.02				
				7	0.04	0.04	<0.02	<0.02				
	3	330 ^{WDG}	1	0.26	0.26	<0.02	<0.02					
			3	0.16	0.16	<0.02	<0.02					
7			0.04	0.04	<0.02	<0.02						
すいか (施設) (果肉) H14 年度	公的分析機関											
	2	300 ^{WDG}	3	1	0.04	0.04	<0.01	<0.01	/			
				3	0.09	0.09	<0.01	<0.01				
				7	0.07	0.07	<0.01	<0.01				
	3	356 ^{WDG}	1	0.07	0.07	<0.01	<0.01					
			3	0.02	0.02	<0.01	<0.01					
7			0.05	0.05	<0.01	<0.01						
すいか (施設) (果肉) H14 年度	社内分析機関											
	2	300 ^{WDG}	3	1	0.05	0.04	<0.01	<0.01	/			
				3	0.10	0.10	<0.01	<0.01				
				7	0.08	0.08	<0.01	<0.01				
	3	356 ^{WDG}	1	0.08	0.08	<0.01	<0.01					
			3	0.02	0.02	<0.01	<0.01					
7			0.06	0.06	<0.01	<0.01						
メロン (施設、無袋) (果実) H9 年度	公的分析機関											
	2	375 ^{WDG}	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/			
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				6	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	3	375 ^{WDG}	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
7			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
メロン (施設、無袋) (果実) H9 年度	社内分析機関														
	2	375 ^{WDG}	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005							
				3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005							
				6	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005							
	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005									
		3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005									
7		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005										
ズッキーニ (施設) (果実) H17 年度	公的分析機関														
	1	225 ^{WDG}	3	1	0.2	0.2	<0.1	<0.1							
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1							
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1							
ズッキーニ (施設) (果実) H18 年度	公的分析機関														
	1	150 ^{WDG}	3	1	0.1	0.1	<0.1	<0.1							
				3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1							
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1							
りんご (露地、無袋) (果実) H8 年度	公的分析機関														
	2	600 ^{WDG}	3	7	0.298	0.298	<0.005	<0.005							
				15	0.265	0.262	<0.005	<0.005							
				22	0.278	0.272	<0.005	<0.005							
			3	7	0.129	0.127	<0.005	<0.005							
				15	0.051	0.051	<0.005	<0.005							
				22	0.058	0.058	<0.005	<0.005							
	社内分析機関														
	2	600 ^{WDG}	3	7	0.296	0.290	<0.005	<0.005					0.33	0.33	
				15	0.329	0.312	<0.005	<0.005					0.37	0.36	
22				0.255	0.252	<0.005	<0.005	0.29					0.28		
3			7	0.093	0.089	<0.005	<0.005	0.12	0.11						
	15	0.046	0.045	<0.005	<0.005	0.07	0.06								
			22	0.060	0.058	<0.005	<0.005	0.08	0.08						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地、無袋) (果実) H17年度	2	900 ^{WDG}	3	1	0.21	0.21	<0.05	<0.05	公的分析機関			
