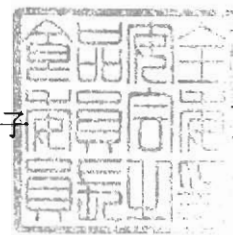




府 食 第 845 号
平成 22 年 11 月 4 日

農林水産大臣
鹿野 道彦 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 21 年 10 月 21 日付け 21 消安第 7914 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロルピリホスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クロルピリホスの一日摂取許容量を 0.001 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

クロルピリホス

(第2版)

2010年11月

食品安全委員会

目 次

○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1)ラット①.....	10
(2)ラット②.....	12
(3)ラット③.....	12
(4)乳牛.....	13
(5)ヤギ.....	13
(6)ニワトリ.....	14
(7)サル.....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1)りんご.....	15
(2)だいず.....	15
(3)てんさい.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1)土壌中運命試験.....	17
(2)土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1)加水分解試験.....	18
(2)水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	19
(1)作物残留試験.....	19
(2)畜産物残留試験.....	19

(3)推定摂取量	19
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
(1)急性毒性試験	21
(2)急性神経毒性試験(ラット)	22
(3)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット)①	23
(2)90 日間亜急性毒性試験(ラット)②	23
(3)90 日間亜急性毒性試験(マウス)①	24
(4)90 日間亜急性毒性試験(マウス)②	25
(5)90 日間亜急性毒性試験(イヌ)①	25
(6)90 日間亜急性毒性試験(イヌ)②	26
(7)6 カ月間亜急性毒性試験(ラット)	26
(8)6 カ月間亜急性毒性試験(サル)＜参考データ＞	27
(9)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
(10)代謝物Bを用いた 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	27
(11)代謝物Bを用いた 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2)2 年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(3)2 年間慢性毒性試験(ラット)	29
(4)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(5)2 年間発がん性試験(マウス)	30
(6)18 カ月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1)2 世代繁殖試験(ラット)	31
(2)発生毒性試験(ラット)①	32
(3)発生毒性試験(ラット)②	32
(4)発生毒性試験(マウス)①	33
(5)発生毒性試験(マウス)②	33
(6)発生毒性試験(ウサギ)	34
(7)発達神経毒性試験(ラット)	34
(8)3 世代繁殖試験(ラット)＜参考データ＞	35
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	36
(1)急性毒性試験(ヒト)	36

(2) ヒト志願者における投与試験＜参考データ＞	37
(3) イヌにおけるAChE活性測定	37
(4) イヌにおけるAChE活性阻害についての予備検討	38
Ⅲ. 食品健康影響評価	39
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	44
・別紙 2: 検査値等略称	45
・別紙 3: 作物残留試験成績	46
・別紙 4: 畜産物残留試験	49
・別紙 5: 推定摂取量	51
・参照	52

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

- 1971 年 5 月 4 日 初回農薬登録
- 2003 年 7 月 1 日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2003 年 7 月 3 日 関係書類の接受（参照 1）
- 2003 年 7 月 18 日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003 年 10 月 8 日 追加資料受理（参照 2）
（クロルピリホスを含む要請対象 93 農薬を特定）
- 2003 年 10 月 27 日 第 1 回農薬専門調査会
- 2004 年 1 月 28 日 第 6 回農薬専門調査会
- 2004 年 10 月 20 日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：あずき及びネクタリン）
- 2004 年 10 月 29 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1029002 号）
- 2004 年 11 月 2 日 関係書類の接受（参照 3～59）
- 2004 年 11 月 4 日 第 68 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004 年 12 月 15 日 第 21 回農薬専門調査会
- 2005 年 1 月 12 日 第 22 回農薬専門調査会
- 2006 年 3 月 6 日 追加資料受理（参照 63～76）
- 2006 年 7 月 18 日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第 0718004 号）、関係書類の接受（参照 78）
- 2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006 年 11 月 1 日 第 6 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006 年 11 月 20 日 第 7 回農薬専門調査会幹事会
- 2006 年 12 月 7 日 より 2007 年 1 月 5 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007 年 3 月 20 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007 年 3 月 22 日 第 183 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 79）

－第 2 版関係－

- 2009 年 10 月 21 日 農林水産大臣より飼料中（穀類及び乾牧草）の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（21 消安第 7914 号）
- 2009 年 10 月 26 日 関係書類の接受（参照 80、81）
- 2009 年 10 月 29 日 第 307 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010 年 8 月 4 日 第 65 回農薬専門調査会幹事会

2010年 11月 2日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 11月 4日 第354回食品安全委員会（報告）
（同日付け農林水産大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

（2006年12月20日まで）

寺田雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2006年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
石井康雄
江馬 真
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 真
平塚 明
吉田 緑

*：2005年10月1日から

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）

三枝順三
佐々木有

根岸友恵
林 真

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2010 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
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
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
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
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

要 約

有機リン系化合物の殺虫剤である「クロルピリホス」(CAS No. 2921-88-2)について、各種毒性試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、乳牛、ヤギ、ニワトリ及びサル）、植物体内運命（りんご、だいち及びてんさい）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット、イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、マウス及びウサギ）、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、クロルピリホス投与による主な影響は脳及び赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた発生毒性試験及びイヌを用いた慢性毒性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルピリホス

英名：chlorpyrifos (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O,O-ジエチル-O-3,5,6-トリクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl-O-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate

CAS (No. 2921-88-2)

和名：O,O-ジエチル-O-(3,5,6-トリクロロ-2-ピリジニル)ホスホロチオエート

英名：O,O-diethyl-O-(3,5,6-trichloro-2-pyridinyl) phosphorothioate

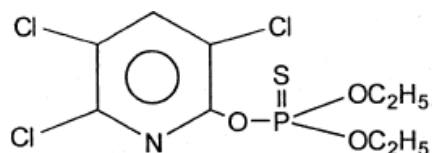
4. 分子式

C₉H₁₁Cl₃NO₃PS

5. 分子量

350.56

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルピリホスは 1962 年に米国ザ・ダウ・ケミカル・カンパニーにより開発された有機リン系化合物の殺虫剤であり、作用機構は昆虫中枢神経系のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用である。我が国では 1971 年に初めて食用作物についての農薬登録がなされ、海外では、米国、英国、フランス等で登録を取得している。

今回、飼料中への残留基準値の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II-1～4〕には、クロルピリホスのピリジン環の3位、5位の炭素に結合している塩素を ^{36}Cl で標識したもの（以下、「 ^{36}Cl -クロルピリホス」という。）及びピリジン環の2位、6位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下、「 ^{14}C -クロルピリホス」という。）並びに代謝物B（3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール）のピリジン環の2位、6位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下、「 ^{14}C -代謝物B」という。）及びピリジン環の3位、5位の炭素に結合している塩素を ^{36}Cl で標識したもの（以下、「 ^{36}Cl -代謝物B」という。）を用いて実施された。また、標識位置が不明のものは、その旨を記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合クロルピリホスに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

なお、第1版の評価書には、「亜急性毒性追加試験（イヌ）－（ChE 活性値測定）－」が記載されているが、本試験は血漿 ChE 活性のみを測定しており、当委員会では血漿 ChE 活性を毒性評価の指標としていないことから、評価の対象としなかった。

1. 動物体内運命試験

（1）ラット①

Fischer ラット（一群雌雄各5匹）に ^{14}C -クロルピリホスを0.5 mg/kg 体重（以下、〔1. (1)〕において「低用量」という。）若しくは25 mg/kg 体重（以下、〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回投与又は非標識体を低用量で15日間連続投与後、 ^{14}C -クロルピリホスを低用量で単回強制経口投与（以下、〔1. (1)〕において「反復投与」という。）する動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験〔1. (1)④〕において、尿中排泄率が83.9～91.7%TARであったことから、吸収率は80%以上と推定された。（参照 64）

② 分布

主要組織における放射能分布は表1に示されている。

全投与群の雄及び高用量群雌の腎臓周囲脂肪組織、高用量群雄の肝臓及び雌の卵巣に定量可能な量の放射能が検出されたが、他の組織では定量限界以下であった。クロルピリホス及び代謝物は体内に蓄積しないと考えられた。

（参照 64）

表 1 主要組織における放射能分布（%TAR）

投与回数	投与量	性別	投与 72 時間後(雄)及び投与 144 時間後(雌)
単回	0.5 mg/kg 体重	雄	腎臓周囲脂肪組織(0.012)
		雌	NQ
	25 mg/kg 体重	雄	腎臓周囲脂肪組織(0.056)、肝臓(0.006)
		雌	腎臓周囲脂肪組織(0.139)、卵巣(0.036)
反復	0.5 mg/kg 体重	雄	腎臓周囲脂肪組織(0.014)
		雌	NQ

NQ：定量可能な放射能はなかった。

③ 代謝

尿中からは、代謝物 B 並びに B のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が同定された。

クロルピリホスの推定代謝経路は、最初にクロルピリホスからジエチルホスホロチオエートが切れて代謝物 B が生成し、B が未変化又はグルクロン酸抱合体若しくは硫酸抱合体の形で排泄される経路と考えられた。（参照 64）

④ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。動物体内に残存した放射能の量はわずかであつた。単回投与群と反復投与群の排泄傾向を比較すると、わずかながら反復投与群において尿中排泄量が多く、糞中排泄量が少なかった。投与量及び性別による差はみられなかった。経時的な尿中排泄の推移については、高用量群の雌を除く各投与群において、投与後 12 時間以内に 50%TAR 以上が排泄された。また、雄はいずれの群でも投与後 72 時間後に 85.2%TAR 以上が排泄されたが、雌では投与後 72 時間以後も少量の排泄が続いた。糞中排泄については、ほとんどが投与後 24 時間以内に排泄された。（参照 64）

表 2 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与回数	投与量	性別	尿	糞	ケージ洗浄液	臓器及び組織
単回	0.5 mg/kg 体重	雄	85.2	9.8	1.9	<0.01
		雌	83.9	11.4	1.8	<0.01
	25 mg/kg 体重	雄	88.7	7.5	2.0	0.2
		雌	88.0	8.4	0.5	0.2
反復	0.5 mg/kg 体重	雄	91.7	5.8	1.0	<0.01
		雌	90.7	5.6	0.8	<0.01

注) 雄は投与後 72 時間、雌は投与後 144 時間の試料。

(2) ラット②

Wistar ラット（一群雄各 2～10 匹）に ^{36}Cl -クロルピリホスを 50 mg/kg 体重又は 20 mg/匹の用量でそれぞれ単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

50 mg/kg 体重投与群における主要組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

50 mg/kg 体重投与群（10 匹）において、投与された放射能は各組織に速やかにかつ低レベルで分布した。組織中濃度は投与 4 時間後に最大となり、腎臓及び肝臓から比較的高濃度で検出された。その後、脂肪及び皮膚以外の組織からは速やかに消失した。半減期は肝臓で 10 時間、腎臓で 12 時間、筋肉で 16 時間、脂肪で 64 時間であった。いずれの組織においても、投与 480 時間後の残留放射能濃度は 0.01 $\mu\text{mol/g}$ 未満であった。投与後 74 時間の尿中に 89.4%TRR、糞中に 11.4%TRR 排泄された。

