

農薬第一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クロルタールジメチルに係る食品健康影響評価(平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 70 号)については、令和 7 年 1 月 20 日に開催された第 33 回農薬第一専門調査会において審議され、審議結果(案)がとりまとめられた。

2. クロルタールジメチル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

令和 7 年 3 月 4 日(火)開催の食品安全委員会(第 974 回会合)の翌日の令和 7 年 3 月 5 日(水)から令和 7 年 4 月 3 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、農薬第一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※

クロルタールジメチル

令和7年（2025年）3月

食品安全委員会農薬第一専門調査会

※ 本評価は評価書評価により実施した。

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿	7
○ 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. 物理的・化学的性状	10
8. 作用機序・海外登録状況等	10
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 植物、家畜等における代謝試験	11
(1) 植物代謝試験	11
(2) 家畜代謝試験	12
2. 動物体内動態試験	13
(1) ラット①	13
(2) ラット②	16
(3) ラット③	16
(4) ラット④	17
3. 急性毒性試験（経口投与）	18
(1) 原体	18
4. 各種毒性試験及び無毒性量	19
(1) 原体	19
(2) 代謝物	25
5. 遺伝毒性試験	26
(1) 原体	26
(2) 代謝物	28
III. 食品健康影響評価	30

・別紙 1 : 代謝物/原体混在物略称	33
・別紙 2 : 検査値等略称	34
・参照	35

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	2月	8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0208第10号）
2011年	2月	10日	関係書類の接受（参照2～6）
2011年	2月	17日	第367回食品安全委員会（要請事項説明）
2025年	1月	20日	第33回農薬第一専門調査会
2025年	3月	4日	第974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)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山本茂貴（委員長代理）
吉田 緑	川西 徹
山本茂貴	吉田 緑
石井克枝	香西みどり
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	吉田 充

(2024年6月30日まで)	(2024年7月1日から)
山本茂貴（委員長）	山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）	祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）	頭金正博（委員長代理 第三順位）
香西みどり	小島登貴子
松永和紀	杉山久仁子
吉田 充	松永和紀

<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
 栞形麻樹子***
 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
 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）
 赤池昭紀（座長代理）
 相磯成敏

津田修治
 福井義浩
 堀本政夫

山崎浩史
 義澤克彦
 若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑（座長）
 松本清司（座長代理）
 泉 啓介

栞形麻樹子
 腰岡政二
 根岸友恵

藤本成明
 細川正清
 本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）
 納屋聖人（座長代理）
 浅野 哲

小野 敦
 佐々木有
 田村廣人

永田 清
 八田稔久
 増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）
 長野嘉介（座長代理*;
 座長**）
 山手丈至（座長代理**）
 井上 薫**

川口博明
 代田眞理子
 玉井郁巳

根本信雄
 森田 健
 與語靖洋

* : 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 |
| 栗形麻樹子 | | |
| ・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) | 栗形麻樹子 | 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	代田真理子	吉田 充

*：2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

- ・幹事会

西川秋佳（座長）	代田真理子	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）	栗形麻樹子	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）	代田真理子	西川秋佳

乾 秀之

高橋祐次

根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿>

(2022年3月31日まで)

浅野 哲* (座長)	小澤正吾	中島美紀
小野 敦 (座長代理**; 座長***)	栗形麻樹子	本間正充
美谷島克宏 (座長代理***)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀****		

* : 2021年6月30日まで

** : 2021年8月19日まで

*** : 2021年8月20日から

**** : 2021年8月4日から

(2024年3月31日まで)

小野 敦 (座長)	清家伸康
美谷島克宏 (座長代理 第一順位)	祖父江友孝
義澤克彦 (座長代理 第二順位)	平林容子
井上真奈美	堀本政夫
小澤正吾	本間正充
栗形麻樹子	與語靖洋
杉山圭一*	* : 2023年9月30日まで

(2024年4月1日から)

義澤克彦 (座長)	久米利明	堀本政夫
美谷島克宏 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
池原賢代	中島美紀	與語靖洋
井上真奈美	平林容子	和田恵子

<第33回農薬第一専門調査会専門参考人名簿>

小澤正吾 (元岩手医科大学薬学部教授)
小野 敦 (岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授)
栗形麻樹子 (帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授)
杉山圭一 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長)
清家伸康 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門グループ長)

要 約

有機塩素系の除草剤である「クロルタールジメチル」(CAS No. 1861-32-1)について、環境省及び海外の評価機関[米国(EPA)]の作成した評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

クロルタールジメチル投与による、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。最小毒性量で認められた主な影響は、肝臓(肝細胞肥大等)及び甲状腺(ろ胞細胞肥大、 T_3 及び T_4 減少等)であった。

各評価結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をクロルタールジメチル及び代謝物MTPと設定した。

各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、環境省、EPA(1998年)及びDAR¹では、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1 mg/kg 体重/日と判断された。EPAでは再評価において追加されたラットを用いた比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量0.1 mg/kg 体重/日を13~49歳の女性に対するcRfDの設定根拠とすることとされた。環境省、EPA及びDARのいずれにおいても追加の安全係数は設定されなかった。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量0.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、クロルタールジメチル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等のうち最小値は、DARでは、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の50 mg/kg 体重と判断された。追加の安全係数は設定されなかった。EPAでは、急性参照用量(ARfD)の設定は必要ないと判断された。環境省では、ARfDについて評価されなかった。DARではARfDが設定されているが、EPAでは同試験を評価した上でARfDの設定は必要ないと判断されていることから、EPAにおける判断を妥当とした。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、ARfDを設定する必要がないと判断した。

なお、当該評価結果は、海外評価書等の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある。

¹ ギリシャ(EUにおける評価担当加盟国)の作成したDraft Assessment Report(以下同じ。)

