資料１

（案）

農薬評価書※

クロルタールジメチル

【事務局より】
・暫定基準の見直しに係る評価依頼について評価をお願いするものです。
・第 10 回農薬第一専門調査会で改正された「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方」に基づき、海外の評価機関の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果及び ADI 等の設定に係る評価結果を基に評価書（案）を作成しました。
・環境省、EPA 及び EU の評価書等の記載内容に基づき主な科学的知見を整理しました。EPA では、2013 年から再評価が実施され、食品及び飲料水経由の健康影響に関する評価が終了する前に、米国内でのクロルタールジメチルの使用停止の緊急命令が発出されていますが、評価書（EPA②、③）が公表されているため評価に使用しました。EU では、ラポーター国（ギリシャ）によるドラフトアセスメントレポート（DAR）が公表されていますが、EFSA によるピアレビューがなされていないことから、環境省及び EPA の評価書の内容を補足するなど、参考情報として利用する案としました。
・表紙の下部に、評価書評価により実施した旨を記載しました。

令和７年（２０２５年）１月２０日

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

1 **＜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	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（厚生労働省発食安第 0208 第 10 号）、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

2

3 **＜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	上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

4

（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

5

（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

6

7 **＜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）	佐々木有	平塚　明

林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桒形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：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）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桒形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	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	根岸友惠	吉田　充
桒形麻樹子		

・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

1

（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）	桒形麻樹子	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	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
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

1

（2020 年 3 月 31 日まで）

・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）	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	渡邉栄喜
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	髙橋祐次	根岸友惠

*：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 7 月 29 日まで
***：2021 年 8 月 4 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 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 1.0 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 ADI の設定根拠とすることとされた。環境省、EPA 及び DAR では、いずれ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。

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ラート

英名：dimethyl tetrachloroterephthalate

【與語専門委員より】
ISO 名自体は「chlorthal」です。ただし、派生物として「chlorthal-dimethyl」を含むとされており、その CAS No.が 1861-32-1 です。
また、アメリカ雑草科学会ではこの化合物を「DCPA」と命名しています。
因みに「chlorthal-monomethyl」も除草剤として CAS No.があります。

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ラート

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

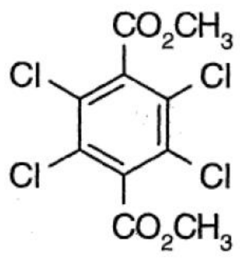
４．分子式

$C_{10}H_6Cl_4O_4$

５．分子量

331.95

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 159℃
沸点	: 340℃
密度	: 1.5 g/cm^3（20℃）
蒸気圧	: 2.1×10^{-4} Pa（25℃） 8.4×10^{-4} Pa（35℃） 3.9×10^{-3} Pa（45℃）
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℃）
オクタノール/水分配係数	: log P_{ow} = 3.9（25℃）
解離定数	: －

－：情報なし

（参照 7）

（環境省 1、2 頁）

８．作用機序・海外登録状況等

クロルタールジメチルは、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、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。

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 μg/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。

【事務局より】
・「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方」２(５)に基づき、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、作物残留試験等については、記載を省略しました。
・海外の評価機関の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果を表にまとめました。植物代謝試験については、植物名、処理条件、部位、総残留放射能、認められた成分を、家畜代謝試験については、家畜名、投与条件、部位、総残留放射能、認められた成分を記載しました。

【清家専門参考人より】
一応環境省の資料で土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験を確認しましたが、問題ありません。

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]［1990 年、1992 年、GLP］【EPA①18 頁、DAR①356～359 頁】	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]［1990 年、1992 年、GLP］【EPA①18 頁、DAR①350～355 頁】	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)	

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
たばこ［1991 年、GLP］【EPA①18 頁、DAR①359～361 頁】	散布 2.24 kg ai/ha(又は 48 ai mg/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)	

[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。

【事務局より】
植物代謝試験の結果について、以下は 1977 年に実施された非 GLP の試験で、DAR にのみ記載されていることから評価書に記載しませんでしたが、にんじん、豆、レタスについてはほかに情報が得られていないことから、取り扱いについて御検討ください。

表　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
にんじん［1977 年、非 GLP］【DAR①362 頁】	土壌処理 30.0 kg ai/ha 11 週後は種[a]、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 與語専門委員コメントに基づき事務局修正［1977 年、非 GLP］【DAR①363 頁】	土壌処理 30.0 kg ai/ha 11 週後は種[a]、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［1977 年、非 GLP］【DAR①362 頁】	土壌処理 30.0 kg ai/ha 11 週後は種[a]、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]：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。