				3	0.22	0.22	<0.05	<0.05				
				7	0.22	0.22	<0.05	<0.05				
		750 ^{WDG}	3	1	0.67	0.66	<0.05	<0.05				
				3	0.14	0.14	<0.05	<0.05				
				7	0.10	0.10	<0.05	<0.05				
りんご (露地、無袋) (果実) H17年度	2	900 ^{WDG}	3	1	0.19	0.18	<0.05	<0.05	社内分析機関			
				3	0.21	0.21	<0.05	<0.05				
				7	0.27	0.27	<0.05	<0.05				
		750 ^{WDG}	3	1	0.41	0.41	<0.05	<0.05				
				3	0.09	0.09	<0.05	<0.05				
				7	0.09	0.09	<0.05	<0.05				
りんご (露地、無袋) (果実全 体：果梗を 除く) H27年度	2	675 ^{WDG}	3	1	0.48	0.46	公的分析機関					
				3	0.36	0.35						
				7	0.24	0.24						
				14	0.11	0.10						
				1	0.25	0.24						
		600 ^{WDG}	3	3	0.09	0.09						
				7	0.05	0.05						
				14	0.04	0.04						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地、無袋) (果実: 花お ち、しん及 び果梗の基 部を除く) H27 年度	公的分析機関											
	2	675 ^{WDG}	3	1	0.39	0.39						
				3	0.27	0.27						
				7	0.26	0.26						
				14	0.09	0.07						
	2	600 ^{WDG}	3	1	0.23	0.22						
				3	0.07	0.07						
7				0.04	0.04							
			14	0.03	0.03							
なし (露地、無袋) (果実) H9 年度	公的分析機関											
	2	600 ^{WDG}	3	7	0.571	0.569	0.014	0.012				
				14	0.340	0.335	0.012	0.012				
				21	0.194	0.188	0.009	0.008				
	2	938 ^{WDG}	3	7	0.853	0.838	0.039	0.038				
				14	0.339	0.334	0.020	0.020				
				21	0.314	0.312	0.035	0.034				
	社内分析機関											
	2	600 ^{WDG}	3	7	0.665	0.654	0.015	0.014				
				14	0.453	0.452	0.008	0.006				
21				0.314	0.310	0.011	0.010					
2	938 ^{WDG}	3	7	0.942	0.907	0.045	0.042					
			14	0.538	0.507	0.034	0.032					
			21	0.407	0.394	0.050	0.048					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地、無袋) (果実) H21 年度	公的分析機関											
	2	675 ^{WDG}	3	1	0.74	0.73	<0.05	<0.05				
				3	0.81	0.78	<0.05	<0.05				
				7	0.48	0.48	<0.05	<0.05				
				14	0.33	0.33	<0.05	<0.05				
	3	640 ^{WDG}	1	0.39	0.38	<0.05	<0.05					
			3	0.44	0.44	<0.05	<0.05					
			7	0.37	0.36	<0.05	<0.05					
14			0.14	0.14	<0.05	<0.05						
日本なし (露地、無袋) (果実全体： 果梗を除く) H28 年度	公的分析機関											
	2	750 ^{WDG}	3	1	0.60	0.59						
				3	0.30	0.30						
				7	0.10	0.10						
				14	0.17	0.17						
	3	600 ^{WDG}	1	0.38	0.38							
			3	0.26	0.26							
			7	0.23	0.22							
14			0.08	0.08								
日本なし (露地、無袋) (果実：果梗、 花おち、 しん及び果 梗の基部を 除く) H28 年度	公的分析機関											
	2	750 ^{WDG}	3	1	0.50	0.50						
				3	0.28	0.28						
				7	0.17	0.17						
				14	0.15	0.14						
	3	600 ^{WDG}	1	0.43	0.42							
			3	0.24	0.24							
			7	0.21	0.21							
14			0.09	0.09								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地、無袋) (果肉) H9 年度	公的分析機関											
	2	600 ^{WDG}	3	7	0.244	0.241	<0.005	<0.005				
				14	0.334	0.331	<0.005	<0.005				