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルタールジメチル

英名：chlorthal-dimethyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：ジメチル=テトラクロロテレフタレート

英名：dimethyl tetrachloroterephthalate

CAS (No.1861-32-1)

和名：1,4-ジメチル=2,3,5,6-テトラクロロ-1,4-
ベンゼンジカルボキシレート

英名：1,4-dimethyl 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-
benzenedicarboxylate

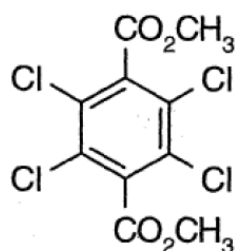
4. 分子式

$C_{10}H_6Cl_4O_4$

5. 分子量

331.95

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 159°C
沸点	: 340°C
密度	: 1.5 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧	: 2.1×10 ⁻⁴ Pa (25°C) 8.4×10 ⁻⁴ Pa (35°C) 3.9×10 ⁻³ Pa (45°C)
外観（色調及び形状）、臭気	: 白色結晶、無臭
水溶解度	: 0.399 mg/L (20°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 3.9 (25°C)
解離定数	: -
- : 情報なし	

(参照 7)

8. 作用機序・海外登録状況等

クロルタルジメチルは、有機塩素系の除草剤であり、胚軸や子葉鞘に吸収され、発芽を阻止することにより作用すると考えられている。

国内では 1971 年に初回農薬登録され、その後 2005 年に登録が失効し、2021 年以降はたばこ用の植物成長調整剤としてのみ農薬登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。海外では、米国²、EU 及びオーストラリアでは過去に登録されていたが、現在は登録がない。

² 米国では、DCPA 又はダクタールとして登録されていた。

II. 安全性に係る試験の概要

環境省及び海外の評価機関 [米国 (EPA)] の評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 3~12)

各種動態及び代謝試験 [II. 1 及び 2] は、クロルタールジメチルのフェニル環の炭素原子を均一に ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -クロルタールジメチル」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) からクロルタールジメチルの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/原体混在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. 植物、家畜等における代謝試験

(1) 植物代謝試験

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。

表 1 植物代謝試験の概要及び結果

植物名	処理条件	部位	総残留放射能 (mg/kg)	認められた成分(mg/kg)	参照
かぶ ^a	散布 11.3 kg ai/ha 処理 151~210 日(葉部)、166 ~210 日後(根 部)採取	葉部	0.68~ 2.4	クロルタールジメチル(0.007 ~ 0.11)、TPA(0.48 ~ 2.0)、 MTP(0.02~0.22)	EPA (1998) DAR (2006)
		根部	2.9~ 5.0	クロルタールジメチル(0.09~ 0.25)、TPA(2.5 ~ 4.3)、 MTP(0.009~0.03)	
たまねぎ ^a	散布 11.2 kg ai/ha×2 1 回目処理 0~ 167 日後又は 2 回目処理 0~57 日後採取	地上 部	0.33~ 157	クロルタールジメチル(<0.01 ~ 183)、TPA(0.06 ~ 4.1)、 MTP(0.00~5.5)	EPA (1998) DAR (2006)
		鱗茎	0.34~ 11.6	クロルタールジメチル(0.02~ 9.5)、TPA(0.02 ~ 3.5)、 MTP(0.006~1.16)	
たばこ	散布 2.24 kg ai/ha(又は 48 mg ai/株)×2 1 回目処理 28 日後採取	葉部	21.7	クロルタールジメチル(20.0)、 TPA(0.12)、MTP(0.20)	EPA (1998) DAR (2006)
		茎部	22.5	クロルタールジメチル(21.6)、 TPA(0.20)、MTP(0.21)	
にんじん	土壌処理 30.0 kg ai/ha 11 週後は種 ^b 、 は種 63 又は 90 日後採取	葉部	3.7~ 19.5	クロルタールジメチル(0.00~ 0.05)、TPA(2.9 ~ 14.1)、 MTP(0.16~3.6)	DAR (2006)
		根部	1.1~ 5.2	クロルタールジメチル(0.07~ 0.19)、TPA(0.73 ~ 4.0)、 MTP(0.03~0.57)	
いんげん豆	土壌処理 30.0 kg ai/ha 11 週後は種 ^b 、 は種 30~63 日 後採取	葉部	0.15~ 56.4	クロルタールジメチル(0.00~ 1.4)、TPA(0.08 ~ 37.9)、 MTP(0.00~3.1)	DAR (2006)
レタス	土壌処理 30.0 kg ai/ha 11 週後は種 ^b 、 は種 15~63 日 後採取	茎葉	1.4~ 3.4	クロルタールジメチル(0.00~ 0.01)、TPA(0.92 ~ 1.29)、 MTP(0.03~0.19)	DAR (2006)

^a : かぶ及びたまねぎでは、原体混在物 HCB を用いた植物代謝試験が併せて実施され、収穫時の HCB 残留量は僅か (0.003 mg/kg 以下) であることが確認された。