【與語専門委員より】
・1977 年当時は GLP が義務化されていなかったことから、掲載しても良いと判断します。ただし、評価書における植物代謝試験データについて、GLP が条件であれば、参考資料としてください。なお、代謝物も上記の 3 作物と違いがなく、TPA や MTP もばく露評

価対象になりうることから、食品健康影響評価におけるばく露評価対象物質にも影響しないと判断します。
・（二重下線部）品種名「Tendergreen」から判断して、いんげん豆の可能性が高いです。

【清家専門参考人より】
3 つの試験が非 GLP であるため今回の評価書に記載しなくて良いと思います。ただし、本剤の作物への処理方法について、土壌処理が登録されているのであれば、載せたほうが良いと思います。

【事務局より】
クロルタールジメチルを有効成分とする製剤の国内での食用作物への登録は、ありません。
また、主要な海外（米国、EU 及びオーストラリア）において、現在登録されていません。

（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［1994 年、GLP］【EPA ①19 頁、DAR① 366～368 頁】	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	－	

－：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。

【事務局より】
家畜代謝試験の結果について、年度が新しく GLP 対応の泌乳ヤギの試験と同じ成分が認められていることから、以下の泌乳牛の結果は記載しませんでした。本試験の取り扱いについて、御検討ください。

表　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
泌乳牛 ［1974 年、非 GLP］ 【DAR① 368～373 頁】	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 [a]	0.05	クロルタールジメチル (0.02～0.03)、TPA(<0.03)、MTP(<0.03)	
		脂肪 [b]	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)	

[a]：Leg 及び Back の合計。
[b]：Abdominal 及び Back の合計。

【中島専門委員より】
賛同します。

【與語専門委員より】
・植物代謝試験と同様に、1974 年当時は GLP が義務化されていなかったことから、掲載しても良いと判断します。ただし、評価書における植物代謝試験データについて、GLP が条件であれば、参考資料としてください。
・（注釈 a～e について）部位は日本語のほうが良いと思います。

【事務局より】
注釈については、海外評価書を参考にしていることから、フェナミホスでは注釈は英語で記載いただいておりました。御検討ください。

【事務局より】
環境省及び海外の評価機関の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果を吸収、分布、代謝及び排泄を中心にまとめました。

２．動物体内動態試験

（１）ラット①［2018 年、GLP］

①　吸収

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C-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~~の上昇程度~~が投与量比~~の変化~~より少なかった。小澤専門参考人修文 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} が雄より高く、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）

（環境省 2、3 頁）

【中島専門委員より】
（二重下線部）大きな差ではないため、5 匹での SD 値がどれくらいかで、「高い」と言えるかどうか、本来ならば統計解析すべきですが。

②　分布

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若しくは高用量で単回経口投与、又は低用量の ^{14}C-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）

（環境省 3～9 頁）

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。

主要代謝経路は脱メチル化による代謝物 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）

（環境省 9、10 頁）

【小澤専門参考人より】 （二重下線部）「脱メチル化」とありますが、MTP はテトラクロロテレフタル酸一メチルと書かれているので､2 つのメチルエステルのうちの一方の加水分解により代謝物 MTP が生成しているということでは。

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）

（環境省 11 頁）

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							
				尿	ケージ洗浄液	糞	組織	カーカス[1]事務局修正	呼気	胆汁	総回収率
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	尿及び糞	1	雄	60.6[b]	7.64	22.7	0.10	0.30			91.3

[1] 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

投与	中排泄		雌	61.2[c]	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

【事務局より】
DAR②の B.6.1/01、B.6.1/03、B.6.1/04、B.6.1/06 及び B.6.1/08 について、参考試験又は補足試験とされていること、ほかの試験で同様の情報を確認できることから、評価書案に記載しませんでした。

（２）ラット②［1991 年、GLP］

SD ラット（一群雄 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~~の飽和が~~確認され、投与 48 時間後の吸収率は 8.2%であった。小澤専門参考人修文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）

（EPA①12 頁、DAR②B.6.1/02（68～70 頁））

（３）ラット③［1991 年、GLP］

SD ラット（一群雌雄各 3 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。

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）

（EPA①13 頁、DAR②B.6.1/05（77～80 頁））

（４）ラット④［1992 年、1993 年、GLP］

SD ラット（一群雌雄各 5 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 ^{14}C-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）