				21	0.382	0.372	<0.005	<0.005				
	3	7	0.228	0.225	<0.005	<0.005						
		14	0.142	0.139	<0.005	<0.005						
21		0.090	0.088	<0.005	<0.005							
もも (露地、無袋) (果肉) H9 年度	社内分析機関											
	2	600 ^{WDG}	3	7	0.483	0.479	0.007	0.006				
				14	0.415	0.409	0.010	0.010				
				21	0.430	0.427	0.007	0.007				
	3	7	0.312	0.304	<0.005	<0.005						
		14	0.098	0.096	<0.005	<0.005						
21		0.065	0.064	<0.005	<0.005							
もも (露地、無袋) (果皮) H9 年度	公的分析機関											
	2	600 ^{WDG}	3	7	4.48	4.47	<0.04	<0.04				
				14	6.22	6.18	<0.04	<0.04				
				21	5.12	5.07	<0.04	<0.04				
	3	7	3.60	3.58	<0.04	<0.04						
		14	2.15	2.07	<0.04	<0.04						
		21	1.73	1.68	<0.04	<0.04						
	社内分析機関											
	2	600 ^{WDG}	3	7	7.1	6.85	0.021	0.020				
				14	4.67	4.39	0.025	0.024				
21				4.59	4.57	0.021	0.020					
3	7	4.78	4.68	0.011	0.011							
	14	1.26	1.25	<0.005	<0.005							
	21	0.652	0.630	<0.005	<0.005							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地、無袋) (果肉) H18 年度	公的分析機関											
	2	750 ^{WDG}	3	1	0.12	0.12	<0.01	<0.01	/			
				3	0.18	0.18	<0.01	<0.01				
				7	0.17	0.17	<0.01	<0.01				
				15	0.1	0.1	<0.01	<0.01				
				21	0.14	0.14	<0.01	<0.01				
	2	900 ^{WDG}	3	1	0.37	0.36	<0.01	<0.01				
				3	0.47	0.47	<0.01	<0.01				
				7	0.25	0.25	<0.01	<0.01				
				15	0.28	0.28	<0.01	<0.01				
				21	0.12	0.12	<0.01	<0.01				
	社内分析機関											
	2	750 ^{WDG}	3	1	0.11	0.10	<0.01	<0.01				
				3	0.17	0.17	<0.01	<0.01				
7				0.09	0.09	<0.01	<0.01					
15				0.13	0.13	<0.01	<0.01					
21				0.11	0.10	<0.01	<0.01					
2		900 ^{WDG}	3	1	0.53	0.52	<0.01	<0.01				
				3	0.50	0.50	<0.01	<0.01				
				7	0.29	0.28	<0.01	<0.01				
				15	0.28	0.28	<0.01	<0.01				
				21	0.18	0.18	<0.01	<0.01				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地、無袋) (果皮) H18 年度	公的分析機関											
	2	750 ^{WDG}	3	1	6.62	6.54	<0.04	<0.04	/			
				3	7.79	7.48	<0.04	<0.04				
				7	3.94	3.92	<0.04	<0.04				
				15	6.51	6.24	<0.04	<0.04				
				21	3.17	3.16	<0.04	<0.04				
	2	900 ^{WDG}	3	1	3.01	2.97	<0.04	<0.04				
				3	2.88	2.82	<0.04	<0.04				
				7	1.42	1.41	<0.04	<0.04				
				15	1.42	1.33	<0.04	<0.04				
				21	0.69	0.68	<0.04	<0.04				
	社内分析機関											
	2	750 ^{WDG}	3	1	4.80	4.74	<0.01	<0.01	/			
				3	4.47	4.43	0.01	0.01				
7				2.06	2.06	<0.01	<0.01					
15				3.29	3.22	0.01	0.01					
21				2.40	2.40	<0.01	<0.01					
2		900 ^{WDG}	3	1	3.56	3.54	0.02	0.02				
				3	2.30	2.29	0.01	0.01				
				7	1.47	1.45	<0.01	<0.01				
				15	1.05	1.04	0.01	0.01				
				21	0.74	0.74	0.01	0.01				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
社内分析機関												
もも (露地、無袋) (果肉) H19年度	2	600WDG	3	1	0.13	0.13	<0.01	<0.01	/			