20 mg/匹投与群（2 匹）では、投与 1 日後の尿中に D が 69.9～85.7%TRR、B が 13.5～29.7%TRR、糞中に D が 79.8～88.9%TRR、B が 11.1～19.8%TRR 検出され、投与 2 日後の尿中には D が 51.4～79.5%TRR、B が 20.5～48.6%TRR 検出された。（参照 5）

表 3 主要組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{mol/g}$)

$T_{\max}$ 付近（投与 4 時間後）	投与 480 時間後
腎臓(0.0924)、肝臓(0.0690)、肺(0.0406)、脂肪(0.0317)、皮膚(0.0243)、脾臓(0.0213)、心臓(0.0288)、精巣(0.0158)、骨(0.0102)、筋肉(0.0093)、	すべて 0.01 未満

(3) ラット③

SD ラットに ^{14}C -クロルピリホスを投与する動物体内運命試験が実施された。本試験の試験設計概要は表 4 に示されている。

表 4 動物体内運命試験（ラット）②の試験設計概要

試験群	投与方法	動物数	試料	試料採取時間
I	非標識クロルピリホスを 20 mg/kg 体重/日で 10 日間腹腔内投与後、 ^{14}C -クロルピリホスを 10 μCi /ラット（2.0 mg/ラットに相当）を腹腔内投与	12 (性別不明)	肝臓	1、2、8、24
II	非標識クロルピリホス及び ^{14}C -クロルピリホス各 10 μCi /ラット（2.0 mg/ラットに相当）を同時に腹腔内投与	15 (性別不明)	肝臓	1、2、4、8、24
III	非標識クロルピリホスを 0.75 mg/kg 体重/日で 6 カ月間混餌投与	雄 3 匹 雌 4 匹	尿	2 カ月後(44 時間採取、その後 24 時間採取)及び 4 カ月後(雌のみ)

試験群Ⅰにおいて、放射能モニター（RAM）ではクロルピリホスは検出されなかった。電子捕獲型検出器（ECD）では検出されたものの、測定値は著しく変動した（試験結果の記載なし）。

試験群Ⅱでは、放射能モニターでは放射能は検出されなかったが、液体シンチレーションカウンターでは投与 1 時間後に 2.3～4.8 $\mu\text{g/g}$ 検出された。その後、経時的に減衰し、投与 24 時間後には 0.3～0.7 $\mu\text{g/g}$ 検出された。

試験群Ⅲにおいて、投与 2 カ月後の尿中からクロルピリホスが 0.005～0.020 $\mu\text{g/mL}$ 、代謝物 B が 0.38～5.20 $\mu\text{g/mL}$ 検出された。その後引き続き 24 時間採尿したところ、代謝物 B が 0.1～1.1 $\mu\text{g/mL}$ 検出されたが、クロルピリホスは検出されなかった。試験群Ⅲの投与開始 4 カ月後、尿中に代謝物 B が 2.4～3.9 $\mu\text{g/mL}$ 検出されたが、クロルピリホスは検出されなかった。（参照 6）

（４）乳牛

ホルスタイン種乳牛（1 匹）にクロルピリホス（分析標準品、純度不明）を 113 mg/頭/日の用量で 4 日間混餌投与し、乳牛における動物体内運命試験が行われた。また、クロルピリホス 50 μg を乳牛の第一胃液 100 mL 又は肝臓切片 1 g と混合し、38℃で前者は 6 時間、後者は 2 時間インキュベートし、クロルピリホスの安定性について検討された。

クロルピリホスは尿及びミルク中から検出されなかった。投与期間最後の 3 日間及び休薬後 1 日の糞に投与量の 17%（7.72 mg/kg）が排泄されたが、休薬後 2～4 日の糞からは検出されなかった。メチル化した尿試料から、ジエチルメチルチオホスフェート及びジエチルメチルホスフェートが検出され、それぞれ投与量の 35.9 及び 26.8%であった。クロルピリホスは胃液及び肝臓切片中でも安定であり分解されなかった。（参照 7）

（５）ヤギ

ヤギ（品種不明、雌 2 匹）に ^{14}C -クロルピリホスを 1 日 2 回、0.256 mCi/匹/日で 10 日間、カプセル経口投与する動物体内運命試験が実施された。

摂餌量を元に混餌飼料濃度に換算すると、1 匹は 15 ppm、もう 1 匹は 19 ppm 相当であった。なお、対照群は設定されなかった。乳汁及び尿（1 日 2 回採取）、糞（1 日 1 回採取）並びに最終投与後 24 時間以内に採取した組織サンプルを試料とした。

尿及び糞中に 79～89% TAR、乳汁及び組織中に 2% TAR の放射能が認められた。乳汁中の放射能は試験 8 日に最大値に達し、その後はわずかに減少した。

各試料中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

尿中から親化合物は認められず、B のグルクロン酸抱合体が 80～90%TRR、F が 8～19%TRR 認められた。脂肪及び試験 7 日の乳汁からは、親化合物が 66～79%TRR (0.015～0.17 µg/g)、B が 13～23%TRR (0.002～0.02 µg/g) 認められた。肝臓及び腎臓からは、親化合物が 0.7～3.5%TRR (0.01 µg/g 未満)、B が 82～92%TRR (0.09～0.13 µg/g) 認められた。(参照 80)

表 5 各試料中の残留放射能濃度 (µg/g)

	投与量	脂肪	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚	乳汁
ヤギ①	15 ppm	0.10	0.18	0.26	0.03	0.11	0.024 (試験 8 日午後)
ヤギ②	19 ppm	0.22	0.27	0.35	0.03	0.18	0.047 (試験 8 日午後)

(6) ニワトリ

産卵期白色レグホン種ニワトリ (一群雌 4 羽) に ^{14}C -クロルピリホスを 0 及び 2.26 mg/羽/日 (混餌飼料濃度では 20 ppm 相当) で経口投与する動物体内運命試験が実施された。卵及び糞尿 (毎日採取) 並びに最終投与 12 時間後に採取された組織を試料とした。

各試料における放射能濃度、親化合物及び代謝物の割合は表 6 に示されている。

分析された試料における主要成分は、クロルピリホス及び代謝物 B であった。また、糞尿中には 88～94%TAR が排泄された。(参照 80)

表 6 各試料における放射能濃度、親化合物及び代謝物の割合

試料	総残留放射能濃度	クロルピリホス	代謝物 B
	µg/g	%TRR	%TRR
肝臓	0.054	<1	<1
(加水分解物)		<1	64
腎臓	0.154	1	71
筋肉	0.10	—	—
砂囊	0.024	—	—
心臓	0.068	—	—
胃腸管内容物	0.224～0.393	—	—
皮膚	0.126	70	13
脂肪	0.198	88	<1
卵黄	0.15 ¹⁾	32	49
卵白	0.026 ²⁾	—	—

— : データなし又は検出されず。

1) : 試験 9 又は 10 日に 0.15 µg/g の定常状態に達した。

2) : 試験 7 日に 0.026 µg/g の定常状態に達した。

(7) サル

アカゲサル（一群雌雄各 1 匹、ただし 2.00 mg/kg 体重/日投与群のみ雌 1 匹、雄 2 匹）にクロルピリホス（純度不明）を 0.08、0.40 及び 2.00 mg/kg 体重/日の用量で 6 カ月間強制経口投与し、投与開始 16 週間後に採取された尿（24 時間採取）を試料とした動物体内運命試験が実施された。

いずれの投与群においても、親化合物は検出されなかった。代謝物 B が 0.08、0.40 及び 2.00 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 0.03～0.23、0.35～0.80 及び 0.97～4.91 mg 検出された。（参照 6）

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

りんご（品種：ゴールドデンデリシャス）の木全体に、 ^{14}C -クロルピリホスを用いて調製した散布液を 180 mg/本の用量で 2 回散布し、14 日後に収穫された果実を試料とした植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は約 0.1 mg/kg であった。果皮には約 95%TRR が分布し、そのうちクロルピリホスは 36.3～36.5%TRR、主要代謝物 B が 5.8～7.2%TRR、未同定代謝物 XA、XB、XC、XD 及び XE がそれぞれ 8.4～8.6、4.9～5.4、5.2～5.7、3.2～5.4 及び 5.5～5.7%TRR 認められた。XA は 2 成分からなり、質量数 316 を示し、光分解による脱塩素化合物と推定された。XB はアルカリ加水分解により B に変換された。なお、果肉及び種子での残留放射能は 0.005 mg/kg 以下であった。（参照 9）

(2) だいち

だいち（品種：Corsby）の子実がついた後、 ^{14}C -クロルピリホスを用いて調製した散布液を 1,120 g ai/ha の用量で散布し、処理 14 日後（青刈り期）及び処理 52 日後（成熟期）に採取して風乾した試料を用いた植物体内運命試験が実施された。

青刈り期において、残留放射能はだいち全体の生重量に対し 5.09 mg/kg、乾燥重量に対し 25.9 mg/kg 分布し、種子及びさやには乾燥重量で 4.4 mg/kg 分布した。主な残留放射能はクロルピリホスであり、36.4%TRR (1.9 mg/kg) を占めていた。代謝物 B は、遊離型として 5.7%TRR (0.17 mg/kg)、アルカリ加水分解により得られる結合型として 18.1%TRR (0.92 mg/kg) を占めた。

成熟期では、子実及び子実以外の試料にそれぞれ乾燥重量で 0.50 及び 4.15 mg/kg 分布した。子実中の主な残留放射能は遊離型の代謝物 B であり、8.8%TRR (0.02 mg/kg) を占めた。また、クロルピリホスが 2.6%TRR、結合型の代謝物 B が痕跡程度 (<0.01 mg/kg) 検出された。子実以外の部位からはクロルピリホスが 28.8%TRR、結合型代謝物 B が 25.1%TRR、遊離型代謝物 B が 6%TRR 検出された。

主要代謝物はいずれの試料でも B（遊離型及び結合型）であり、青刈り試料、成熟期の子実及び子実以外の試料でそれぞれ 23.8、8.8 及び 31.1%TRR を占めた。それ以外の代謝物は 6.8%TRR 以下であった。なお、成熟期の子実において、天然成分に同化された ^{14}C は 66%TRR であった。（参照 10）

（３）てんさい

^{14}C -クロルピリホスを用いたてんさい（品種：US-H-20）における植物体内運命試験が行われた。本試験の試験設計概要は表 7 に示されている。

表 7 植物体内運命試験（てんさい）における試験設計概要

試験群	I	II ¹⁾	III
処理方法	土壌処理 ²⁾	土壌処理 ²⁾ + 茎葉散布処理	茎葉散布処理
処理量	0.119 g ai/m	0.119 g ai/m + 1,120 g ai/ha	1,120 g ai/ha
試料採取日	処理 38 日後(間引き) 処理 163 日後(成熟期)	土壌処理 38 日後(間引き) ³⁾ 最終処理 107 日後(成熟期)	処理 107 日後 (成熟期)