（EPA①13 頁、DAR②B.6.1/07（87～94 頁）、B.6.1/09（95～97 頁））

【事務局より】
海外の評価機関の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果のうち、原体の経口投与の急性毒性試験について、それぞれ表にまとめました。

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	LD50(mg/kg体重)		観察された症状	参照
	雄	雌		
SDラット 雌雄各5匹 [2000年、GLP] 【DAR③106頁、環境省13頁】	>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 [1989年、GLP] 【EPA①9、132頁、DAR③107頁】	>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 [2000年、GLP] 【DAR③105頁】平林専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員、小野専門参考人コメントに基づき事務局追加	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	DAR (2006)

【事務局より】
DARのみの情報として以下の試験がありました。本試験の取り扱いについて、御検討ください。

表　急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD50(mg/kg体重)		観察された症状	参照
	雄	雌		
ICRマウス 雌雄各5匹 [2000年、GLP] 【DAR③105頁】	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	DAR (2006)

【平林専門委員より】
異なる動物種（マウス）の情報ですので、参考情報として記載してもよいかと考えます。

【美谷島専門委員】
GLP 試験であり動物種も他の試験と異なりますので、記載しておいてもよいかと思います。

【義澤専門委員より】
表 8 に追記してはどうでしょうか。

【小野専門参考人より】
記載したほうが良いと思います。

【事務局より】
表に追加しました。

1

【事務局より】
急性毒性試験（経口投与）及び遺伝毒性試験について、それぞれ DAR③240～243 頁及び DAR③247～249 頁に原体混在物 TCTP-I P-001 の結果がありますが、構造式に関する情報がないことから、記載しませんでした。

【佐藤専門委員より】
承知しました。

【美谷島専門委員より】
記載しないでよいと思います。

【義澤専門委員より】
承知しました。

2

【事務局より】
①海外の評価機関の作成した評価書等から、原体を用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験等について、動物種ごとに、試験名、系統・性別・匹数、投与方法・投与量並びに海外の評価機関それぞれの無毒性量等及び最小毒性量で認められた毒性所見を表にまとめました。
②APVMA は、ADI の根拠試験やその無毒性量の情報を確認できましたが、当該試験のほかに、どのような試験の種類を基に評価されたかの経緯が明確ではないため、表に記載していません。
③ADI、ARfD 等の根拠とされた無毒性量等については、表中に ADI 等の記号を記載しました。
④海外の評価機関における ADI 等の設定に係る評価結果について、表の最後に整理しました。

【佐藤専門委員より】
②③④承知しました。

【美谷島専門委員より】
②記載しないでよいと思います。
③④いずれも承知いたしました。

【義澤専門委員より】 承知しました。
【桒形専門参考人より】 追加コメントなどございません。

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 10 に示されている。

表 10－１ 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 [2005 年、GLP] 【DAR③129～134、144 頁、環境省 14、15 頁】	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 [1991 年、GLP] 【EPA①10 頁、DAR③125～129、143 頁】	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、肺胞腔内の泡沫状マクロファージ蓄積の重篤化	
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [1993 年、GLP] 【EPA①10 頁、DAR③168～176 頁、環境省 20、21 頁】	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 ADI 雌雄：肺泡沫状マクロファージ増加、小葉中心性肝細胞肥大等 雄：T_4 減少	1 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

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)
					塩基性凝集コロイド増加 雌：網膜萎縮
急性神経毒性試験 [2013 年、GLP] 【環境省 13 頁】	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 [2013 年、GLP] 【環境省 15 頁】	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 [1990 年、1991 年、GLP] 【EPA①11、12 頁、DAR③186～197、210 頁】	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[c]、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蓄積、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 [2017 年、GLP] 【環境省 16、17 頁】	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) 堀本専門委員コメント			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)
		に基づき事務局追記			
発生毒性試験② [1986 年、GLP] 【EPA①11 頁、DAR③200～203、211 頁】	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) 堀本専門委員コメントに基づき事務局追記	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：~~1,000~~ 2,000 事務局修正 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
[a]：US.EPA IRIS(1994)[2]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、F_1 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。