^b : は種時の土壌中の残留放射能はクロルタールジメチルが 41%TAR、代謝物 TPA が 51%TAR、MTP が 1%TAR 未満であった。

(2) 家畜代謝試験

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。

表 2 家畜代謝試験の概要及び結果

家畜名	投与条件	部位	総残留放射能 (µg/g)	認められた成分(単位の記載がないものは µg/g)	参照
泌乳ヤギ	10 mg/kg 飼料相当 4日間カプセル経口投与、1日2回採取(乳汁)、最終投与24時間後採取(血、臓器及び組織)	肝臓	0.033	MTP (80%TRR~) ^c	EPA (1998) DAR (2006)
		腎臓	0.100	MTP(80%TRR~) ^c	
		筋肉 ^a	0.006~ 0.011	MTP(80%TRR~) ^{c, d}	
		脂肪 ^b	0.017~ 0.018	クロルタールジメチル(10%TRR~15%TRR)、MTP(80%TRR~) ^c 、TPA(5%TRR) ^e	
		乳汁	0.0002~ 0.010	—	
		血	0.129	—	
泌乳牛	1,440 mg/頭/日 23日間カプセル経口投与、1日2回採取(乳汁)、最終投与後採取時間不明(血、臓器及び組織)	肺	1.27	クロルタールジメチル(0.05)、TPA(<0.03)、MTP(1.17)	DAR (2006)
		肝臓	0.14	クロルタールジメチル(0.01)、TPA(<0.03)、MTP(0.12)	
		腎臓	1.87	クロルタールジメチル(<0.01)、TPA(<0.03)、MTP(1.79)	
		筋肉 ^f	0.05	クロルタールジメチル(0.02~0.03)、TPA(<0.03)、MTP(<0.03)	
		脂肪 ^g	0.8	クロルタールジメチル(0.25~0.29)、TPA(<0.03)、MTP(0.10~0.15)	
		乳汁	0.001~ 0.04	クロルタールジメチル(0.001~0.04)、TPA(<0.03)、MTP(<0.001~0.09)	

— : 分析されず

a : Loin 及び Rear leg の合計。

b : Omental 及び Perirenal の合計。

c : 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪において、主要代謝物 (80%TRR~98%TRR) として認められた。

d : Rear leg muscle で検出された。

e : Omental fat でのみ検出された。

f : Leg 及び Back の合計。

g : Abdominal 及び Back の合計。

2. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-クロルタールジメチルを 1 mg/kg 体重 (以下、[2.] において「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下、[2.] において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中放射能濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

表3 血中薬物動態学的パラメータ

パラメータ	1 mg/kg体重				1,000 mg/kg体重			
	血漿		全血		血漿		全血	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	2.00	2.00	3.00	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00
C _{max} (μg/g)	1.82	0.799	0.899	0.490	84.7	96.9	59.2	64.0
T _{1/2} (hr)	8.91	19.6	9.32	13.1	19.7	13.3	14.7	16.8
AUC _{last} (hr・μg/g)	27.2	21.5	14.6	11.9	2,730	2,220	1,590	1,330

血漿及び全血のいずれにおいても、クロルタールジメチルは速やかに吸収された。高用量群では、低用量群と比べ C_{max} や AUC_{last} 比が投与量比より少なかった。血漿及び全血において、低用量群における雄の C_{max} 及び AUC_{last} は雌より高かったが、高用量群においては雌の C_{max} が雄より高い傾向にあり、AUC_{last} は雌よりも雄の方が高かった。

また、胆汁中排泄試験 [2.(1)④] の結果に基づき、吸収率は低用量群で 86.1%~88.4%、高用量群で 25.1%~28.3%と算出された。(参照 7)

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ¹⁴C-クロルタールジメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量の ¹⁴C-クロルタールジメチルを 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

単回経口投与において、臓器及び組織中の T_{max} は低用量群及び高用量群ともに 3 又は 12 時間であり、T_{max} における残留放射能濃度は、脂肪、卵巣及び副腎で高かった。投与 168 時間後の残留放射能濃度は、低用量群ではいずれも 0.02 μg/g 未満であった。高用量群では卵巣で 7.63 μg/g、肝臓で 6.36 μg/g 等が認められた。投与放射能に対する割合は低用量及び高用量とも肝臓で高かったが、0.05% TAR 以下であった。残留放射能の分布に性差及び用量による差は認められなかった。

反復経口投与において、臓器及び組織中の T_{max} は 3~36 時間であった。T_{max} における残留放射能濃度は、脂肪及び副腎で高く認められた。最終投与 168 時間後の、臓器及び組織中の残留放射能濃度は、いずれも 0.1 μg/g 未満であった。

組織分布において、反復経口投与した場合の組織中の T_{max} における残留放射能濃度は単回経口投与時と比較して約 1.5~2 倍程度であったことから、クロルタールジメチルには蓄積性はないことが示唆された。(参照 7)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [2.(1)④] で得られた投与後 168 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [2.(1)④] で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を用

いて代謝物同定・定量試験が実施された。また、SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -クロルタールジメチルを低用量で 14 日間反復経口投与して、血漿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

いずれの投与群でも、尿中では未変化のクロルタールジメチルは認められず、主要代謝物として MTP が検出された。糞中では未変化のクロルタールジメチルのほか、主要代謝物として MTP が検出された。

主要代謝経路は加水分解による代謝物 MTP の生成であると推定された。

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

試料	成分	単回経口投与				反復経口投与	
		1 mg/kg体重		1,000 mg/kg体重		1 mg/kg体重/日	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	クロルタールジメチル	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	MTP	70.5	69.5	29.9	16.8	9.29	8.94
糞	クロルタールジメチル	6.37	2.12	59.0	75.1	1.64	1.28
	MTP	5.61	4.01	2.78	1.77	1.99	0.68
ケージ洗浄液	クロルタールジメチル	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	MTP	9.68	15.2	3.65	3.10	1.58	2.73

ND：検出下限以下

胆汁中では、未変化のクロルタールジメチルのほか、5～6 種類の未同定代謝物が検出された。代謝物 MTP は検出されなかった。

血漿中では、主要代謝物として MTP が検出された。反復経口投与後に代謝物 MTP が血漿中を循環している主要成分であることが示唆された。(参照 7)