				3	0.15	0.15	<0.01	<0.01				
				7	0.26	0.26	<0.01	<0.01				
				14	0.16	0.16	<0.01	<0.01				
				21	0.20	0.20	<0.01	<0.01				
	3	1	0.27	0.27	<0.01	<0.01						
		3	0.30	0.30	<0.01	<0.01						
		7	0.28	0.27	<0.01	<0.01						
		14	0.19	0.18	<0.01	<0.01						
		21	0.23	0.23	<0.01	<0.01						
社内分析機関												
もも (露地、無袋) (果皮) H19年度	2	600WDG	3	1	5.43	5.36	<0.01	<0.01	/			
				3	5.03	4.94	<0.01	<0.01				
				7	4.49	4.39	<0.01	<0.01				
				14	3.15	3.12	<0.01	<0.01				
				21	2.44	2.44	<0.01	<0.01				
	3	1	4.70	4.56	<0.01	<0.01						
		3	2.83	2.83	<0.01	<0.01						
		7	1.52	1.44	<0.01	<0.01						
		14	3.49	3.33	<0.01	<0.01						
		21	1.41	1.38	<0.01	<0.01						
公的分析機関												
ネクタリン (露地) (果実) H16年度	2	450WDG	3	3	0.68	0.68	<0.02	<0.02	/			
				7	0.92	0.92	<0.02	<0.02				
	3	750WDG	3	0.97	0.96	<0.02	<0.02					
			7	0.63	0.63	<0.02	<0.02					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)										
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30				
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
すもも (露地) (果実) H13 年度	公的分析機関														
	2	600 ^{WDG}	3 ^b	7	0.03	0.03	<0.01	<0.01	/						
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01							
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01							
	3 ^b	7	0.07	0.06	<0.01	<0.01									
		14	0.02	0.02	<0.01	<0.01									
		21	0.04	0.04	<0.01	<0.01									
	社内分析機関														
	2	600 ^{WDG}	3 ^b	7	0.06	0.06	<0.01	<0.01							
				14	0.02	0.02	<0.01	<0.01							
21				0.06	0.06	<0.01	<0.01								
3 ^b	7	0.11	0.10	<0.01	<0.01										
	14	0.05	0.05	<0.01	<0.01										
	21	0.06	0.06	<0.01	<0.01										
すもも (露地、無袋) (果実) H18 年度	社内分析機関														
	2	750 ^{WDG}	3 ^b	1	0.11	0.11	<0.01	<0.01	/						
				3	0.06	0.06	<0.01	<0.01							
				7	0.04	0.04	<0.01	<0.01							
	3 ^b	1	0.15	0.15	<0.01	<0.01									
		3	0.15	0.15	<0.01	<0.01									
		7	0.20	0.20	<0.01	<0.01									
	うめ (露地、無袋) (果実) H9 年度	公的分析機関													
		2	600 ^{WDG}	2	7	1.30	1.28	0.061				0.060	/		
					14	0.807	0.788	0.027				0.027			
21					0.686	0.674	0.022	0.021							
2		7	0.957	0.950	0.054	0.053									
		14	0.798	0.792	0.044	0.044									
		21	0.277	0.272	0.021	0.021									

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地、無袋) (果実) H9 年度	社内分析機関											
	2	600WDG	2	7	1.74	1.68	0.087	0.084				
				14	0.909	0.859	0.054	0.053				
				21	0.941	0.886	0.040	0.040				
	2	600WDG	2	7	1.29	1.29	0.080	0.076				
				14	1.37	1.36	0.058	0.056				
21				0.441	0.437	0.031	0.031					
うめ (露地、無袋) (果実) H17 年度	公的分析機関											
	2	233WDG	3	1	1.93	1.90	<0.05	<0.05				
				3	1.58	1.58	<0.05	<0.05				