¹⁾：II 群のみ 2 試験区（II a 及び II b とする）で実施。

²⁾：播種時に植溝処理 ³⁾：茎葉散布する前に採取。

各試料中の総残留放射能濃度は表 8 に示されている。

試験群 II b について代謝物の分析が実施された結果、間引き試料から親化合物が 1.4%TRR、遊離型代謝物 B が 1.6%TRR、結合型代謝物 B が 57.5%TRR 検出された。成熟期の茎葉部から親化合物は検出されず、代謝物 B が 0.8%TRR 検出された。また、アルカリ加水分解により結合型代謝物 B が 29.6%TRR 検出された。成熟期の根部からは親化合物が 0.3%TRR、遊離型代謝物 B が 25.8%TRR、E（メトキシピリジン）が 9%TRR 同定された。また、ショ糖分画中に根部残留放射能の 40.5%が取り込まれていた。（参照 11）

表 8 てんさい各試料中の総残留放射能濃度

試験群	総残留放射能濃度 (mg/kg)		
	間引き試料	成熟期茎葉	成熟期根部
I	0.61	0.02	0.11
II a	0.67	0.02	0.21
II b	0.81	0.04	0.23
III	／	0.04	0.11

／：試料採取せず

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

7 種類の海外土壌 [米国土壌 (コマース壤土、バーンズ壤土、ノーフォーク砂壤土、マイアミシルト質壤土、カトリンシルト質埴壤土及びストックトン埴土) 及びドイツ土壌 (ジャーマン 2:3 砂壤土)] に ^{14}C -クロルピリホス (標識位置不明) を 6.7 mg/kg の用量でに混和後、25℃の暗所で 360 日間インキュベーションし、好氣的条件 (全 7 土壌)、好氣的及び嫌氣的条件 (試験開始 30 日後より嫌氣的条件、コマース壤土及びストックトン埴土のみ) 及び嫌氣的条件 (コマース壤土及びストックトン埴土のみ) におけるクロルピリホスの湛水土壌中運命試験が実施された。

推定半減期、 $^{14}\text{CO}_2$ 量及び分解物生成量は表 9 に示されている。

好氣的条件下における試験期間中の減衰曲線は、一次反応式よりは 2 コンパートメントモデルによりよく近似することができた。また、未抽出放射能は少なく、一時的に 10%を超える場合はあったものの 1~5%であり、これらの放射能は主としてフルボ酸に取り込まれていた。

主要分解経路は B 及びその脱メチル体の分解物 E の生成であり、最終的に二酸化炭素へと分解されると考えられた。なお、嫌氣的条件においては B の検出量が高く、E への分解は少なく、二酸化炭素もほとんど生成しなかった。

(参照 12)

表 9 土壌中運命試験における推定半減期、 $^{14}\text{CO}_2$ 生成量及び分解物の生成量

試験条件	土壌	推定半減期 (日)	生成量 (%TAR)				
			$^{14}\text{CO}_2$ (360 日 後)	B		E	
				最大値	到達日	最大値	到達日
好氣的	コマース	11	88.5	38.0	14 日	1.6	30 日
	バーンズ	22	62.8	32.5	30 日	10.7	120 日
	ノーフォーク	102	31.1	33.7	270 日	1.5	360 日
	マイアミ	24	83.3	30.8	60 日	0.4	270 日
	カトリン	34	75.0	19.4	30 日	6.0	120 日
	ストックトン	107	26.6	21.9	360 日	4.6	360 日
	ジャーマン 2:3	141	52.8	6.2	270 日	0.1	270 日
好氣的及 び嫌氣的	コマース	15	29.9	54.9	360 日	0.6	270 日
	ストックトン	58	6.1	53.5	270 日	0.8	60 日
嫌氣的	コマース	39	0.6	93.0	270 日	0.7	14 日
	ストックトン	51	1.1	63.6	360 日	tr	—

tr: 痕跡量 —: 痕跡量のため特定できず

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [褐色火山灰土 (茨城)、埴壤土 (和歌山)、中祖粒黄色土大代統重埴土 (岡山) 及び砂丘未熟土 (宮崎)] を用いた土壌吸着試験が実

施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 25.0～153、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,670～10,600 であった。(参照 13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -クロルピリホスを pH 5、7 及び 9 のリン酸緩衝液に 0.6 mg/L となるよう添加し、25℃で35日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

クロルピリホスの推定半減期は pH 5 及び 7 で 72 日、pH 9 で 16 日であった。主要分解物は B 及び F であった。主要分解経路は加水分解反応であると考えられ、B を経て F へ、又は直接 F になると考えられた。いずれの pH においても、試験終了時に親化合物が 39.6～69.3% TAR 残存していた。(参照 14)

(2) 水中光分解試験

^{14}C -クロルピリホスを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液又は pH 7.62 の自然水に濃度 0.5～1 mg/L となるように添加し、24.5～26.0℃で蛍光被覆水銀灯光(光強度：1.50 W/m²、波長：300～320 nm) 又は 20.9℃で自然光(北緯 43.4°) を照射し、水中光分解試験が実施された。

クロルピリホスの 20.9℃における緩衝液中での推定半減期は、約 30 日であった。なお、25℃の暗所対照区における緩衝液中の半減期は 74 日であり、自然光による緩衝液中及び自然水中における推定半減期はそれぞれ 26.4 及び 33.8 日であった。

主要分解物は、緩衝液及び自然水中でシュウ酸を主成分とする有機酸であった。光分解物の割合は、すべての物質で 10% TAR 以下であったが、緩衝液及び自然水中の分解物としてわずかに(1～4% TAR 以下) 脱クロル体であるホスホロチオリン酸ジクロロピリジニルエステル(分解物 G、H、I) が検出された。B や F (脱エチル体) は検出されなかった。(参照 15)

5. 土壌残留試験

洪積土(長野)、火山灰土(栃木)、火山灰土・壤土(茨城) 及び沖積土・埴土(高知) を用いて、クロルピリホスを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場) が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 16～17)

表 10 土壌残留試験成績

試験	土壌	濃度	推定半減期（日）
容器内試験	火山灰土	原体	14～28
	洪積土	18 mg/kg	14～28
	火山灰土・壤土	純品	30
	沖積土・埴壌土	5.0 mg/kg	35
圃場試験 (畑地)	火山灰土	1,250～1,500 ^{SP}	≤10
	洪積土	g ai/ha	10～20
	火山灰土・壤土	90,000 ^G	32
	沖積土・埴壌土	g ai/ha	12

注) G : 粒剤、SP : 水溶剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用いて、クロルピリホス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2に示されている。クロルピリホスの最高値は、最終散布7日後に収穫した茶（荒茶）の23.2 mg/kgであったが、14日後、21日後にはそれぞれ3.16 mg/kg、0.560 mg/kgと減衰した。（参照18～23、65）

(2) 畜産物残留試験

ウシ、ブタ及びニワトリを用いた畜産物残留試験が実施された。結果は別紙4に示されている。

クロルピリホスの畜産物における最高値は、ウシに100 ppmで30日間強制経口投与後の腎臓周囲脂肪における4.2 µg/gであった。ウシの乳汁、ブタの筋肉及び鶏卵では0.03 µg/g以下であった。（参照80）

(3) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、クロルピリホスを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表11に示されている。詳細は別紙5に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からクロルピリホスが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

なお、清涼飲料水中のモニタリングデータは提出されていない。

表 11 食品中より摂取されるクロルピリホスの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (μ g/人/日)	9.8	8.2	8.3	10.7

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 24)

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 匹	0、1、3、10、 30、100、300	3	10	流涎、流涙、筋緊張度低下、 体温低下、運動協調障害。
		Wistar ラット	雄 3 匹	0、5、15、50、 150、500	5	15	運動性低下、攣縮、運動協 調障害、握力低下、縮瞳。
	睡眠時間	ICR マウス	雄 8 匹	0、1、10、100	10	100	有意な延長。
	痙攣誘発 作用	ICR マウス	雄 10 匹	0、1、10、100	100	-	影響なし。
	体温	Wistar ラット	雄 6 匹	0、5、15、50	15	50	投与 1~6 時間後まで体温 が有意に低下したが、8 時 間後には回復。
	脳波	Wistar ラット	雄 6 匹	0、5、15、50	15	50	皮質脳波が低振幅速波化 し、海馬では覚醒波が惹 起。
循環器	血圧・ 心拍数	Wistar ラット	雄 6 匹	0、5、15、50	50	-	影響なし。
自律神経	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 匹	0、5、15、50	5	15	有意な縮瞳。
消化器	腸管 輸送能	ICR マウス	雄 8 匹	0、1、10、100	1	10	10 mg/kg 体重でのみ有意 に亢進。
血液	血液凝固	Wistar ラット	雌 6 匹	0、5、15、50	50	-	影響なし。
	溶血作用	Wistar ラット	雄 6 匹	0、5、15、50	50	-	影響なし。
	ChE	Wistar ラット	雄 6 匹	0、0.15、0.5、 1.5、5、15、50	0.5	1.5	血漿 ChE 活性を有意に抑 制。

・いずれの試験においても、溶媒は 0.5%トラガント水溶液、投与方法は強制経口投与で実施された。

－：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロルピリホス（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 25～31）

表 13 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	ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	163	135	雄で強い ChE 活性阻害作用 全投与群で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹	88		症状記載なし 59 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss-Webster マウス 雄 10 匹	102		自発運動減少、流涎、呼吸困難 63 mg/kg 体重以上で死亡例
	ウサギ (系統不明) 雄又は雌 2 匹	1,000～ 2,000		症状記載なし 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ウサギ (系統不明) 雌 3 匹		>675	症状及び死亡例なし
	ウサギ (系統不明) 雄 10 匹			縮瞳、下痢、流涎、チアノーゼ 900 mg/kg 体重以上で死亡例
	モルモット (系統不明) 雄 4 匹	504		症状記載なし 全投与群で死亡例
	ヒナドリ（ 系統不明） 雄 4 羽	32		症状記載なし 全投与群で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	血涙、自発運動減少、彎曲姿勢、 立毛、眼球突出 死亡例なし
吸入	アルビノラット (HC/CFHB) 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.2	>0.2	

代謝物 B の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。
なお、ビーグル犬でも実施されたが、催吐作用のため、LD₅₀ は求められなかった。（参照 32～34）

表 14 急性毒性試験結果概要（代謝物 B）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	アルビノラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	1,000～ 3,000	1,000～ 3,000	症状なし 3,000 mg/kg 体重で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹	794	870	弛緩性麻痺、呼吸困難及び流涎 全投与群で死亡例
	Swiss-Cox マウス 雌雄各 15 匹	380	415	振戦、弛緩性麻痺、呼吸困難及 び眼球突出

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、50 及び 100 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 15 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 36）

表 15 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重	・ 紅鼻汁、紅涙 ・ FOB の変化（流涎、反応性低下、振戦、強調運動障害及び排便減少）	・ 筋緊張低下、過剰反応 ・ FOB の変化（筋緊張低下、流涎、流涎及び排尿減少）
50 mg/kg 体重以上	・ 外陰部の汚れ ・ 体重減少（2 日目） ・ 自発運動量減少	・ 会陰部の汚れ ・ 紅鼻汁、紅涙 ・ 体重減少（2 日目） ・ FOB の変化（異常行動、協調運動障害、振戦、反応性低下及び排便減少） ・ 自発運動量減少
10 mg/kg 体重	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

（３）急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

白色レグホン鶏（一群雌 10 匹）又は雑種鶏（一群雌 10 匹）を用い、保護剤として硫酸アトロピン 30 mg/kg 体重を検体投与 30 分前に投与後、クロルピリホスをゼラチンカプセルによる強制経口（原体：0、50 及び 100 mg/kg 体重）投与して急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 37、38）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びに NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。（参照 39～41）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 42）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、1.0、5.0 及び 15 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 65）