④ 排泄

SD ラット（一群雌雄各 4～6 匹）に、 ^{14}C -クロルタールジメチルを低用量又は高用量で単回経口投与した尿及び糞中排泄試験、SD ラット（雌雄各 1 匹）に、 ^{14}C -クロルタールジメチルを低用量で単回経口投与した呼気中排泄試験、胆管カニューレを挿管した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、 ^{14}C -クロルタールジメチルを低用量又は高用量で単回経口投与した胆汁中排泄試験並びに SD ラット（雌雄各 4 匹）に、 ^{14}C -クロルタールジメチルを低用量で 14 日間反復経口投与した尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿、糞、呼気及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

未変化のクロルタールジメチルは、ラット体内から容易に排泄された。低用

量群（単回及び反復経口投与）では主に尿中に排泄され、高用量群では主に糞中に排泄された。また、呼気及び胆汁中排泄は主要な排泄経路ではないことが示唆された。（参照 7）

表 5 尿、糞、呼気及び胆汁中排泄率（%TAR）

試験項目	投与用量 (mg/kg)	性別	試料							総回収率	
			尿	ケージ 洗浄液	糞	組織	カーカ ス ³	呼気	胆汁		
単回 投与	尿及び糞 中排泄	1	雄	71.7	10.0	12.9	0.08	0.27	/	/	95.0
			雌	70.2	15.5	6.54	0.10	0.39	/	/	92.7
		1,000	雄	30.6	3.84	63.6	0.04	0.15	/	/	98.2
			雌	17.1	3.39	77.1	0.03	ND	/	/	97.5
	呼気中 排泄	1	雄	81.9	14.1 ^a	7.85	/	1.67	ND	/	105
			雌	75.3	13.7	4.96	/	1.02	ND	/	95.0
	胆汁中 排泄	1	雄	67.8	14.6	8.84	/	4.53	/	1.47	97.2
			雌	60.0	7.04	9.88	/	18.2	/	0.82	95.9
		1,000	雄	22.2	1.64	64.3	/	3.95	/	0.54	92.6
			雌	14.6	6.62	65.4	/	3.30	/	0.56	90.4
反復 投与	尿及び糞 中排泄	1	雄	60.6 ^b	7.64	22.7	0.10	0.30	/	/	91.3
			雌	61.2 ^b	13.9	15.0	0.08	0.43	/	/	90.7

/ : 測定未実施、ND : 未検出

^a : ケージ wipe を含む

^b : Leak urine を含む

(2) ラット②

SD ラット（一群雄 6 匹）に、¹⁴C-クロルタールジメチルを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿、糞及び胆汁中排泄試験が実施された。

低用量群では主に尿中に排泄され、投与 48 時間後の吸収率は 78.7%であった。高用量群では主に糞中に排泄された。高用量群では吸収量の増加は頭打ちであることが確認され、投与 48 時間後の吸収率は 8.2%であった。いずれの投与群も胆汁中排泄は僅かであり、0.6%TAR 以下であった。（参照 4、5）

(3) ラット③

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に ¹⁴C-クロルタールジメチルを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験並びに尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

体内分布試験において、投与 48 時間後の投与放射能は低用量群では肝臓、腎臓、肺及び甲状腺、高用量群では腎臓及び甲状腺において、血液と同等又はそれ以上の放射能濃度が認められた。

³ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

排泄試験において、低用量群では主に尿中に排泄され、投与 48 時間後の吸収率は 87.0%~88.9%であった。高用量群では主に糞中に排泄され、投与 48 時間後の吸収率は 13.3%~16.5%であった。いずれの投与群も呼気中排泄は僅かであり、0.03%TAR 未満であった。(参照 3、5)

(4) ラット④

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-クロルタールジメチルを低用量又は高用量で単回経口投与又は反復経口投与 (非標識のクロルタールジメチルを 14 日間連続投与したのち、15 日目に ¹⁴C-クロルタールジメチルを単回経口投与) して、体内動態試験が実施された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

表 6 全血中薬物動態学的パラメータ

パラメータ	単回経口投与				反復経口投与			
	1 mg/kg体重		1,000 mg/kg体重		1 mg/kg体重/日		1,000 mg/kg体重/日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	12.0	1.6	20.0	13.8	3.0	3.0	14.6	18.6
C _{max} (mg/L)	0.14	0.55	81.1	36.1	0.90	0.54	27.3	15.3
T _{1/2} (hr)	16.9	15.1	18.1	12.1	22.8	30.4	213	14.4
AUC _{last} (hr・μg/g)	17.0	12.4	1,640	893	18.6	11.7	727	380

いずれの投与群においても、高用量群における C_{max} 及び AUC_{last} は低用量群に対して用量比以下の増加であった。反復経口投与における高用量群の雄では雌と比べて T_{1/2} が長く、クロルタールジメチルがより長く血液中に留まる可能性が示唆された。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、反復経口投与後、ラットの体に均一に分布し、投与 168 時間後には全ての臓器及び組織において減少した。反復経口投与では単回経口投与と比較し、臓器及び組織中の残留放射能濃度は増加した。尿中代謝物は表 7 に示されている。

表7 尿中代謝物 (%TRR)

成分	単回経口投与				反復経口投与			
	1 mg/kg体重		1,000 mg/kg体重		1 mg/kg体重/日		1,000 mg/kg体重/日	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
クロルタールジメチル	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
MTP	99.1	98.3	98.9	99.6	98.0	98.0	99.0	98.1
TPA	0.9	1.3	1.1	0.4	1.6	1.2	1.0	1.3

ND：検出せず

主要代謝物として MTP が認められたほかに代謝物 TPA が認められた。未変化のクロルタールジメチルは認められなかった。

クロルタールジメチルは低用量群では主に尿中に排泄され、高用量群では主に糞中に排泄された。(参照 3、5)

3. 急性毒性試験 (経口投与)