				7	0.54	0.52	<0.05	<0.05				
	3	450WDG	3	1	0.85	0.85	<0.05	<0.05				
				3	0.86	0.86	<0.05	<0.05				
				7	0.29	0.28	<0.05	<0.05				
	社内分析機関											
	2	233WDG	3	1	1.38	1.37	<0.05	<0.05				
				3	1.84	1.84	<0.05	<0.05				
				7	0.61	0.60	<0.05	<0.05				
	3	450WDG	3	1	1.06	1.04	<0.05	<0.05				
3				0.71	0.68	<0.05	<0.05					
7				0.39	0.38	<0.05	<0.05					
おうとう (施設) (果実) H15 年度	公的分析機関											
	1	750WDG	2	1	1.4	1.4	<0.2	<0.2				
				3	0.8	0.8	<0.2	<0.2				
				7	1.1	1.0	<0.2	<0.2				
				14	0.6	0.6	<0.2	<0.2				
	2	750WDG	2	1	2.4	2.4	<0.2	<0.2				
				3	2.3	2.2	<0.2	<0.2				
				7	2.4	2.4	<0.2	<0.2				
				14	1.7	1.7	<0.2	<0.2				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
いちご (施設) (果実) H8 年度	公的分析機関											
	2	150 ^{WDG}	3	1	0.341	0.341	<0.005	<0.005				
				3	0.307	0.295	<0.005	<0.005				
				7	0.185	0.184	<0.005	<0.005				
	3	1	0.690	0.686	<0.005	<0.005						
		3	0.716	0.704	<0.005	<0.005						
		7	0.473	0.472	<0.005	<0.005						
	社内分析機関											
	2	150 ^{WDG}	3	1	0.412	0.412	<0.005	<0.005	0.57	0.56		
				3	0.380	0.367	<0.005	<0.005	0.53	0.52		
7				0.237	0.234	<0.005	<0.005	0.37	0.36			
3	1	0.805	0.801	<0.005	<0.005	0.85	0.82					
	3	0.593	0.558	<0.005	<0.005	0.63	0.62					
	7	0.530	0.514	<0.005	<0.005	0.57	0.56					
いちご (施設) (果実) H16 年度	公的分析機関											
	1	300 ^{WDG}	3	1	0.52	0.51	<0.005	<0.005				
				3	0.53	0.53	<0.005	<0.005				
				7	0.41	0.40	<0.005	<0.005				
	3	1	0.86	0.84	<0.005	<0.005						
		3	0.71	0.71	<0.005	<0.005						
7		0.37	0.37	<0.005	<0.005							
いちご (施設) (果実) H16 年度	社内分析機関											
	2	300 ^{WDG}	3	1	0.76	0.74	<0.005	<0.005				
				3	0.57	0.56	<0.005	<0.005				
				7	0.57	0.57	<0.005	<0.005				
	3	1	1.12	1.12	<0.005	<0.005						
		3	0.94	0.94	<0.005	<0.005						
7		0.44	0.44	<0.005	<0.005							

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (小粒種) (露地、無袋) (果実) H14 年度	公的分析機関											
	2	600 ^{WDG}	2	21	0.64	0.64	<0.02	<0.02				
				28	0.53	0.53	<0.02	<0.02				
				42	0.56	0.54	<0.02	<0.02				
			2	21	1.38	1.36	<0.02	<0.02				
				28	1.46	1.42	<0.02	<0.02				
				42	0.85	0.84	<0.02	<0.02				
	社内分析機関											
	2	600 ^{WDG}	2	21	0.96	0.95	<0.02	<0.02				
				28	0.67	0.66	<0.02	<0.02				
				42	0.90	0.89	<0.02	<0.02				
			2	21	1.94	1.92	<0.02	<0.02				
28				1.77	1.76	<0.02	<0.02					
42				1.33	1.32	<0.02	<0.02					
ぶどう (大粒種) (施設、無袋) (果実) H14 年度	公的分析機関											
	2	600 ^{WDG}	2	21	0.27	0.26	<0.02	<0.02				
				28	0.45	0.44	<0.02	<0.02				
				42	0.26	0.26	<0.02	<0.02				
			2	21	0.07	0.07	<0.02	<0.02				
				28	0.05	0.05	<0.02	<0.02				
				42	0.13	0.12	<0.02	<0.02				
	社内分析機関											