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	・尿による汚れ ・体重増加抑制	・尿による汚れ ・RBC 及び PCV 減少 ・会陰部の汚れ
5.0 mg/kg 体重/日 以上	・RBC 減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・副腎束状帯空胞化	・脳 ChE 活性阻害（20%以上）
1.0 mg/kg 体重/日 以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
0.1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、4、8、16、31、63、125、250、500 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量（計算値¹）

投与群	4 ppm	8 ppm	16 ppm	31 ppm	63 ppm	125 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.2	0.4	0.8	1.55	3.15	6.25	12.5	25

¹ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 82）。以下同じ。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

500 ppm 投与群の雄 3 例及び雌 1 例、250 ppm 投与群の雌雄各 5 例、125 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 3 例、63 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 2 例が死亡した。500 ppm 投与群の生存動物では痙攣、立毛、縮瞳等の症状が激しかったため、開始 1 週間ewith 殺処分し、血清 ChE 活性が測定された。

250 ppm 投与群では経過日数と共に症状が重篤となったため、2 カ月目に無処置飼料を与え回復状態を観察した。

8ppm 群で増加傾向、16ppm 群以上で有意な増加が観察された AST については、関連する変化が認められなかったことから投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、63 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 31 ppm [1.55 mg/kg 体重/日 (計算値)] であると考えられた。(参照 43)

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・全例死亡 (切迫と殺を含む)	・全例死亡 (切迫と殺を含む)
250 ppm	・体重減少 ・摂水量減少	・体重減少 ・飲水量減少
125 ppm 以上	・結膜炎、角膜の損傷、目のふちのただれ	・結膜炎、角膜の損傷、目のふちのただれ
63 ppm 以上	死亡・体重増加抑制	死亡・体重増加抑制
31 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ddY マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、4、8、16、31、63、125、250 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量 (計算値)

投与群	4 ppm	8 ppm	16 ppm	31 ppm	63 ppm	125 ppm	250 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.6	1.2	2.4	4.65	9.45	18.8	37.5	75

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

500 ppm 投与群の雄 6 例、雌 1 例、250 及び 125 ppm の雄各 2 例が死亡した。500 ppm 投与群については死亡例が多数認められたため、投与開始後 2 カ月目で無処置飼料を与え回復群とした。

31 ppm 投与群の雄のみ尿細管円柱がみられ、腎糸球体に検体投与による変化が認められたが、用量依存性が認められないことから投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、125 ppm 投与群の雄で死亡、250 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雄で 63 ppm [9.45 mg/kg 体重/日 (計算値)]、雌で 125 ppm [18.8 mg/kg 体重/日 (計算値)] であると考えられた。(参照 43)

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・ 体重減少	・ 死亡 ・ 体重減少
250 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ ALT 及び AST 増加	・ 体重増加抑制
125 ppm 以上	・ 死亡	・ 125 ppm 以下毒性所見なし
63 ppm 以下	・ 毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50、200、400 及び 800 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

赤血球 AChE 活性阻害が雄の 50 ppm 以上投与群、雌の全投与群において認められたが、用量相関性が明らかでなかったため毒性所見としなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 50 ppm 以上投与群の雌で脳 AChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 5 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 67)

表 21 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
800 ppm	・ 体重減少 ・ 急性又は亜急性角膜炎	・ 生殖器の尿による汚れ ・ 体重減少
400 ppm 以上	・ 死亡率増加 ・ 眼球混濁 ・ 副腎脂肪性色素沈着	・ 死亡率増加 ・ 眼球混濁 ・ 急性又は亜急性角膜炎
200 ppm 以上	・ 生殖器の尿による汚れ ・ 脳 AChE 活性阻害 (20%以上)	・ 副腎脂肪性色素沈着
50 ppm 以上	・ 50 ppm 以下毒性所見なし	・ 脳 AChE 活性阻害 (20%以上)
5 ppm		・ 毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (検体投与群 : 一群雌雄各 2 匹、対照群 : 雌雄各 4 匹) を用い

た混餌投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

試験開始当初の投与濃度は 0、200（A、B 群の 2 群設定）、600 及び 2,000 ppm であったが、200 及び 600 ppm 投与群において、投与開始後コリン作動性症状（眼の拡張、流涎、軟便、嘔吐、被毛粗剛、呼吸困難等）が認められたため、投与濃度が変更された。本試験の投与群設定は表 22 に示されている。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の投与群設定

投与濃度(ppm)		平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	備考
開始当初	変更後		
(A 群)200	0	5.8	投与後 45 日目より休薬
(B 群)200	200	3.4	45 日間 200 ppm で混餌投与、5 日間休薬後、再び 200 ppm で混餌投与
2,000	60	1.8	投与 5 日より 60 ppm に変更
600	20	0.8	投与 16 日より 20 ppm に変更

A 群雌雄で摂餌量の減少、B 群の雌及び全投与群の雄で体重増加抑制が認められた。全投与群で赤血球 ChE 活性阻害（阻害率不明）が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄で 20 ppm 未満（0.8 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。（参照 44）

（6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.01、0.22 及び 5 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡及び明瞭な臨床症状は認められなかった。0.22 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）、5 mg/kg 体重/日投与群で体重減少及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。血液学的、血液生化学的、尿検査、眼検査、肉眼的及び病理組織学的検査において、検体投与に関連した変化はなかった。

本試験において、0.22 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められるので、無毒性量は雌雄とも 0.01 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 68）

（7）6 カ月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、0.03、0.15 及び 0.75 mg/kg 体重/日）投与による 6 カ月間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は対照群で雌雄各 1 例、0.03 mg/kg 体重/日投与群で雄 2 例、0.15 mg/kg 体重/日投与群で雄 2 例及び雌 1 例、0.75 mg/kg 体重/日投与群で雄 7

例及び雌 3 例であった。

0.75 mg/kg 体重/日投与群で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。脳 ChE 活性には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、雌雄で 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

（８）６カ月間亜急性毒性試験（サル）＜参考データ＞

アカゲサル（一群雄 2 匹、雌 1～2 匹、投与 3 カ月後に各群雄 1 匹を中間と殺）を用いた強制経口（原体：0、0.08、0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日）投与による 6 カ月間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で認められた。

0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群で赤血球 ChE 活性阻害（阻害率不明）が認められた。中脳及び大脳 ChE 値は、2.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 例のみで減少が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄で 0.08 mg/kg 体重/日であると考えられた。しかし、本委員会、本試験は使用した動物の匹数が少ないため、ADI 設定に用いるにはデータの信頼性が不十分であると判断し、参考データとした。（参照 27）

（９）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、0.1、1.0、5.0、及び 15.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 23 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 23 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 (mg/kg 体重/日)		0.1	1.0	5.0	15.0
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.095	0.96	4.95	15.3
	雌	0.12	0.96	4.95	14.9

15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で自発運動量減少、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で会陰部の汚れが認められた。

本試験の無毒性量は、雄で 5.0 mg/kg 体重/日（4.95 mg/kg 体重/日）、雌で 1.0 mg/kg 体重/日（0.96 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 45）

（10）代謝物 B を用いた 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm）投与による代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験が実

施された。

10,000 ppm 投与群の雌雄で鼻出血痕、体重減少、雄で肝比重量増加、雌で摂餌量減少傾向が、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で利尿作用、雌で肝比重量増加が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄で 1,000 ppm (雄：約 78.9 mg/kg 体重/日、雌：約 113 mg/kg 体重/日；提出資料 47 の表 2 及び表 7 から換算) であると考えられた。(参照 46)

(11) 代謝物 B を用いた 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹、対照群のみ 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日) 投与による代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で食欲減退、ALP、AST 及び ALT 増加、雌で肝重量減少が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 47)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.01、0.03、0.1、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査で検体による影響はみられなかった。

1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄で 0.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 48)

(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.01、0.03、0.1、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査で検体による影響はみられなかった。3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量増加が、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

脳 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたので、無毒性量は雌雄で 0.1 mg/kg 体重/日で

あると考えられた。(参照 48)

(3) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

Sherman ラット (主群：一群雌雄各 25 匹、衛星群：一群雌雄各 57 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.01、0.03、0.1、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査で検体による影響はみられなかった。1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。雌の 0.1 mg/kg 体重/日投与群において、投与 30 及び 365 日に赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたが、その後の検査時期に同様の変化は認められなかったことから、これらの時期の赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) を毒性変化とは考えなかった。

本試験において、脳及び赤血球 ChE 活性阻害以外の影響は認められなかった。しかし、本試験は 1971 年に実施されており、ChE 活性阻害の測定値については、阻害率にばらつきがみられており、信頼性が乏しいと考えられ、また、GLP で実施された類似の試験があることから、ChE 活性阻害の測定値については参考値とし、評価の対象としなかった。発がん性は認められなかった。(参照 49)

(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.05、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、無毒性量は雄で 0.1 mg/kg 体重/日、雌で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 69)

表 24 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

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	・ T.Chol、TP 及び Glob 低下 ・ 尿比重増加 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質束状帯脂肪空胞化	・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 及び Glob 低下 ・ 尿比重増加 ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 副腎絶対及び比重量増加
1.0 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制 ・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.1 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	

（５）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 56 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、5 及び 15 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.5 ppm	5 ppm	15 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.045	0.460	1.48
	雌	0.049	0.490	1.51

いずれの投与群でも一般状態、体重、剖検及び病理組織学的検査で検体による影響はみられなかった。本試験において、毒性所見は認められなかったため、無毒性量は、雌雄ともに本試験の最高用量 15 ppm（雄：1.48 mg/kg 体重/日、雌：1.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 50）

（６）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 64 匹）を用いた混餌（原体：0、5、50 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7～1.1	6.1～12	32～55
	雌	0.7～1.2	6.6～12	34～62

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

5 ppm 投与群の雄において、投与 78 週に脳 ChE 活性が 27%阻害されたが、

統計学的有意差はなく偶発的变化と考えられた。

肉眼観察において、肺の結節が雄の対照群で 5/31、5 ppm 投与群で 4/26、50 ppm 投与群で 2/37、250 ppm 投与群で 14/49 例に観察され、これらの結節は組織学的に気管支－肺胞腺腫又は腺癌と診断されたが、発生頻度は背景データの範囲内であった。病理組織学的検査では腫瘍性病変の発生頻度に、対照群と投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm（雄：0.7 mg/kg 体重/日、雌：0.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 70）

表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	・ 眼球混濁、流涎及び頭部脱毛 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝臓の軽度亜急性胆管炎、組織球増生、小葉中心性肝細胞脂肪空胞化 ・ (眼球の変化)	・ 眼球混濁、流涎及び頭部脱毛 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ (眼球の変化)
50 ppm 以上	・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）	・ 赤血球 ChE 活性阻害（20%以上） ・ 脳 ChE 活性阻害（20%以上）
5 ppm	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

12. 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、0.1、1.0 及び 5.0 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、親動物では 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）（P 及び F₁ 世代）が、児動物では 5.0 mg/kg 体重/日投与群で生存率低下及び体重増加抑制（F₁ 世代）が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 0.1 mg/kg 体重/日、児動物で雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 71）