(1) 原体

クロルタールジメチル(原体)のラット及びマウスを用いた急性毒性試験(経口投与)が実施された。

各試験の結果は表8に示されている。

表8 急性毒性試験結果概要 (経口投与、原体)

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg体重)		観察された症状	参照
	雄	雌		
SDラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	環境省 (2020) DAR (2006)
SDラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	EPA (1998) DAR (2006)
ICRマウス 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	DAR (2006)

4. 各種毒性試験及び無毒性量

(1) 原体

① ラット

試験の概要及び無毒性量等については表 9 に示されている。

表 9-1 各種毒性試験の概要及び無毒性量 (ラット)

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
			EPA (1998)	DAR (2006)	環境省 (2020)
90 日間亜急性毒性試験①	SD ラット 雌雄各 12 匹	混餌投与 0、100、300、1,000 雄：0、97.2、292、974 雌：0、99.4、302、979	/	<100 肝ミクロソーム酵素誘導、Chol 増加、TG 及び T.Bil 減少、肝細胞肥大、T ₃ 及び T ₄ 減少	<100 雌雄：総 T ₄ 及び遊離 T ₄ 減少、肝 T ₄ -UDP-GT 増加 雄：TG 減少 雌：T.Chol 増加、肝 P450 増加
90 日間亜急性毒性試験②	SD ラット 雌雄各 15 匹	混餌投与 0、10、50、100、150、1,000	10 肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大	50 ^{ARfD} 小葉中心性肝細胞肥大、肺泡沫状マクロファージ集簇増加	/
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	SD ラット 主群：雌雄各 60 匹、中間と殺群：雌雄各 10 匹	混餌投与 0、1、10、50、500、1,000	1 ^{cRfD} 雌雄：肺泡沫状マクロファージ集簇増加、小葉中心性肝細胞肥大等 雄：T ₄ 減少	1.0 ^{ADI} 小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成等	1 ^{ADI} ^a 雌雄：肺泡沫状マクロファージ集簇増加、小葉中心性肝細胞肥大、T ₃ 及び T ₄ 減少、TSH 増加、甲状腺重量増加、甲状腺ろ胞細胞肥大及び過形成、甲状腺好塩基性凝集コロイド増加 雌：網膜萎縮

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
			EPA (1998)	DAR (2006)	環境省 (2020)
急性神経毒性試験	SD ラット 雌雄各 10 匹	強制経口投与(単回) 0、500、1,000、2,000			2,000 毒性所見なし (急性神経毒性は認められない)
90 日間亜急性神経毒性試験	SD ラット 雌雄各 10 匹	混餌投与 0、1,600、4,800、16,000 ppm 雄：0、100、300、1,010 雌：0、118、347、1,230			雄：300 雌：347 体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認められない)
2 世代繁殖試験	SD ラット 雌雄各 35 匹	混餌投与 P、F ₁ ^b ：0、1,000/200、5,000/500、20,000 ppm P、F ₁ 雄：0、45/17 ^c 、233/45 ^d 、952 P、F ₁ 雌：0、63/19 ^e 、319/49 ^d 、1,270	親動物 P、F ₁ 雄：233 P、F ₁ 雌：63 児動物 P、F ₁ ：63 F _{2b} ：18 親動物： 体重増加抑制 児動物： 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P、F ₁ 雄：<45 P、F ₁ 雌：<63 児動物 P、F ₁ 雄：45 P、F ₁ 雌：63 親動物： 肺泡沫状マクロファージ集簇増加、胸腺退縮等 児動物： 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	SD ラット 雌 24 匹	強制経口投与 0、100、300、1,000 (投与期間：妊娠 6～19 日)			母動物：1,000 胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
			EPA (1998)	DAR (2006)	環境省 (2020)
発生毒性試験②	SD ラット 雌 25 匹	強制経口投与 0、500、1,000、2,000 (投与期間:妊娠 6~15 日)	母動物: 2,000 胎児: 2,000 母動物: 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物: 1,000 胎児: 2,000 母動物: 体重増加抑制 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	

ADI: 許容一日摂取量、ARfD: 急性参照用量、cRfD: 慢性参照用量

a: US.EPA IRIS(1994)⁴の評価を基に判断された。

b: 児動物における体重増加抑制に対する無毒性量を設定するため、F₁ 親動物が F_{2b} を出産 0 日~6 週間後の投与量は 1,000 ppm は 200 ppm に、5,000 ppm は 500 ppm にそれぞれ変更された。

c: EPA 評価書では 18 mg/kg 体重/日であった。

d: EPA 評価書では 47 mg/kg 体重/日であった。

表 9-2 比較甲状腺試験の概要及び無毒性量 (ラット)

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量において認められた毒性所見等		
			EPA ^a (2024)	DAR (2006)	環境省 (2020)
比較甲状腺試験	SD ラット 雌 22 匹	強制経口投与 phase I: 0、0.05、0.1、1、10 (投与期間: 妊娠 6~20 日) phase II: 0、0.05、0.1、1、10 (投与期間: 妊娠 6~哺育 21 日)	母動物: 10 胎児: 0.1 cRfD 児動物: 10 母動物: 毒性所見なし 胎児: T ₃ 減少 (35%~52%)、T ₄ 減少 (29%~66%) ^b (妊娠 20 日) 児動物: 毒性所見なし		

cRfD: 慢性参照用量

a: 再評価は完了していない。

b: TSH も測定されたが、ばらつきが大きく、データを信頼できないと判断された。

⁴ US EPA IRIS (1994) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary: Dacthal (CASRN 1861-32-1)