【事務局より】
①DAR③118～120 頁に記載された 28 日間亜急性毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が雌雄各 5 匹であること、認められた所見が母動物の 250 mg/kg 体重/日以上投与群の小葉中心性肝細胞肥大及び肝重量増加のみであることから、記載しませんでした。
②DAR③197～200 頁に記載された発生毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が 8 匹であること、認められた所見が母動物の 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の体重増加抑制及び摂餌量減少のみであることから、記載しませんでした。
扱いについて御検討ください。
③環境省評価書では、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験のみ、報告書ではなく、US EPA IRIS（1994）での評価を参照し評価しています。

【久米専門委員より】
①②事務局案に同意いたします。

【平林専門委員より】
①②記載しないとの事務局案に同意します。

【堀本専門委員より】
②事務局案で良いと考えます。ただ、DAR で高用量群での母動物の体重増加抑制とする判

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

断根拠の一つに使われているので、記載の有無を含めて取扱いについて会議当日確認させてください。

【美谷島専門委員より】
①記載しないでよいと思います。

【義澤専門委員より】
①③承知しました。

【小野専門参考人より】
①②いずれも記載不要です。
③了解しました。

【堀本専門委員より】
（二重下線部）投与期間であることを明示しなくて良いか。以下同様。

【美谷島専門委員より】
（太い下線部；90 日間亜急性毒性試験②及び 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の肺の所見について）組織学的所見は共通のものかと思われますが、用語を統一することはできないでしょうか。

【事務局より】
現案の記載と海外評価書中の用語を以下に整理しました（2 世代繁殖試験にも同様の所見がありました）。用語について御検討ください。

試験名	日本語	英文（該当箇所抜粋）	参照
90 日間亜急性毒性試験②	肺胞腔内の泡沫状マクロファージ蓄積の重篤化	Accumulation of foamy macrophages in the alveolar spaces accompanies with white foci on the surface of lungs.	DAR③ 129、143 頁
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	肺泡沫状マクロファージ増加	Increase in white foci in the lungs, which correlated with an increased incidence of foaming macrophages.	EPA① 10 頁
	肺泡沫状マクロファージ集簇増加	－	環境省 20 頁
2 世代繁殖試験	肺泡沫状マクロファージ蓄積	Macroscopically the white foci correlated with an accumulation of foamy macrophages within alveolar spaces.	DAR③ 189、190 頁

【小野専門参考人より】
（波線部）LOAEL で認められた所見だけを書いてるのでしょうか。それであれば、雄：T_4 減少です。
また、DAR でも肺の所見なども記載がありますが、記載してないのはなぜでしょうか。

【事務局より】

４．各種毒性試験及び無毒性量の表は、LOAEL 又は LOEL で認められた所見を記載しています。DAR③では Result（168～175 頁）、Conclusion（176 頁）及びまとめ（274 頁）と複数記載が確認されたため、それぞれに一致する所見を表に記載し、その他の所見は「等」としてまとめました。

表 10－２　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] (2023)	DAR (2006)	環境省 (2020)
比較甲状腺試験 [2023 年、非 GLP]	SD ラット 雌 44 匹	強制経口投与 0、0.05、0.1、1、10 (投与期間：妊娠 6～21 日)堀本専門委員、小野専門参考人コメントに基づき事務局追記	母動物：10 胎児(妊娠 20 日)：0.1ADI 母動物： 毒性所見なし 胎児(妊娠 20 日)： T_3 減少(35%～52%)、T_4 減少(29%～66%)[b]		

[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。

【小野専門参考人より】
投与期間も書いた方が良いと思います。

② マウス

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（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] [1985 年、GLP]【DAR③121～124、143 頁】	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 [1986 年、不明] 【EPA①10 頁】	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 [1988 年、GLP] 【EPA①10、11 頁、DAR③178～183 頁】	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かった。

【小野専門参考人より】
（脚注 b について）参照 6 DAR③には、詳細な情報が記載されているようですが。

【事務局より】
DAR③の Result（178～183 頁）、Conclusion（183 頁）及びまとめ（184、185 頁）のうち、LOAEL で認められた所見と確認できる記載は、183 頁の「The NOAEL was set at 1000 ppm, (equivalent to 123 and 150 mg/kg b.w./day in males and females, respectivity) based mainly on liver effects at the dose of 3500 ppm and above」のみであると判断し、脚注 b を記載しました。御検討ください。