	2	600 ^{WDG}	2	21	0.46	0.44	<0.02	<0.02				
				28	0.45	0.44	<0.02	<0.02				
				42	0.37	0.37	<0.02	<0.02				
			2	21	0.11	0.11	<0.02	<0.02				
28				0.06	0.06	<0.02	<0.02					
42				0.12	0.12	<0.02	<0.02					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (小粒種) (施設、無袋) (果実) H28 年度	公的分析機関											
	2	250 ^{WDG}	2	21	0.33	0.32						
				28	0.45	0.44						
	2	269 ^{WDG}	2	42	0.27	0.26						
				21	0.64	0.64						
	2	269 ^{WDG}	2	28	0.53	0.52						
42				0.36	0.36							
ぶどう (大粒種) (施設、無袋) (果実) H28 年度	公的分析機関											
	2	308 ^{WDG}	2	21	0.47	0.46						
				28	0.48	0.48						
	2	300 ^{WDG}	2	42	0.41	0.41						
				21	0.20	0.20						
	2	300 ^{WDG}	2	28	0.17	0.16						
42				0.75	0.74							
ぶどう (大粒種) (施設、無袋) (果実) H29 年度	公的分析機関											
	1	300 ^{WDG}	2	21	0.51	0.50						
				28	0.39	0.38						
				42	0.32	0.32						
				56	0.32	0.32						
56				0.32	0.32							
かき (露地) (果実) H17 年度	公的分析機関											
	2	450 ^{WDG}	3	1	0.27	0.26	<0.05	<0.05				
				3	0.11	0.11	<0.05	<0.05				
				7	0.10	0.10	<0.05	<0.05				
	2	750 ^{WDG}	3	1	0.32	0.32	<0.05	<0.05				
				3	0.42	0.40	<0.05	<0.05				
				7	0.36	0.36	<0.05	<0.05				
7				0.36	0.36	<0.05	<0.05					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かき (露地) (果実) H17 年度	社内分析機関											
	2	450 ^{WDG}	3	1	0.21	0.20	<0.05	<0.05				
				3	0.07	0.07	<0.05	<0.05				
	7	0.07	0.06	<0.05	<0.05							
						1	0.29	0.29				<0.05
	3	750 ^{WDG}	3	0.25	0.25	<0.05	<0.05					
7			0.29	0.29	<0.05	<0.05						
茶 (荒茶) H9 年度	公的分析機関											
	2	300 ^{WDG}	1	7	11.4	10.9	0.06	0.06				
				14	4.25	4.14	<0.04	<0.04				
	7	14.7	14.2	0.08	0.08							
						1	7	14				2.93
	社内分析機関											
	2	300 ^{WDG}	1	7	17.1	16.8	0.05	0.05	16.9	16.8		
				14	5.14	5.08	0.02	0.02	5.68	5.58		
7	19.3	19.2	0.07	0.06	22.0	21.6						
							1	7	14	4.17		
茶 (浸出液) H9 年度	社内分析機関											
	2	300 ^{WDG}	1	7	14.7	14.6	0.06	0.06				
				14	4.14	4.14	0.02	0.02				
	7	18.1	17.2	0.10	0.10							
1						7	14	2.51				2.47
茶 (荒茶) H18 年度	公的分析機関											
	2	500 ^{SC}	1	7	15.3	15.2	<0.1	<0.1				
				14	12.0	11.8	<0.1	<0.1				
	7	18.3	18.3	<0.1	<0.1							
1						7	14	3.9				3.9

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チアクロプリド		代謝物 M2		代謝物 M3 ^a		代謝物 M30	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (荒茶) H18 年度	2	500 ^{SC}	1	7	15.7	15.6	<0.1	<0.1	社内分析機関			
				14	11.6	11.6	<0.1	<0.1				
		375 ^{SC}	1	7	17.8	17.4	<0.1	<0.1				
		14	3.4	3.4	<0.1	<0.1						
茶 (浸出液) H18 年度	2	500 ^{SC}	1	7	10.0	10.0	<0.1	<0.1				
				14	8.1	8.0	<0.1	<0.1				
		375 ^{SC}	1	7	14.6	14.4	<0.1	<0.1				
		14	3.0	2.9	<0.1	<0.1						

注) a: 酸化分解により代謝物 M3 を生じる化合物の総量、G: 粒剤、WGD: 顆粒水和剤、SC: フロアブル剤