② マウス

試験の概要及び無毒性量等については表 10 に示されている。

表 10 各種毒性試験の概要及び無毒性量（マウス）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
			EPA (1998)	DAR (2006)	環境省 (2020)
30 日間亜急性毒性試験 ^a	ICR マウス 雌雄各 5 匹	混餌投与 0、1,250、2,500、7,500、10,000、15,000、30,000 ppm ----- 0、188、375、1,130、1,500、2,250、4,500	/	雄：188 雌：375 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：胃粘膜下層扁平上皮限局性浮腫	/
90 日間亜急性毒性試験	ICR マウス 雌雄 匹数不明	混餌投与 雄：0、100、199、406、1,240 雌：0、223、517、1,050、2,200	雄：406 雌：517 肝臓への病理組織学的影響 ^b	/	/
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ICR マウス 主群：雌雄各 80 匹、 中間と殺群：雌雄各 10 匹	混餌投与 0、100、1,000、3,500、7,500 ppm 雄：0、12、123、435、930 雌：0、15、150、510、1,140	雄：435 雌：510 雌雄：肝重量増加、SDH 及び ALT 活性増加、肝細胞肥大及び空胞化 雌：肝腫瘍	雄：123 雌：150 雄：肝臓への影響 ^b 雌：肝絶対重量増加、肝細胞限局性好酸性変化、小葉中心性肝細胞肥大等	/

a：2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の予備試験として実施された。

b：詳細情報は記載されていない。

③ イヌ

試験の概要及び無毒性量等については表 11 に示されている。

表 11 各種毒性試験の概要及び無毒性量（イヌ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
			EPA (1998)	DAR (2006)	環境省 (2020)
90 日間亜急性毒性試験	ビーグル犬雌雄各 4 匹	カプセル経口投与 0、100、300、1,000		雄：1,000 雌：300 雄：毒性所見なし 雌：肝補正重量 ⁵ 増加、卵巣絶対重量減少	1,000 毒性所見なし
1 年間慢性毒性試験	ビーグル犬雌雄各 4 匹	カプセル経口投与 0、50、250、1,000		250 雄：精巣(左)絶対重量減少 雌：肝絶対及び補正重量増加	
2 年間慢性毒性試験	ビーグル犬雌雄各 4 匹	混餌投与 0、2.5、25、250	250 毒性所見なし		

⁵ 最終体重を共変数とした共分散分析値を補正重量という（以下同じ。）。

④ ウサギ

試験の概要及び無毒性量等については表 12 に示されている。

表 12 各種毒性試験の概要及び無毒性量（ウサギ）

試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
			EPA (1998)	DAR (2006)	環境省 (2020)
発生毒性試験①	NZW ウサギ 雌 25 匹	強制経口投与 0、60、250、1,000 (投与期間：妊娠 6～27 日)			母動物：60 胎児：1,000 母動物：摂餌量減少 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	NZW ウサギ 雌 20 匹	強制経口投与 0、125、250、500 (投与期間：妊娠 7～19 日)	母動物：250 胎児：500 ^a 母動物：死亡 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：125 胎児：500 母動物：死亡 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③	NZW ウサギ 匹数不明	強制経口投与 0、500、1,000、1,500 (投与期間：妊娠 6～19 日)			

a：発生毒性試験③では十分な胎児数を得られなかったことから、発生毒性試験②の無毒性量を基に総合評価された。

(2) 代謝物

① ラット

試験の概要及び無毒性量等については表 13 に示されている。

表 13 各種毒性試験の概要及び無毒性量（ラット）

被験物質	試験	系統・性別・匹数	投与方法・投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)及び最小毒性量又は最小影響量において認められた毒性所見等		
				EPA (1998、2024)	DAR (2006)	環境省 (2020)
代謝物 TPA	30 日間亜急性毒性試験	SD ラット 雌雄各 10 匹	強制経口投与 0、100、500、 2,000	500 軟便、尿潜血 の発生率増加		
	90 日間亜急性毒性試験	SD ラット 雌雄各 15 匹	混餌投与 0、2.5、25、50、 500	500 毒性所見なし		
	発生毒性試験	SD ラット 雌 25 匹	強制経口投与 0、625、1,250、 2,500 (投与期間：妊 娠 6～15 日)	母動物：1,250 胎 児：2,500 母動物：体重 増加抑制、摂 餌量減少 胎 児：毒性 所見なし (催奇形性は 認められない)	母動物：625 胎 児：2,500 母動物：流涎 胎 児：毒性 所見なし (催奇形性は 認められない)	

環境省、EPA (1998 年) 及び DAR では、いずれも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/発がん性併合試験で得られた 1 mg/kg 体重/日と判断された。EPA では 2013 年からクロルタールジメチルの再評価が実施されており、追加されたラットを用いた比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日を 13～49 歳の女性に対する cRfD の設定根拠とすることとされた。そのほかに、APVMA ではラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での無毒性量 1 mg/kg 体重/日を基に ADI が設定されていることを確認した。APVMA が当該試験のほかに、どのような試験を基に評価したかは明確でなかった。また、APVMA においてもラットを用いた比較甲状腺試験の評価結果が公表され、EPA と同様に胎児の無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日とされていることを確認した。APVMA における当該試験を含めた ADI 及び ARfD の評価結果については、いずれも公表されたものはなかった。

クロルタールジメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影

響について、EPA では ARfD の設定に関連する毒性影響の無毒性量は高く、急性参照用量の設定は必要ないと判断された。DAR では無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 50 mg/kg 体重/日と判断された。環境省では ARfD について検討されなかった。そのほかに、APVMA では、ARfD が設定されていないことを確認した。

(参考)