③　イヌ

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（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 [2003 年、GLP] 【DAR③134～136、144 頁、環境省 16 頁】	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[3]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 [2004 年、GLP] 【DAR③136～138、144 頁】	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 [1963 年、不明] 【EPA①10 頁】	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		

【事務局より】
DAR③124、125 頁に記載された 6 週間亜急性毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が 1 匹であること、認められた所見が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において肝絶対及び比重量増加のみであり、追加となる情報がないことから、記載しませんでした。
扱いについて御検討ください。

【久米専門委員より】
事務局案に同意いたします。

【佐藤専門委員より】
事務局判断に同意します。

【平林専門委員より】
記載しないとの事務局案に同意します。

【美谷島専門委員より】
記載しないでよいと思います。

【義澤専門委員より】

3　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。）。

承知しました。

④　ウサギ

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（ウサギ）

堀本専門委員コメントに基づき事務局修正・追記

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 [2017 年、GLP] 【環境省 17 頁】	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 [1989 年、GLP] 【EPA①11 頁、DAR③207～210、211 頁】	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：死亡率増加 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：死亡率増加 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 [~~1989、~~1991 年、GLP] 【EPA①11 頁】	NZW ウサギ 匹数不明	~~①~~強制経口投与 0、500、1,000、1,500 (投与期間：妊娠 6～19 日) ~~②強制経口投与 0、125、250、500 (投与期間：妊娠 7～19 日)~~ ~~①及び②試験の総合評価~~			

a：発生毒性試験③~~①試験~~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~~試験~~の無毒性量を基に総合評価~~設定~~された。

【事務局より】
①DAR③203～205 頁に記載された発生毒性試験について、母動物の死亡率が高く、十分な胎児数を得られなかったことから、受け入れられないと判断されており、記載しませんでした（母動物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加のほか、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、無毒性量は設定できない。胎児では毒性所見なしとされています。）。
②DAR③205～207 頁に記載された発生毒性試験について、用量設定試験であり、胎児への影響が検査されていないことから、記載しませんでした（母動物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加のみ認められ、無毒性量は 200 mg/kg 体重/日とされています）。
扱いについて御検討ください。

【堀本専門委員より】
①上記表中の発生毒性試験②と発生毒性試験③は同じ試験であることを考慮すると、他の表と同じように EPA の発生毒性試験①と発生毒性試験②を別のカラムにしてそれぞれに EPA と DAR の成績を記載していかがでしょうか。
②事務局案で良いと考えます。

【事務局より】
①同一試験をまとめるとともに、EPA のカラムを統合し、総合評価であることがわかるように表を修正しました。

【堀本専門委員より】
（波線部）死亡率増加という表現に違和感あり。確かに原文ではそのように記載されていますが。
（二重下線部）投与期間であることを明示しなくて良いか。（[4. (1)①]ラットでのコメント再掲）

（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 14 に示されている。

表 14　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 [1985 年、不明] 【EPA①17 頁、EPA④5 頁】	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	SD ラット	混餌投与	500		

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)
	毒性試験 [1977 年、不明] 【EPA①16、17 頁、EPA④5 頁】	雌雄各 15 匹	0、2.5、25、50、500	毒性所見なし		
	発生毒性試験 [1985 年、GLP] 【EPA①17 頁、EPA④5 頁、DAR③229～232 頁】	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)堀本専門委員コメントに基づき事務局追記	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)	

【事務局より】
・DAR③227～229 頁に記載された発生毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が 8 匹と少ないこと、母動物で 2,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少及び摂餌量減少が認められたのみで、追加となる情報がないことから記載しませんでした（無毒性量は母動物で 1,500 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日とされています）。
扱いについて御検討ください。

【堀本専門委員より】
事務局案で良いと考えます。

【堀本専門委員より】
（発生毒性試験の EPA④について）③ではないでしょうか。

【事務局より】
CD にて送付した海外評価書のファイル名に誤りがありました。
正しくは参照 8 が EPA②、参照 11 が EPA③、参照 12 が EPA④です。

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 1.0 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 ADI 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/日を基に許容一日摂取量（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 では急性参照用量（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)[~~4~~b]
ADI (mg/kg 体重/日)	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 (一般の集団) NOAEL：0.1 比較甲状腺試験 (ラット) SF：100 ADI：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：1.0[~~a~~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：1.0 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	－	－