- ・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。
- ・農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に^bを付した。

<別紙 4：畜産物残留試験成績>

分析 部位	試料 採取日	残留値 (μg/g)											
		2.1 mg/kg 飼料 (0.07 mg/kg 体重)				6.2 mg/kg 飼料 (0.213 mg/kg 体重)				20.6 mg/kg 飼料 (0.655 mg/kg 体重)			
		チアクロプリド		代謝物 ^a		チアクロプリド		代謝物 ^a		チアクロプリド		代謝物 ^a	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
乳汁	投与 1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 2 日	0.016	0.013	0.014	0.011	0.04	0.035	0.055	0.052	0.119	0.099	0.147	0.123
	投与 5 日	0.021	0.016	0.026	0.022	0.057	0.042	0.084	0.070	0.147	0.137	0.192	0.177
	投与 8 日	0.02	0.016	0.025	0.020	0.054	0.046	0.08	0.070	0.143	0.137	0.192	0.179
	投与 11 日	0.03	0.023	0.025	0.020	0.050	0.042	0.066	0.055	0.139	0.128	0.189	0.163
	投与 14 日	0.022	0.017	0.026	0.022	0.053	0.042	0.059	0.050	0.152	0.140	0.208	0.182
	投与 17 日	0.025	0.019	0.027	0.022	/	/	/	/	0.154	0.142	0.234	0.216
	投与 20 日	0.021	0.018	0.025	0.022	0.059	0.054	0.068	0.063	0.171	0.135	0.230	0.177
	投与 25 日	0.016	0.013	0.018	0.017	/	/	/	/	0.120	0.105	0.170	0.155
	投与 28 日	0.016	0.013	0.015	0.013	0.043	0.039	0.057	0.051	0.098	0.086	0.170	0.133
肝臓	最終投与後	0.11	0.10	0.12	0.10	0.32	0.29	0.29	0.28	1.1	0.94	1.2	0.96
腎臓		0.04	0.03	0.06	0.05	0.11	0.10	0.19	0.17	0.32	0.27	0.61	0.52
筋肉 ^b		0.02	0.02	0.02	0.02	0.06	0.05	0.06	0.05	0.18	0.16	0.19	0.17
脂肪 ^c		0.02	0.01	0.02	0.02	0.04	0.04	0.04	0.04	0.13	0.12	0.16	0.15

a：6-クロロピリジン部分を含む全残留物（チアクロプリドを含む）、b：脇腹、脚及び腰部、c：大網及び腎周囲
/：資料に記載なし。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 6 号）
3. 食品健康影響評価について意見を求めたことについて（平成 23 年 3 月 22 日付け厚生労働省発食安 0322 第 22 号）
4. 農薬抄録チアクロプリド（殺虫剤）（平成 23 年 7 月 1 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
5. JMPR①：“Thiacloprid”, Pesticide residues in food-2006. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.230-256 (2006)
6. JMPR②：“Thiacloprid”, Pesticide residues in food-2006 Evaluations, Part I Residues. p.983-1148 (2006)
7. JMPR③：“Thiacloprid”, Pesticide residues in food-2006 Evaluations, Part II. Toxicological. p.451-556 (2006)
8. APVMA : Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for: THIACLOPRID (2008)
9. US EPA : Federal Register / Vol. 78, No. 25: p.8410 -8416 (2013)
10. EC : Review report for the active substance thiacloprid (2004)
11. 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 17 号）
12. チアクロプリドの食品健康影響評価に係る追加資料：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
13. 農薬抄録チアクロプリド（殺虫剤）（平成 29 年 12 月 20 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
14. US EPA : MEMORANDUM : Thiacloprid : Toxicology Chapter for the Registration Support Document. (2003)