・ ADI 及び ARfD の比較

	EPA(1998、2024)	DAR(2006) (参考) ^a	環境省(2020)	APVMA(1994) (参考) ^b
ADI (mg/kg 体重/日)	NOAEL:1 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) UF:100 cRfD:0.01 (一般の集団) NOAEL:0.1 比較甲状腺試験 (ラット) UF:100 cRfD:0.001 (13~49 歳の女性)	NOAEL:1.0 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) SF:100 ADI:0.01	NOAEL:1 ^c 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) SF:100 ADI:0.01	NOAEL:1 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) SF:100 ADI:0.01
ARfD (mg/kg 体重)	設定の必要なし	NOAEL:50 90 日間亜急性毒 性試験(ラット) ^② SF:100 ARfD:0.50	—	—

—：設定なし、ADI：許容一日摂取量、ARfD：急性参照用量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、UF：不確実係数、NOAEL：無毒性量

a：EFSA によるピアレビューの結果が公表されていないことから、DAR は参考資料とした。

b：APVMA の評価書では、ADI の設定根拠やその無毒性量の情報に係る記載に限られ、当該試験のほかに、どのような種類の試験をもとに評価したかは明確でなかったことから、参考情報として記載した。

c：US.EPA IRIS(1994)における評価を採用している。

5. 遺伝毒性試験

(1) 原体

試験の結果については表 14 に示されている。

表 14 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
in vitro	DNA 修復試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1538、TA1978 株)	2~20 µg/プレート (+/-S9)	陰性 DAR (2006)
	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1.0~333 µg/プレート (+/-S9)	陰性 DAR (2006)
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	667~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 DAR (2006)
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 環境省 (2020)
	染色体異常試験① ^a	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	30~1,000 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理し、8 又は 14 時間後採取)	陰性 EPA (1998) DAR (2006)
	染色体異常試験②	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	①830~3,320 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理) ②830~3,320 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性 環境省 (2020)
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	①3~300 µg/mL ②10~1,000 µg/mL	陰性 EPA (1998) DAR (2006)
	SCE 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	38~300 µg/mL(+/-S9) (2 時間処理)	陰性 EPA (1998) DAR (2006)
	マウスリンフォーマ TK 試験①	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	7.5~100 µg/mL(-S9) (4 時間処理) 15~200 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性 EPA (1998) DAR (2006)
	マウスリンフォーマ TK 試験②	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	49~200 µg/mL(-S9) (4 時間処理) 99~200 µg/mL(+S9) (4 時間処理)	陰性 DAR (2006)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	3.16、31.6、316 mg/kg 体重 (単回強制腹腔内投与、 30 時間後に細胞採取)	陰性	DAR (2006)
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、 24 及び 48 時間後に細胞採取)	陰性	環境省 (2020) DAR (2006)
	優性致死試験 ^b	SD ラット (一群雄 10 匹)	3.16、31.6、316 mg/kg 体重 (単回強制経口投与後、 1 週間隔で 8 週間異なる雌と交配)	弱陽性 ^c	DAR (2006)

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : DAR では、処理時間及び観察細胞数の不足並びに倍数体の発生について評価されていないことから、重大な制限付きの承認とされている。

b : 優性致死のスコアリング基準の欠如及び最高用量で毒性の兆候（妊娠率の低下等）がなく用量設定に正当性がないことから、重大な制限付きの承認とされている。

c : 3.16 mg/kg 体重以上投与群の投与 6 週に着床前胚損失率、316 mg/kg 体重投与群の投与 4～6 週に着床後胚損失率のそれぞれ僅かな増加が認められた。

DAR において評価されたラットを用いた優性致死試験において弱陽性の結果であったが、*in vivo* 小核試験を含めその他の試験では全て陰性の結果であった。DAR において、これらの結果から、クロルタールジメチルの遺伝毒性をどのように判断したかの記載はなかったが、EPA 及び環境省において、遺伝毒性はないと判断された。

(2) 代謝物

試験の結果については表 15 に示されている。

表 15 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
代謝物 TPA	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	15～1,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性	EPA (1998) ^a DAR (2006)
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1-BH4 細胞 TK+) (<i>Hgpert</i> 遺伝子)	100～2,000 µg/mL(+/-S9) (5 時間処理)	陰性	EPA (1998、2024) DAR (2006)
		UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	20.0～2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性	EPA (1998、2024) DAR (2006)
		SCE 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	200～2,000 µg/mL(+/-S9)	陰性	EPA (1998、2024) DAR (2006)
	<i>in vivo</i>	小核試験	スイスマウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 7 匹)	雄：1,000、5,000、10,000 mg/kg 体重 雌：500、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24、48 及び 72 時間後に細胞採取)	不明確な陽性 ^b	EPA (1998、2024) DAR (2006)

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：EPA において、試験実施年、対象菌株、試験条件等の詳細の記載が確認できなかったが、試験の種類及び結果が同等であったことから、同試験として表に記載した。

b：EPA では 5,000 mg/kg 体重の処理濃度で毒性及び細胞毒性が認められたが、染色体異常誘発は認められなかった。また、雄の 1 処理濃度の 1 時点でのみ陽性の結果であったことから、不明確な陽性 (unconfirmed positive) と評価された。雌は陰性と評価された。DAR では雄の 10,000 mg/kg 体重の用量においてのみ陽性であり、ガイドラインの上限である 2,000 mg/kg 体重以下の用量では雌雄とも陰性と評価された。

代謝物 TPA の小核試験の結果は不明確な陽性 (unconfirmed positive) と評価されたが、試験ガイドラインの上限である 2,000 mg/kg 体重の用量以下では陰性の結果であったことから、代謝物 TPA に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

環境省及び海外の評価機関〔米国（EPA）〕の作成した評価書等を用いて、農薬「クロルタールジメチル」の食品健康影響評価を実施した。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、主な代謝物として MTP 及び TPA が認められた。