~~[4]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。~~

		SF：100 ARfD：0.50		

－：設定なし、SF：安全係数、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。

【小野専門参考人より】
①なぜ、DAR は参考になっているのですか。
②APVMA の脚注は、表の下が良いと思います。

【事務局より】
①評価書全体を通して、EU では、ラポーター国（ギリシャ）による DAR が公表されていますが、EFSA によるピアレビューがなされていないことから、環境省及び EPA の評価書の内容を補足するなど、参考情報として利用する案として作成しました。また、その旨を表の脚注に追記しました。
②表の脚注にしました。

【事務局より】
海外の評価機関の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果のうち、遺伝毒性試験を原体及び代謝物について、それぞれ表にまとめました。

【本間専門委員より】
特にコメントはありません。

５．遺伝毒性試験

（１）原体

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（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
in vitro	DNA 修復試験 [1977 年、非 GLP] 【DAR③ 149、150、164 頁】	*Salmonella typhimurium* (TA1538、TA1978 株)	2～20 µg/プレート (+/−S9)	陰性	DAR (2006)
	復帰突然変異試験 [1977 年、非 GLP] 【DAR③ 146、147、164 頁】	*S. typhimurium* (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	*S. typhimurium*	667～10,000 µg/プレート (+/−S9)	陰性	DAR (2006)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
	[1988 年、1989 年、GLP]【DAR③147～149、164 頁】	(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)			
	復帰突然変異試験 [2000 年、GLP]【環境省 18 頁】	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 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 [a] [1988 年、1989 年、GLP]【EPA①12 頁、DAR③152～154、164 頁】	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 [2017 年、GLP]【環境省 18 頁】	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 [1988 年、1989 年、GLP]【EPA①12 頁、DAR③156～158、164 頁】	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 [1988 年、GLP]【EPA①12 頁、DAR③155、156、164 頁】	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	マウスリンパ腫細胞	7.5～100 µg/mL(−S9) (4 時間処理)	陰性	EPA (1998)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
	[1988 年、GLP]【EPA①12 頁、DAR③150～152、164 頁】	(L5178Y TK^{+})	15～200 μg/mL(+S9) (4 時間処理)		DAR (2006)
	マウスリンフォーマ TK 試験 [1989 年、GLP]【DAR③150～152、164 頁】	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)
in vivo	染色体異常試験 [1977 年、非 GLP]【DAR③158、159、164 頁】	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 [2003 年、GLP]【環境省 18 頁、DAR③160、161、164 頁】	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] [1977 年、非 GLP]【DAR③161～164 頁】	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、その他の試験では全て陰性の結果であった。EPA において、遺伝毒性はないと判断された。~~及び~~また、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。杉山専門参考人コメントに基づき事務局修文環境省では、クロルタールジメチル原体には遺伝毒性はないと評価された。

> 【事務局より】
> EPA 及び DAR において、遺伝毒性の結論の記載がなく、どのように判断されたか確認できませんでした。上記の試験結果から、クロルタールジメチルの遺伝毒性を評価可能か、どのようにまとめるかについて、御検討ください。
>
> 【杉山専門参考人より】
> EPA では参照 3 では
> Based on the overall weight of evidence of no mutagenic response of this compound in other studies, as well as the lack of mutagenicity of the parent DCPA, further testing for mutagenicity is not warranted at this time.
> との表記があるかと存じます。
> 参照 12 では
> A mutagenic battery was conducted for TPA and did not demonstrate mutagenicity or clastogenicity. No in vivo carcinogenicity studies have been performed with TPA. Klopman *et al.* (1996)1 evaluated the carcinogenic potential of TPA on the basis of its chemical and biological properties, as well as by a variety of quantitative structure-activity relationships (QSAR) tools and determined that it did not present any substantial carcinogenic risk. Based on a comparison of TPA toxicity with that of its parent, as well as on TPA's lack of mutagenicity, TPA is unlikely to pose a cancer risk.
> との表記があるようお見受けしました。
> 以上も踏まえ、まとめて頂いた結果を総合的に記載する従来の記述で特に問題ないと思います。
>
> 【事務局より】
> EPA については、御指摘の箇所を基に、遺伝毒性はないと判断されていることを追記しました。DAR でのみ評価された優性致死試験についてどのようにまとめるか、御検討ください。