表 28 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	5.0 mg/kg 体重/日	・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・副腎束状帯空胞化	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・副腎束状帯空胞化、束状帯染色性変化	・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・副腎束状帯空胞化	・脳 ChE 活性阻害（20%以上） ・副腎束状帯染色性変化
	1.0 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	・赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）
	0.1 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
児動物	5.0 mg/kg 体重/日	・生存率低下 ・体重増加抑制	・生存率低下 ・体重増加抑制	・毒性所見なし	・毒性所見なし
	1.0 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし		

（２）発生毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌 31～33 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.1、3.0 及び 15 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、15 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、唾液分泌物過多、膣口出血及び振戦が、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）が認められた。

胎児では、検体投与の影響は観察されなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 15 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 51）

（３）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 32 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、0.5、2.5 及び 15 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、15 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に振戦が認められ、軽度の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

赤血球及び脳 ChE 活性は測定されていない。

胎児については、15 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡がわずかに増加した。着床後胚死亡の増加は、母動物毒性に関連したものと推察された。全投与群で着床前胚損失の増加が認められたが、用量依存性はなく、胚損失率

は本試験実施施設の背景対照値の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。胎児の外表、内臓及び骨格の観察において、変異、奇形等の発生頻度に対照群と投与群との間に有意差はなかった。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の母動物で振戦等、胎児で着床後胚死亡の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 2.5 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 72)

(4) 発生毒性試験 (マウス) ①

CF-1 マウス (一群雌 40~51 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、1.0、10 及び 25 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、25 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量及び摂水量減少が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で流産、振戦、嗜眠等の症状、赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

胎児では、25 mg/kg 体重/日投与群で体重減少及び頭臀長短縮が認められた。なお、10 mg/kg 体重/日以上の投与群で胎児ホモジネート液中 ChE 活性低下が認められたが、毒性学的意義は不明であったため、毒性変化とは考えなかった。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児で体重減少等が認められたので、無毒性量は母動物で 1.0 mg/kg 体重/日未満、胎児で 10 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 52)

(5) 発生毒性試験 (マウス) ②

マウスを用いた発生毒性試験① [12. (4)] において母動物で無毒性量が得られなかったため、追加試験として CF-1 マウス (一群雌 35~41 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

胎児では 10 mg/kg 体重/日投与群で胎児ホモジネート液中 ChE 活性低下が認められたが、毒性学的意義は不明であったため、毒性変化とは考えなかった。

本試験において、母動物では 1.0 mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められ、胎児では毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10 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 52)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 14 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、1、9、81 及び 140 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、140 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。赤血球及び脳 ChE 活性は測定されていない。

胎児では、140 mg/kg 体重/日投与群において平均胎児頭臀長の減少及び平均胎児体重低下傾向が認められた。同群では第 5 胸骨分節又は剣状突起未化骨が増加したが、この変化は胎児頭臀長の減少及び体長低下と関連した、軽度の発育遅延に相関した変化と考えられた。

本試験において、140 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で平均胎児頭臀長減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 81 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 73)

(7) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌 25 匹、衛星群 : 一群雌 5 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、0.3、1.0 及び 5.0 mg/kg 体重/日) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。得られた児動物は、生育 5 日に同腹児数が 10 匹 (可能な場合は雌雄各 5 匹) となるように児数調整し、4 つのサブセット (雌雄各 80 匹/サブセット) に割り付け、観察及び検査を行った。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

母動物において、分娩時の観察では、5.0 mg/kg 体重/日で死亡児又は喰殺された児動物数が増加し、これに伴い児動物の生存率及び生存児数が減少した。

児動物の 5.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳絶対重量低下、脳比重量増加、脳の各部位の寸法の減少、雄で包皮分離遅延、雌で膈開口遅延が認められたが、これらは児動物の低体重に起因した変化と考えられた。また、これらの動物において、神経病理組織学的検査で異常は認められなかった。1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で頭頂皮質幅が低下したが、これらの値は背景データの範囲内であり、脳重量に対する相対長 (脳重比長) を比較すると 1.0 mg/kg 体重/日投与群では有意差を示したが 5.0 mg/kg 体重/日投与群では対照群と差がなかった等の理由により、検体投与の影響とは考えなかった。空間変更時間差記憶テスト、自発運動量、体温、眼瞼開裂には投与の影響は認められなかった。

本試験において、0.3 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、5.0 mg/kg 体重/日投与群の児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物で 0.3 mg/kg 体重/日未満、児動物で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。児動物では種々の影響が認められたが、いずれも母動物の毒性徴候の二次的影響と考えられ、本剤の直接的影響とは

考えられなかった。発達神経毒性は認められなかった。(参照 74)

表 29 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
5.0 mg/kg 体重/日	- 筋線維束収縮（妊娠期及び哺育期） - 過呼吸及び過反応性（哺育期） - 体重増加抑制¹⁾（妊娠 16～20 日及び哺育期） - 摂餌量減少¹⁾（哺育期） - 脳 ChE 活性阻害（20%以上）	- 体重増加抑制（雄は検査期間中、雌は哺乳期） - 摂餌量減少 - 低体重（生育 12 日） - 脳絶対重量低下、脳比重量増加（生育 12 日） - 脳各部位の寸法の減少（大脳の前方向の長さ、小脳の前方向の長さ及び高さ、頭頂皮質、尾状核、被殻及び海馬回の厚さ減少）（生育 12 日） - 聴覚性驚愕順化における潜時延長及びピーク反応減弱（生育 23 日） - 包皮分離遅延（雄） - 膣開口遅延（雌）
1.0 mg/kg 体重/日 以上		1.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.3 mg/kg 体重/日 以上	赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）	

¹⁾：統計学的有意差はないものの、検体投与の影響と考えられた。

（8）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考データ＞

SD ラット（一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体、P 世代：0、0.03、0.10 及び 0.30 mg/kg 体重/日、F₁ 及び F₂ 世代：0、0.10、0.30 及び 1.0 mg/kg 体重/日）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

検体投与に関連する毒性影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は P 世代の親動物及び児動物の雌雄で 0.30 mg/kg 体重/日、F₁ 及び F₂ 世代の親動物及び児動物の雌雄で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。

また、F₂ を交配させて得られた SD ラット（一群雌 20 匹、雄 10 匹）に混餌（原体：0、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg 体重/日、ただし雌の妊娠 6～15 日にのみ強制経口）投与して、発生毒性試験が実施された。

親動物では、1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害（阻害率不明）が認められた。

胎児において、0.1 及び 0.3 mg/kg 群では内臓及び骨格検査が実施されていないが、1.0 mg/kg 体重/日投与群で骨格及び内臓変異、発現頻度の上昇、化骨遅延、水腎症、水尿管症の増加が認められた。

F₂ を用いた発生毒性試験においては、胎児の無毒性量は得られなかった。

繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 53)

1 3. 遺伝毒性試験

クロルピリホスの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラットリンパ球初代培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、すべて陰性であった。クロルピリホスは遺伝毒性を有しないものと考えられた。(参照 54～57)

表 30 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	Bacillus subtilis (H17、M45 株)	20～2,000 μg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) Escherichia coli (WP2hcr 株)	10～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験②	S. typhimurium (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) E. coli (WP2uvrA 株)	10～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常 試験	ラットリンパ球 初代培養細胞	16.7～167 μg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 4～5 匹)	7、22、70* mg/kg (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

* : 70 mg/kg 体重は、LD₅₀ 値 (111 mg/kg 体重) の 60%に相当する。

1 4. その他の試験

(1) 急性毒性試験 (ヒト)

クロルピリホスのヒト志願者における、急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験が実施された。

健常男性 6 人に 0.5 mg/kg 体重を単回経口投与し、その 4 週間後、0.5 mg/kg 体重又は 5.0 mg/kg 体重を前腕内側の皮膚に塗布投与した。

経口投与により、投与量の約 70%が吸収され、速やかに B へと代謝された。経皮投与では投与量の 3%が B として尿中に排泄され、投与量の極少量しか吸収されないことが示唆された。

経口及び経皮両投与において、親化合物の血中濃度は低く、30 ng/mL 以下であった。また、尿中から親化合物は検出されなかった。B の血中濃度は、経口投与 6 時間後及び塗布投与 24 時間後に最高値に達し、それぞれ 930 及

び 63 ng/mL であった。B の血中半減期は 27 時間であった。

検体投与による毒性影響は認められなかった。(参照 35)

(2) ヒト志願者における投与試験<参考データ>

ヒト健常男子 (1 群 4 人) に、クロルピリホス錠剤を 21 日間経口 (原体 : 0、0.014、0.03 及び 0.10 mg/kg 体重/日) 投与し、安全性試験が実施された。

0.10 mg/kg 体重/日投与群では、血漿 ChE が投与 9 日に平均 34% まで阻害されたため、その後の投与は中止された。尿中から親化合物及び代謝物は認められなかった。

いずれの群においても、血液学的検査、生化学的検査及び尿検査のいずれの項目にも異常は認められなかった。0.10 mg/kg 体重/日投与群の一人に風邪に類似した症状がみられたが、投与中止後 (試験 10 日以降) に回復した。赤血球 ChE 活性においては有意な差は認められなかった。

0.03 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿 ChE 活性阻害が認められた (投与終了後 4 週間以内に回復) が、赤血球 ChE 活性はいずれの投与群においても有意な差は認められなかった。

本試験における無毒性量は、男性で 0.10 mg/kg 体重/日であると考えられたが、以下の理由を総合的に勘案し、本試験結果は ADI の設定根拠に含めないこととした。

- ① 男性のみによる試験であり、例数も 1 群 4 人と少ないこと。
- ② 投与 9 日目の時点で血漿 ChE 活性が低下傾向を示しており、投与を継続した場合に、最高用量群で赤血球 ChE 活性が阻害される可能性が否定できないこと。(参照 59)

(3) イヌにおける AChE 活性測定

ビーグル犬 (一群雌雄 4 匹) に 42 日間混餌 (原体 : 0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日) 投与し、赤血球、脳及び末梢組織 (迷走神経下神経節、横隔膜、左心房及び大腿四頭筋) の AChE 活性について検討された。

赤血球中 AChE 活性は、全投与群で 3 週間以内に用量依存性の有意な減少 (20% 以上の阻害) を示し、その後も低下し続けた。

脳 AChE 活性については、20% 以上の阻害はみられなかった。末梢組織では、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄の左心房においてのみ、20% 以上の AChE 活性阻害 (統計学的有意差なし) が認められ、検体投与の影響を否定できないと考えられた。

本試験において、全投与群で赤血球中 AChE 活性阻害 (20% 以上) が認められたので、無毒性量は 0.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。なお、脳及び末梢組織に対する無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 75)

(4) イヌにおける AChE 活性阻害についての予備検討

ビーグル犬(一群雄 3 匹)に 28 日間混餌(原体:0、0.3、0.6 及び 1.2 mg/kg 体重/日)投与し、赤血球、脳及び末梢組織(迷走神経下神経節、横隔膜、左心房、左心室及び大腿直筋)の AChE 活性について検討された。

赤血球 AChE 活性は、全投与群で用量依存性及び時間依存性に阻害され、0.6 mg/kg 体重/日以上投与群では 20%以上の阻害が認められた。赤血球 AChE 阻害が 3 週時と 4 週時で同程度であったことから、この時期に阻害がほぼ定常状態になることが示された。