ラットを用いた動物体内動態試験の結果、クロルタールジメチルの吸収は速やかであり、体内では脂肪、卵巣、副腎等に多く分布が認められた。低用量では主に尿中に排出され、高用量では主に糞中に排泄された。また、排泄物中の代謝物として MTP 及び TPA が認められた。

クロルタールジメチル投与による、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。最小毒性量で認められた主な影響は、肝臓（肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大、 T_3 及び T_4 減少等）であった。

農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質は、EPA において、クロルタールジメチル及び代謝物 MTP と設定された。EPA ではクロルタールジメチルの再評価において代謝物 TPA についても評価され、代謝物 TPA には毒性の懸念はないと判断された。DAR においては、植物代謝試験で代謝物 MTP 及び TPA がクロルタールジメチルと同程度に認められることから、農産物でクロルタールジメチル、代謝物 MTP 及び TPA と設定された。畜産物については、家畜の飼料となる作物の適用がないことから設定されなかった。これらの評価結果を総合的に検討した結果、EPA における判断を妥当とし、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をクロルタールジメチル及び代謝物 MTP と設定した。

各試験で得られた無毒性量等のうち最小値は、環境省、EPA（1998 年）及び DAR では、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1 mg/kg 体重/日と判断された。EPA では再評価において追加されたラットを用いた比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日を 13~49 歳の女性に対する cRfD の設定根拠とすることとされた。環境省、EPA 及び DAR のいずれにおいても追加の安全係数は設定されなかった。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、クロルタールジメチル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等のうち最小値は、DAR では、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 50 mg/kg 体重/日と判断された。追加の安全係数は設定されなかった。EPA では、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないと判断された。環境省では、ARfD について評価されなかった。DAR では ARfD が設定されているが、EPA では同試験を評価した上で ARfD の設定は必要ないと判断されていることから、EPA における判断を妥当とした。

これらの評価結果を総合的に検討した結果、ARfD を設定する必要がないと判

断した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠)	比較甲状腺試験
(動物種)	ラット
(期間)	phaseI : 妊娠 6~20 日 phaseII: 妊娠 6~哺育 21 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

ばく露量については、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。

なお、当該評価結果は、海外評価書等の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において、新たな試験結果に関する情報が得られた場合には、評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある。

(参考)

・ADI及びARfDの比較

	EPA(1998、2024)	DAR(2006) (参考) ^a	環境省(2020)	APVMA(1994) (参考) ^b
ADI (mg/kg 体重/日)	NOAEL:1 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) UF:100 cRfD:0.01 (一般の集団) NOAEL:0.1 比較甲状腺試験 (ラット) UF:100 cRfD:0.001 (13~49歳の女性)	NOAEL:1.0 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) SF:100 ADI:0.01	NOAEL:1 ^c 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) SF:100 ADI:0.01	NOAEL:1 2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (ラット) SF:100 ADI:0.01
ARfD (mg/kg 体重)	設定の必要なし	NOAEL:50 90日間亜急性毒 性試験(ラット) SF:100 ARfD:0.50	—	—

—:設定なし、ADI:許容一日摂取量、ARfD:急性参照用量、cRfD:慢性参照用量、SF:安全係数、UF:不確実係数、NOAEL:無毒性量

a:EFSAによるピアレビューの結果が公表されていないことから、DARは参考資料とした。

b:APVMAの評価書では、ADIの設定根拠やその無毒性量の情報に係る記載に限られ、当該試験のほかに、どのような種類の試験をもとに評価したかは明確でなかったことから、参考情報として記載した。

c:US.EPA IRIS(1994)における評価を採用している。

・ばく露評価対象物質の比較

	EPA(1998、2024)	DAR(2006)	環境省(2020)
農産物	クロルタールジメチル及び代謝物MTP	クロルタールジメチル、代謝物MTP及びTPA	—
畜産物	クロルタールジメチル及び代謝物MTP	—	—

—:記載なし

<別紙1：代謝物/原体混在物略称>

略称	化学名
HCB	ヘキサクロロベンゼン
MTP	テトラクロロテレフタル酸一メチル (DARにおける略称：MPA)
TPA	テトラクロロテレフタル酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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)]
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
T.Bil	総ビリルビン
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
cRfD	慢性参照用量
DAR	Draft Assessment Report
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
HPLC	高速液体クロマトグラフ
IRIS	統合リスク情報システム
LD ₅₀	半数致死量
SCE	姉妹染色分体交換
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T.Chol	総コレステロール
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
T ₄ -UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDS	不定期 DNA 合成

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安第 0208 第 10 号）
3. EPA①：Reregistration Eligibility Decision “DCPA”. (1998)
4. DAR ①：Draft Assessment Report (DAR) “CHLORTHAL-DIMETHYL” Volume 3 - B-7. (2006)
5. DAR ②：Draft Assessment Report (DAR) “CHLORTHAL-DIMETHYL” Volume 3 - B-6.1. (2006)
6. DAR ③：Draft Assessment Report (DAR) “CHLORTHAL-DIMETHYL” Volume 3 - B-6.2. (2006)
7. 環境省：安全性評価資料「クロルタールジメチル」（2020）
8. EPA②：Data Evaluation Record (DER) of a submitted definitive study to fulfill the Comparative Thyroid Assay (CTA) study requirement. (2023)
9. APVMA①：Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals – Edition 3. p35 (2024)
10. APVMA②：Commonwealth of Australia APVMA Special Gazette. (2024)
11. EPA③：“DCPA” Chronic (Food and Drinking Water) and Cancer Dietary (Food and Drinking Water) Exposure and Risk Assessment for Registration Review Risk Assessment. (2024)
12. EPA④：“DCPA” Summary of Hazard Updates to DCPA Metabolite Tetrachloroterephthalic acid (TPA). (2024)