（２）代謝物

試験の結果については表 16 に示されている。

表 16　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	*in vitro*	復帰突然変異試験 [1985 年、GLP] 【EPA①17 頁、DAR③218～220、234 頁】	*S. typhimurium* (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 [1985 年、GLP]	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K_1-BH_4 細胞 TK^+)	100～2,000 μg/mL(+/−S9) (5 時間処理)	陰性	EPA (1998、2024) DAR

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
		【EPA①17 頁、EPA④5 頁、DAR③220～222、234 頁】	(*Hgprt* 遺伝子)			(2006)
		UDS 試験 [1985 年、GLP] 【EPA①17 頁、EPA④5 頁、DAR③223、224、234 頁】	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 [1985 年、GLP] 【EPA①17 頁、EPA④6 頁、DAR③222、223、234 頁】	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)
	in vivo	小核試験 [1985 年、GLP] 【EPA①17 頁、EPA④5 頁、DAR③224～226 頁】	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、事務局修正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 の用量においてのみ陽性、だが、ガイドラインの上限である 2,000 mg/kg 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。$\boxed{\text{事務局修文}}$

【事務局より】
その他の試験及びヒトにおける知見については、参照した海外評価書中に情報がありませんでした。

【池原専門委員より】
特に意見ありません。

【和田専門委員より】
特にコメントありません。

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。

【事務局より】
①EPA のばく露評価対象物質について、試験成績及び新たに実施された公表文献のシステマティックレビューの結果等から、代謝物 TPA はヒトのリスク評価に対する懸念がないと判断されており、EPA における判断を妥当とする案としました。（EPA③2/6 頁）
②EPA①、DAR では、原体混在物ヘキサクロロベンゼン（HCB）についてもばく露評価がされておりますが、EPA③では触れられていないこと、DAR③（304 頁）では 2000 年以降の混在量は 0.0075%w/w であり非常に低い（very low）と記載されていることから、ばく露評価に関して評価書では触れない案としました。
御検討ください。

【佐藤専門委員より】
いずれも事務局案に同意します。

【義澤専門委員より】
①②承知しました。

【與語専門委員より】
①事務局の提案である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 にすることに同意します。
②HCB に触れないことにも同意します。

【清家専門参考人より】
①②問題ありません。

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 1.0 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 ADI 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。

【事務局より】
EPA ではクロルタールジメチルのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺への影響が認められたことから追加試験の提出が要求され（2011 年）、再評価において、追加提出された比較甲状腺試験が評価されました。当該試験の胎児の無毒性量が最小の無毒性量であることから、これを ADI の根拠とする案としました。また、EPA では一般の集団と 13～49 歳の女性とで異なる ADI を設定していますが、食品安全委員会のこれまでの評価のとおり、年齢で区別することなく設定する案としました。
御検討ください。

【佐藤専門委員より】
事務局案に同意します。

【平林専門委員より】
事務局案に同意します。

【美谷島専門委員より】
これまでの評価で良いと思います。

【義澤専門委員より】
承知しました。事務局のご提案に賛同します。

【小野専門参考人より】
事務局案に同意します。

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。

【事務局より】
ARfD 設定について、DAR ではラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験で認められた肝臓及び肺での毒性所見（小葉中心性肝細胞肥大及び肺胞腔内の泡沫状マクロファージ蓄積の重篤化）に基づいて設定されています（DAR③281 頁）。
一方、EPA では、EPA(1998)において 90 日間亜急性毒性試験を評価の上、EPA①及び③において ARfD の設定は不要と評価していることから、EPA の評価を採用する案としました。御検討ください。

【佐藤専門委員より】
事務局案に同意します。

【平林専門委員より】
事務局案に同意します。

【美谷島専門委員より】
上記の肝臓及び肺の変化は急性期所見として見出されるような ARfD の根拠となる所見とは異なると思います。設定は不要という案に同意します。

【義澤専門委員より】
承知しました。事務局のご提案に賛同します。

【小野専門参考人より】
事務局案に同意します。

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)	妊娠 6～21 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、	DAR(2006)	環境省(2020)	APVMA(1994)

	2024)	(参考)		(参考)
ADI (mg/kg 体重/日)	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 (一般の集団) NOAEL：0.1 比較甲状腺試験(ラット) SF：100 ADI：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：1.0[a] 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.0 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、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

[a]：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、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、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）与語専門委員コメントに基づき事務局修正
TPA	テトラクロロテレフタル酸

【與語専門委員より】
（下線部）DAR の報告書では「MPA」と略記していることから、括弧書きで示しては如何でしょうか。

＜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
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)