脳 AChE 活性については、検体投与の影響は認められなかった。

迷走神経下神経節 AChE 活性が、1.2 mg/kg 体重/日投与群で低下したが、これは対照群の 1 例の AChE 活性が非常に高かったことが原因であり、対照群及び 1.2 mg/kg 体重/日の 6 例中 5 例でほぼ同じであった。

末梢組織 AChE 活性については、横隔膜、左心房、左心室、大腿直筋及び迷走神経下神経節すべてにおける AChE を総合的に評価したところ、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、赤血球 AChE 活性は 0.3 mg/kg 体重/日においても阻害されたが、20%以上の阻害がみられたのは 0.6 mg/kg 体重/日以上であった。脳及び末梢組織における AChE 活性は、最高投与量の 1.2 mg/kg 体重/日においても阻害されなかった。(参照 76)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロルピリホス」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したクロルピリホス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クロルピリホスは 80%以上が吸収された。投与後は各組織に速やかにかつ低レベルで分布し、クロルピリホス及び代謝物は体内に蓄積しないと考えられた。尿中から代謝物 B、B のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が同定され、推定代謝経路は、クロルピリホスからジエチルホスホロチオエートが切れて代謝物 B が生成し、B が未変化又はグルクロン酸抱合体若しくは硫酸抱合体の形で排泄される経路と考えられた。主な排泄経路は尿中であり、約 90%TAR が排泄された。

乳牛を用いた動物体内運命試験において、糞に投与量の 17%が排泄されたが、休薬後 2～4 日の糞からは検出されなかった。尿及びミルク中からは検出されなかった。クロルピリホスは胃液及び肝臓切片中でも安定であった。

¹⁴C で標識したクロルピリホスを用いたヤギ及びニワトリにおける動物体内運命試験が実施された結果、ヤギの尿及び糞中に 79～89%TAR、乳汁及び組織中に 2%TAR、ニワトリの尿及び糞中に 88～94%TAR の放射能が認められた。主要組織における主要成分は、クロルピリホス及び代謝物 B であった。

サルを用いた動物体内運命試験では、尿中にクロルピリホスは検出されず、主要代謝物は B であった。

りんご、だいず及びてんさいを用いた植物体内運命試験の結果、クロルピリホスは代謝を受け、主要代謝物はりんご及びだいずで B、てんさいで B 及び E であった。

野菜、果実、茶等を用いて、クロルピリホスを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。クロルピリホスの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 23.2 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、クロルピリホス投与による主な影響は脳及び赤血球 ChE 活性阻害であった。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性試験の ChE 活性阻害値は、阻害率にばらつきがみられ、信頼性が乏しいと判断され参考値とされたが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において妥当な測定値が得られており、ラットの長期投与における ChE 活性阻害の評価は可能であると考えられた。

イヌの亜急性毒性試験の無毒性量は 0.01 mg/kg 体重/日であったが、当該試験の最小毒性量が 0.22 mg/kg 体重/日であること、より長期の 1 及び 2 年間慢性毒性試験で 0.1 mg/kg 体重/日であることから、本剤のイヌにおける無毒性量は 0.1 mg/kg 体重/日と考えた。

ヒトにおける投与試験ではいずれの群においても血液学、生化学的検査及び

尿検査の項目に異常は認められなかった。0.1 mg/kg 体重投与群の一人に風邪に類似した症状がみられたが、投与中止後に回復した。サル試験結果については、使用した動物の匹数が少なくデータの信頼性が不十分であると判断し、参考データとした。また、ヒトの試験については、①男性のみによる試験であり、例数も1群4人と少ないこと、②投与9日目の時点で血漿 ChE 活性が低下傾向を示しており、投与を継続した場合に、最高用量群で赤血球 ChE 活性が阻害される可能性が否定できないこととの理由から、これらを総合的に勘案し、サル及びヒトの試験結果は ADI の設定根拠に含めないこととした。

各種試験結果より、農産物及び畜産物における暴露評価対象物質をクロルピリホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 31 に示されている。

ラットを用いた発達神経毒性試験で母動物の無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で、より長期に実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験及び2世代繁殖試験において無毒性量が得られている。食品安全委員会は、無毒性量のうち最小値がラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験、マウスを用いた発生毒性試験、イヌを用いた慢性毒性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験②
(動物種)	マウス
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(ADI 設定根拠資料③)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 及び 2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

なお、米国は、各種毒性試験で認められた血漿 ChE 活性低下等から、各種毒性試験における無毒性量の最小値を 0.03 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 100 で除した 0.0003 mg/kg 体重/日を慢性参照用量（cRfD）と設定している。

また、1982 年に FAO/WHO 合同残留農薬専門委員会（JMPR）は、各種毒性試験成績から、脳 ChE 活性阻害に対する無毒性量を 1 mg/kg 体重/日、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日としている。その上で、脳 ChE 活性阻害に対する無毒性量 1 mg/kg 体重/日については、ラット、マウス及びイヌにおける試験成績を安全係数 100 で除し、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日については、ヒト試験成績を優先し、ヒト志願者における試験成績を安全係数 10 で除して ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。

しかし、本委員会は、血漿 ChE 活性阻害については、毒性学的に意義が小さいとして毒性影響と考えず、また、[Ⅱ.14. (2)] のとおり、ヒト志願者における投与試験成績を採用しないとの合意を得た上で、従来日本では有機リン剤の ADI 設定の際に赤血球 ChE 活性阻害がエンドポイントとして採用されていたという経緯との整合性を鑑みて、各試験の無毒性量の最小値であり、赤血球 ChE 活性阻害に対する無毒性量でもある 0.1 mg/kg 体重/日を ADI 設定根拠とし、安全係数を 100 としたものである。

表 31 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種 ¹⁾	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ²⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、0.1、1.0、5.0、15	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上）
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、4、8、16、31、63、125、 250、500 ppm ----- 0.2、0.4、0.8、1.55、3.15、 6.25、12.5、25（計算値）	雄：31 ppm 雌：31 ppm	雄：63 ppm 雌：63 ppm	雌雄：体重増加抑制等
	6 カ月間 亜急性 毒性試験	0、0.03、0.15、0.75	雄：0.15 雌：0.15	雄：0.75 雌：0.75	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上）
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、0.1、1.0、5.0、15.0 ----- 雄：0、0.095、0.96、4.95、 15.3 雌：0、0.12、0.96、4.95、 14.9	雄：0.96 雌：0.96	雄：4.95 雌：4.95	雄：自発運動量減少 雌：会陰部の汚れ
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.05、0.1、1.0、10	雄：0.1 雌：1.0	雄：1.0 雌：10	雄：赤血球中 ChE 活性阻 害（20%以上）等 雌：脳 ChE 活性阻害（20% 以上）等 （発がん性は認められな い）
	2 世代 繁殖試験	0、0.1、1.0、5.0	親動物 P 雄：0.1 P 雌：0.1 F ₁ 雄：0.1 F ₁ 雌：0.1 児動物 P 雄：1.0 P 雌：1.0 F ₁ 雄：1.0 F ₁ 雌：1.0	親動物 P 雄：1.0 P 雌：1.0 F ₁ 雄：1.0 F ₁ 雌：1.0 児動物 F ₁ 雄：5.0 F ₁ 雌：5.0 F ₂ 雄：5.0 F ₂ 雌：5.0	親動物 雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害（20%以上） 児動物 生存率低下及び体重増加 抑制 （繁殖能に対する影響は認 められない）
	発生毒性 試験①	0、0.1、3.0、15	母動物：0.1 胎児：15	母動物：3.0 胎児：—	母動物：赤血球 ChE 活性 阻害（20%以上） 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められな い）
	発生毒性 試験②	0、0.5、2.5、15	母動物：2.5 胎児：2.5	母動物：15 胎児：15	母動物：振戦等 胎児：着床後胚死亡増加 （催奇形性は認められな い）
	発達神経 毒性試験	0、0.3、1.0、5.0	母動物：— 児動物：1.0	母動物：0.3 児動物：5.0	母動物：赤血球 ChE 活性 阻害（20%以上） 児動物：体重増加抑制等 （発達神経毒性は認められ ない）
マウス	90 日間 亜急性	0、4、8、16、31、63、125、 250、500 ppm -----	雄：63 ppm 雌：125 ppm	雄：125 ppm 雌：250 ppm	雄：死亡例 雌雄：体重増加抑制

動物種 ¹⁾	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/ 日)	備考 ²⁾
	毒性試験①	0.6、1.2、2.4、4.65、9.45、 18.8、37.5、75 (計算値)			
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、5、50、200、400、800 ppm	雄：50 ppm 雌：5 ppm (0.7 mg/kg 体重/日 に相当)	雄：200 ppm 雌：50 ppm	雌雄：脳 AChE 活性阻害 (20%以上)
	2年間 発がん性 試験	0、0.5、5、15 ppm 雄：0、0.045、0.460、1.48 雌：0、0.049、0.490、1.51	雄：1.48 雌：1.51	雄：－ 雌：－	毒性所見なし (発がん性は認められない)
	18カ月間 発がん性 試験	0、5、50、250 ppm 雄：0、0.7-1.1、6.1-12、 32-55 雌：0、0.7-1.2、6.6-12、 34-62	雄：0.7-1.1 雌：0.7-1.2	雄：6.1-12 雌：6.6-12	雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) (発がん性は認められない)
	発生毒性 試験①	0、1.0、10、25	母動物：－ 胎児：10	母動物：1.0 胎児：25	母動物：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 等 胎児：体重減少等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、0.1、1.0、10	母動物：0.1 胎児：10	母動物：1.0 胎児：－	母動物：赤血球 ChE 活性 阻害 (20%以上) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	0、20、60、200 ppm 0、0.8、1.8、3.4	雌：－ 雄：－	雄：0.8 雌：0.8	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (阻害率不明)
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、0.01、0.22、5	雄：0.01 雌：0.01	雄：0.22 雌：0.22	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.01、0.03、0.1、1.0、 3.0	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
	2年間 慢性毒性 試験	0、0.01、0.03、0.1、1.0、 3.0	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球 ChE 活性阻 害 (20%以上)
ウサギ	発生毒性 試験	0、1、9、81、140	母動物：81 胎児：81	母動物：140 胎児：140	母動物：体重増加抑制 胎児：頭腎長減少等 (催奇形性は認められない)

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

1)：サルとヒトにおける無毒性量の値は ADI 設定根拠に含めなかった。(各試験の項参照)

2)：備考欄に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	トリクロロ ピリジノール	3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール
D	—	<i>O</i> -3,5,6-トリクロロ-2-ピリジルホスフェート
E	メトキシ ピリジン	3,5,6-トリクロロ-2-メトキシ-ピリジン
F	脱エチル体	<i>O</i> -エチル- <i>O</i> -3,5,6-トリクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート
G	5-脱クロル体	<i>O,O</i> -ジエチル- <i>O</i> -3,6-ジクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート
H	6-脱クロル体	<i>O,O</i> -ジエチル- <i>O</i> -3,5-ジクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート
I	3-脱クロル体	<i>O,O</i> -ジエチル- <i>O</i> -5,6-ジクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート

—：参照資料中に略称の記載なし

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
ChE	コリンエステラーゼ
DT ₅₀	土壌中での半減期
FOB	機能観察総合検査
FPD	炎光光度検出器
GC	ガスクロマトグラフィー
Glob	グロブリン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NPD	窒素リン検出器
PCV	血中血球容積
RBC	赤血球数
TAR	総投与放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
大豆 1996 年	2	533 ^{EC}	3	7 14 21	0.005 0.005 <0.005	0.005* 0.005* <0.005
小豆 1999、2000 年	2	800 ^{EC}	2	7 14 21	0.053 0.038 0.039	0.035 0.023 0.023
ばれいしょ 1998 年	2	375 ^{EC}	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
かんしょ 1994 年	2	2700 ^G	1 2 3	113-132 30 30	0.007 0.019 0.026	0.006* 0.010* 0.012*
てんさい(根部) 1994、1995 年	7	320 ^{EC}	2	29 30 45 60	0.030 0.050 0.021 0.021	0.025 0.022* 0.013* 0.013*
だいこん(根部) 2000 年	1 1	2,700 ^G	1 1	50 69	<0.005 0.063	<0.005 0.036
だいこん(葉部) 2000 年	1 1	2,700 ^G	1 1	50 69	<0.005 0.016	<0.005 0.013
さとうきび 1998 年	2	2,700 ^G	1 2 3	228-245 118-120 88-99	<0.01 <0.01 0.02	<0.010* <0.010 0.010*
きゃべつ 2000 年	2	300 ^G	3	14 28 42	<0.01 <0.01 <0.01	<0.008 <0.008 <0.008
たまねぎ 2000、2003 年	2 4 4 2	500～800 ^{EC}	2	7 14 21 28	0.006 0.014 <0.01 <0.01	0.005* 0.008* <0.006 <0.008
みかん (果肉) 1972 年	2	800～2,000 ^{EC} g ai/ha (散布) + 600～800 ^{EC} g ai/ha (樹幹塗布)	3 3 3 3 4 4 4 4	31 34 61 62 31 34 61 62	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001 <0.001
みかん (果皮) 1972 年	2		3 3 3 3 4 4 4 4	31 34 61 62 31 34 61 62	0.404 0.346 0.310 0.385 0.560 0.552 0.401 0.475	0.382 0.328 0.296 0.369 0.458 0.530 0.343 0.351
みかん(ジュース) 1972 年	2		4	61 62	0.006 0.009	0.006 0.009
みかん (果肉) 1973 年	2		2 2 2 2 3 3 3 3	16 19 29 34 16 19 29 34	0.001 0.003 0.008 0.002 0.002 0.003 0.009 0.003	0.001* 0.002* 0.005* 0.002* 0.002* 0.002* 0.005* 0.002*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
みかん (果皮) 1973 年	2	1,330～ 1,600 ^{EC}	2	16	0.802	0.461
			2	19	1.09	1.001
			2	29	1.48	0.685
			2	34	0.759	0.713
			3	16	1.48	1.26
			3	19	1.66	1.58
			3	29	1.14	1.08
			3	34	1.17	1.01
みかん(果肉) 1997、1998 年	2	1,500 ^{SP}	2	14	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
みかん(果皮) 1997、1998 年	2	1,500 ^{SP}	2	14	2.19	1.78
				28	1.71	1.04
夏みかん 1995 年	2	2,000 ^{EC}	1	60	0.421	0.355
				90	0.278	0.199
				120	0.069	0.044
ゆず 1995 年	2	2,000 ^{EC}	1	60	0.014	0.010*
				90	0.053	0.031
				120	0.082	0.051
りんご (果実) 1969 年	2	7.5 ^{SP} g ai/樹	2	7	0.109	0.101
			2	14	0.143	0.129
			2	17	0.072	0.047
			2	21	0.102	0.054
			2	28	0.068	0.037
			2	46	0.029	0.023
			3	7	0.116	0.061
			3	14	0.226	0.107
			3	30	0.072	0.064
			3	31	0.173	0.119
りんご(果実) 1974 年	2	1,350 ^{SP}	5	7	0.208	0.119
				14	0.193	0.099
				21	0.179	0.089
なし(果実) 1988、1992 年	4	1,130 ^{SP}	3	14	0.231	0.146
				21	0.207	0.099
				28	0.130	0.052
もも (果肉) 1973 年	2	5 ^{SP} g ai/樹	3	15	0.019	0.015
			3	30	0.006	0.005
			5	15	0.026	0.018
			5	30	0.006	0.005
もも (果肉) 1973 年	2	450 ^{SP}	3	15	0.011	0.008
			3	30	<0.005	0.004*
			5	15	0.009	0.006
			5	30	<0.005	<0.003
もも (果皮) 1973 年	2	5 ^{SP} g ai/樹	3	15	2.17	1.95
			3	30	0.614	0.419
			5	15	1.93	1.54
			5	30	0.281	0.216
もも (果皮) 1973 年	2	450 ^{SP}	3	15	2.63	2.04
			3	30	0.579	0.438
			5	15	1.77	1.53
			5	30	0.128	0.112
ネクタリン 2003 年	2	750 ^{SP}	2	7	0.69	0.485
				14	0.32	0.250
				21	0.24	0.155
すもも 1993 年	2	1,000～ 1,250 ^{SP}	2	14	0.051	0.033
				21	0.045	0.022
				30	0.012	0.008*

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
ブルーベリー 2003 年	2	500～1,880 ^{SP}	2	14 21	0.35 0.20	0.22 0.12
ぶどう(果実) 1972、1973 年	2	12,000～ 16,000 ^{EC}	1	136 148	<0.005 0.005	<0.003 0.005*
ぶどう(果実) 1972 年	1	8 ^{EC} g ai/樹	1	148	<0.005	<0.003
かりん 2004 年	2	3.75～5 ^{EC} g ai/樹	2	14 21 30	0.23 0.18 0.13	0.19 0.15 0.11
茶 (製茶) 1975 年	2	800 ^{EC}	1 1 1 1 2	7 14 21 28 14	8.04 0.97 0.32 0.25 1.52	7.10 0.60 0.25 0.17 0.94
茶 (荒茶) 1992 年	2	800 ^{EC}	2	7 14 21	26.3 4.24 0.942	23.2 3.16 0.560
茶 (浸出液) 1992 年	4	800 ^{EC}	2	7 14 21	0.535 0.96 0.025	0.376 0.057 0.017*

ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、SP : 水和剤、EC : 乳剤、G : 粒剤

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・すべてのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：畜産物残留試験>

動物種 動物数/群	投与濃度(ppm)又は 投与量(mg/kg体重/日) 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (μg/g)
ヘレフォード種 交雑子牛 雌 3	3 ppm 30日間強制経口投与	筋肉	最終投与後	<0.01
		肝臓		<0.01
		腎臓		<0.01
		大網脂肪		0.01～0.04
		腎臓周囲脂肪		0.01～0.03
		皮下脂肪		<0.01～0.03
	10 ppm 30日間強制経口投与	筋肉	最終投与後	<0.01～0.02
		肝臓		<0.01～0.02
		腎臓		<0.01
		大網脂肪		0.07～0.10
		腎臓周囲脂肪		0.09～0.14
		皮下脂肪		0.06～0.15
	30 ppm 30日間強制経口投与	筋肉	最終投与後	0.01～0.02
		肝臓		<0.01～0.01
		腎臓		<0.01～0.01
		大網脂肪		0.31～0.75
		腎臓周囲脂肪		0.41～0.99
		皮下脂肪		0.18～0.51
	100 ppm 30日間強制経口投与	筋肉	最終投与後	0.11～0.29
		肝臓		<0.01～0.02
		腎臓		<0.01～0.02
		大網脂肪		2.0～2.6
		腎臓周囲脂肪		2.4～4.2
		皮下脂肪		2.5～3.8
	100 ppm 30日間混餌投与	大網脂肪	最終投与 7日後	0.81
			最終投与 14日後	0.32
			最終投与 21日後	0.23
			最終投与 28日後	0.07
			最終投与 35日後	0.02
乳牛 (品種不明) 雌 3	3 ppm 14日間混餌投与	乳汁	投与10～13日	—
		クリーム		<0.01～0.01
	10 ppm 14日間混餌投与	乳汁	投与3～13日	<0.01
		クリーム	投与10～13日	0.02～0.04
	30 ppm 14日間混餌投与	乳汁	投与3～13日	<0.01～0.02
		クリーム	投与10～13日	0.10～0.15
		乳汁	最終投与	<0.01
クリーム		1～5日後	<0.01	
ランドレース種 離乳豚 雄 2 雌 1	1 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	—
		肝臓		—
		腎臓		—
		大網脂肪		<0.01～0.01

動物種 動物数/群	投与濃度(ppm)又は 投与量(mg/kg体重/日) 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (μg/g)
		腎臓周囲脂肪		<0.01~0.02
		皮下脂肪		<0.01~0.01
	3 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	<0.01
		肝臓		<0.01
		腎臓		—
		大網脂肪		<0.01~0.01
		腎臓周囲脂肪		0.01~0.04
		皮下脂肪		0.01~0.03
	10 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	0.01~0.03
		肝臓		<0.01~0.01
		腎臓		<0.01
		大網脂肪		0.05~0.18
		腎臓周囲脂肪		0.11~0.18
		皮下脂肪		0.12~0.18
		筋肉	最終投与 7日後	<0.01
		肝臓		<0.01
		腎臓		—
		大網脂肪		<0.01
		腎臓周囲脂肪	最終投与 21日後	<0.01~0.02
		皮下脂肪		0.01~0.03
		筋肉		—
		肝臓		—
		腎臓		—
ニワトリ (品種不明) 雌 24	0.3 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	ND
		肝臓		ND
		腎臓		ND
		腹膜脂肪		ND
	1.0 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	—
		肝臓		—
		腎臓		—
		腹膜脂肪		<0.01
	3 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	—
		肝臓		—
		腎臓		—
		腹膜脂肪		<0.01~0.01
	10 ppm 30日間混餌投与	筋肉	最終投与後	<0.01~0.01
		肝臓		<0.01
		腎臓		<0.01
		腹膜脂肪		0.02~0.05
	10 ppm 45日間混餌投与	卵	投与7~45日	<0.01~0.01

注) — : データなし ND : 検出されず

<別紙 5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1～6 歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重:52.4 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.005	56.1	0.3	33.7	0.2	45.5	0.2	58.8	0.3
小豆	0.035	1.4	0.0	0.5	0.0	0.1	0.0	2.7	0.1
かんしょ	0.012	15.7	0.2	17.7	0.2	13.8	0.2	16.8	0.2
てんさい	0.013	4.5	0.1	3.7	0.0	3.4	0.0	4.0	0.1
だいこん(根)	0.036	45	1.6	18.7	0.7	28.7	1.0	58.5	2.1
だいこん(葉)	0.013	2.2	0.0	0.5	0.0	0.9	0.0	3.4	0.0
みかん	0.002	41.6	0.1	35.4	0.1	45.8	0.1	42.6	0.1
なつみかん	0.044	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他の かんきつ	0.051	0.4	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.6	0.0
りんご	0.129	35.3	4.6	36.2	4.7	30	3.9	35.6	4.6
日本なし	0.099	5.1	0.5	4.4	0.4	5.3	0.5	5.1	0.5
もも	0.018	0.5	0.0	0.7	0.0	4.0	0.1	0.1	0.0
ネクタリン	0.25	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
スモモ	0.033	0.2	0.0	0.1	0.0	1.4	0.0	0.2	0.0
ブルーベリー	0.22	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ブドウ	0.005	5.8	0.0	4.4	0.0	1.6	0.0	3.8	0.0
その他の果実	0.19	3.9	0.7	5.9	1.1	1.4	0.3	1.7	0.3
茶	0.56	3.0	1.7	1.4	0.8	3.5	2.0	4.3	2.4
合計			9.8		8.2		8.3		10.7

注)・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち最大のものをを用いた（参照 別紙 3）。

- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 65～67）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたクロルピリホスの推定摂取量（μg/人/日）
- ・ばれいしょ、さとうきび、キャベツ及びたまねぎについては、全データが定量限界未満であったため摂取量の計量はしていない。
- ・その他のかんきつの残留値については、ゆずの値を、その他の果実の残留値については、かりんの値を用いた。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会資料6及び参考資料1～6
- 3 食品健康影響評価について（平成 16 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安第 1029002 号）
- 4 農薬抄録クロルピリホス（殺虫剤）（平成 18 年 1 月 17 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2006 年、一部公表予定
- 5 クロルピリホスのラット体内における代謝：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー生化学研究所、1967 年、公表（Grant, N. et al. Investigation on Dursban insecticide. Metabolism of [³⁶Cl] *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate in rats. J. Agr. Food Chem. 15, 132-138 (1967))
- 6 クロルピリホスに関する安全性評価と代謝についての最終報告（代謝関係のみ抜粋）：アルバニー医科大学、1971 年、未公表
- 7 クロルピリホスの乳牛体内における代謝：コーネル大学昆虫学科残留研究所、1968 年、公表（Gutenmann, W. H. et al. Metabolic studies with *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate (Dursban) insecticide in alactating cow. J. Agr. Food Chem. 16, 45-47 (1967))
- 8 りんごの木に処理した ¹⁴C-クロルピリホスの代謝運命：ダウ・ケミカル USA 農業品部門 残留/環境/代謝研究所、1980 年、未公表
- 9 だいに局所的に処理した ¹⁴C-クロルピリホスの代謝運命：ダウ・ケミカル USA 農業品部門 残留/環境/代謝研究所、1981 年、未公表
- 10 播種時（土壌処理）及び栽培中（茎葉処理）に処理した場合のてんさいにおける ¹⁴C-クロルピリホスの代謝運命：ダウ・ケミカル USA 農業品部門 残留/環境/代謝研究所、1986 年、未公表
- 11 クロルピリホス及び 3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール(TCP)を用いた植物における代謝試験、1967 年、公表（Grant, N. et al. Investigation on Dursban insecticide. Metabolism of *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate and 3,5,6-trichloro-2-pyridinol in plants. J. Agr. Food Chem. 15, 870-877 (1967))
- 12 クロルピリホスの好気、好気→嫌気及び嫌気土壌における分解：ダウ・ケミカル USA 農業品部門 残留/環境/代謝研究所、1979 年、未公表
- 13 クロルピリホスの土壌吸着係数試験：（株）化学分析コンサルタント、1992 年、未公表
- 14 希釈水溶液中におけるクロルピリホスの加水分解：ダウ・ケミカル、1986 年、未公表
- 15 クロルピリホスの水中光分解：ダウ・エランコ、1990 年、未公表
- 16 土壌残留性試験：日産化学工業（株）、未公表
- 17 土壌残留性試験：（株）化学分析コンサルタント、未公表
- 18 クロルピリホスの作物残留試験成績：（財）日本分析化学研究所、未公表
- 19 クロルピリホスの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、未公表
- 20 クロルピリホスの作物残留試験成績：日産化学工業（株）、未公表

- 21 クロルピリホスの作物残留試験成績：（株）化学分析コンサルタント、未公表
- 22 クロルピリホスの作物残留試験成績：ダウ・ケミカル日本（株）、未公表
- 23 クロルピリホスの作物残留試験成績：（株）環境技術研究所、未公表
- 24 クロルピリホスにおける一般薬理試験：三菱化学安全科学研究所、1995 年、未公表
- 25 クロルピリホスの毒物学的物質性質：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1963 年、未公表
- 26 クロルピリホスのマウスに対する急性経口毒性試験成績：（財）日本環境衛生協会、1968 年、未公表
- 27 クロルピリホスに関する安全性評価と代謝についての最終報告：アルバニー医科大学、1971 年、未公表
- 28 ウサギにおける急性経口毒性試験：日本環境衛生センター、1968 年、未公表
- 29 ウサギにおける急性経口毒性試験：静岡薬科大学、1968 年、未公表
- 30 ラットにおける急性経皮半数致死用量：ヘーゼルトン研究所、1984 年、未公表
- 31 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：ハンチントン研究所、1984 年、未公表
- 32 3,5,6-trichloro-2-pyridinol のマウスにおける経口中間致死量(LD₅₀)の測定：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー医薬研究開発研究所、1970 年、未公表
- 33 3,5,6-trichloro-2-pyridinol のラットにおける経口中間致死量(LD₅₀)の測定：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー医薬研究開発研究所、1970 年、未公表
- 34 3,5,6-trichloro-2-pyridinol の成熟ビーグル犬における経口中間致死量の測定：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー医薬研究開発研究所、1970 年、未公表
- 35 クロルピリホスの経口及び経皮 1 回投与後のヒト志願者における薬物動態学：ダウ・ケミカル・カンパニー、1982 年、未公表
- 36 Fischer344 ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1992 年。未公表
- 37 白色レグホン種雌鶏におけるクロルピリホスの急性遅発性神経毒性の評価：ザ・ダウ・ケミカル USA レイクジャクソン・研究センター、1978 年、未公表
- 38 産卵中の雌鶏におけるクロルピリホスの神経毒性の研究：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1966 年、未公表
- 39 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1963 年、未公表
- 40 ウサギを用いた眼一次刺激性試験：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1963 年、未公表
- 41 ウサギを用いた眼刺激性試験：ヘーゼルトン研究所、1984 年、未公表
- 42 モルモットを用いた遅延性接触皮膚感作性試験(Buehler 試験)：ヘーゼルトン研究所、1985 年、未公表
- 43 3 カ月間連続投与毒性試験：東北大学医学部薬学科、1969 年、未公表
- 44 ビーグル犬に対するクロルピリホスの 93 日間食餌投与試験の結果：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1964 年、未公表

- 45 クロルピリホスのラットを用いた反復経口投与神経毒性試験(GLP 対応)：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー、1993 年、未公表
- 46 3,5,6-trichloro-2-pyridinol のラットにおける 90 日間食餌投与実験の結果：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー生化学研究所、1964 年、未公表
- 47 3,5,6-trichloro-2-pyridinol のビーグル犬における 91 日間にわたる毒性試験：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー医薬研究開発研究所、1970 年、未公表
- 48 2 年間の混餌中投与試験（ビーグル犬）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー生化学研究所、1971 年、未公表
- 49 2 年間の混餌中投与試験（ラット）：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー生化学研究所 1971 年、未公表
- 50 CD-1 マウスに経口投与したクロルピリホスの 2 年間及び発癌性試験の結果：ダウ・ケミカル USA インディアナポリス毒性研究所、1980 年、未公表
- 51 クロルピリホスの Fischer344 系ラットに対する経口投与による催奇形性試験：ダウ・ケミカル USA 環境衛生科学部毒性研究所、1983 年、未公表
- 52 クロルピリホス経口投与によるマウスの胎芽及び胎仔に及ぼす影響：ダウ・ケミカル USA 環境衛生科学部毒性研究所、1979 年、未公表
- 53 クロルピリホスの長期間食事中投与後のラットにおける 3 世代繁殖及び奇形の研究：ダウ・ケミカル・カンパニー医薬研究開発研究所、1971 年、未公表
- 54 遺伝子突然変異原性/DNA 損傷誘発性 細菌を用いた復帰変異/DNA 修復試験：（財）残留農薬研究所、1980 年、未公表
- 55 細菌を用いた復帰変異性試験(GLP 対応)：（財）残留農薬研究所、1985 年、未公表
- 56 ラットのリンパ細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験（GLP 対応）、1992 年、未公表
- 57 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験(GLP 対応)：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー レイク・ジャクソン研究所、1985 年、未公表
- 58 ビーグル犬を用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験-ChE 活性値測定の追加試験-：ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー生化学研究所、1964 年、未公表
- 59 ヒト志願者における安全性試験：アルバニー医科大学、1972 年、未公表
- 60 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 61 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 62 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 63 クロルピリホスの食品健康影響評価に係る追加提出資料：ダウ・ケミカル日本株式会社、2006 年、未公表
- 64 ¹⁴C 標識クロルピリホスを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：Dow Chemical (USA)、1987 年、未公表
- 65 クロルピリホスの作物残留試験成績 第 3 巻：ダウ・ケミカル日本株式会社、2006 年、未公表
- 66 ラットを用いた飼料混入による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：ザ・ダウ・

- ケミカル・カンパニー レイク・ジャクソン研究所、1988 年、未公表
- 67 マウスを用いた 13 週間経口毒性試験 (GLP 対応) : Maktesim Chemical、1987 年、公表(JMPR 資料、1999 年)
- 68 イヌを用いた 13 週間経口毒性試験 : Maktesim Chemical、1989 年、公表 (JMPR 資料、1999 年)
- 69 ラットを用いた飼料混入による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : ザ・ダウ・ケミカル・カンパニー レイク・ジャクソン研究所、1988 年、未公表
- 70 マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験 (GLP 対応) : Maktesim Chemical、1991 年、公表 (JMPR 資料、1999 年)
- 71 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : The Toxicology Research Laboratory, Health and Environmental Sciences, The Dow Chemical Company、1991 年、未公表
- 72 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Maktesim Chemical、1987 年、公表 (JMPR 資料、1999 年)
- 73 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Maktesim Chemical、1987 年、公表 (JMPR 資料、1999 年)
- 74 ラットを用いた発達神経毒性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc.、1998 年、未公表
- 75 イヌにおけるアセチルコリンエステラーゼ活性抑制 (GLP 対応) : Toxicology & Environmental, Research and Consulting, The Dow Chemical Company、2001 年、未公表
- 76 イヌにおけるアセチルコリンエステラーゼ活性抑制阻害についての予備検討 : Toxicology & Environmental, Research and Consulting, The Dow Chemical Company、2005 年、未公表
- 77 FAO/WHO (1988). The 1998 Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on pesticide residues in food and the environment and the WHO CORE Assessment Group. World Health Organization, Rome, 1998. 2.14. Interpretation of Cholinesterase Inhibition, pp. 18-20.
- 78 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718004 号)
- 79 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 3 月 22 日付け府食第 304 号)
- 80 JMPR : "chlorpyrifos", Pesticide residues in food - 2000 evaluations. Part I. Residues. P167-170, 337-342 (2001)
- 81 食品健康影響評価について (平成 21 年 10 月 21 日付け 21 消安第 7914 号)
- 82 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY : Environmental Health Criteria 104 : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in Food (1990)