資料 4 － 2

府 食 第 2 8 8 号
平 成 19 年 3 月 20 日

食品安全委員会
委員長　　見上　彪　殿

農薬専門調査会
座　長　　鈴木　勝士

クロルピリホスに係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号、平成 16 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安第 1029002 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたクロルピリホスに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりですので報告します。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

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

２００７年３月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・目次 - 1 -
・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 - 4 -
・要約 - 5 -
Ⅰ. 評価対象農薬の概要 - 6 -
1. 用途 - 6 -
2. 有効成分の一般名 - 6 -
3. 化学名 - 6 -
4. 分子式 - 6 -
5. 分子量 - 6 -
6. 構造式 - 6 -
7. 開発の経緯 - 6 -
Ⅱ. 試験結果概要 - 7 -
1. 動物体内運命試験 - 7 -
(1)ラットにおける体内運命試験①(吸収・分布・代謝及び排泄) - 7 -
(2)ラットにおける体内運命試験②(代謝) - 8 -
(3)ラットにおける体内運命試験③(吸収・排泄・分布・代謝)(GLP 対応) - 8 -
(4)乳牛における体内運命試験(代謝) - 10 -
(5)サルにおける体内運命試験(代謝) - 10 -
2. 植物体内運命試験 - 10 -
(1)りんごにおける植物体内運命試験 - 10 -
(2)だいずにおける植物体内運命試験 - 11 -
(3)てんさいにおける植物体内運命試験 - 11 -
3. 土壌中運命試験 - 12 -
(1)土壌中運命試験 - 12 -
(2)土壌吸着試験 - 13 -
4. 水中運命試験 - 13 -
(1)加水分解試験 - 13 -
(2)水中光分解試験 - 13 -
5. 土壌残留試験 - 14 -
6. 作物残留試験 - 14 -
7. 一般薬理試験 - 15 -
8. 急性毒性試験 - 16 -
(1)急性毒性試験(経口/経皮/吸入:ラット・マウス・ウサギ・モルモット・ヒナドリ) - 16 -
(2)急性毒性試験(ヒト) - 17 -
(3)急性神経毒性試験(ラット) - 18 -
(4)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ) - 18 -

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性 - 18 -
１０．亜急性毒性試験 - 19 -
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① - 19 -
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② - 19 -
（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス）① - 20 -
（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）② - 21 -
（５）93 日間亜急性毒性試験（イヌ）① - 21 -
（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）② - 22 -
（７）6 カ月間亜急性毒性試験（ラット） - 22 -
（８）6 カ月間亜急性毒性試験（サル）＜参考データ＞ - 23 -
（９）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） - 23 -
（１０）代謝物Ｂの 90 日間亜急性毒性試験（ラット） - 23 -
（１１）代謝物Ｂの 91 日間亜急性毒性試験（イヌ） - 24 -
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 - 24 -
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） - 24 -
（２）2 年間慢性毒性試験（イヌ） - 24 -
（３）2 年間慢性毒性試験（ラット） - 24 -
（４）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） - 25 -
（５）2 年間発がん性試験（マウス） - 26 -
（６）18 カ月間発がん性試験（マウス） - 26 -
１２．生殖発生毒性試験 - 27 -
（１）2 世代繁殖試験（ラット） - 27 -
（２）発生毒性試験（ラット）① - 28 -
（３）発生毒性試験（ラット）② - 28 -
（４）発生毒性試験（マウス）① - 28 -
（５）発生毒性試験（マウス）② - 29 -
（６）発生毒性試験（ウサギ） - 29 -
（７）発達神経毒性試験（ラット） - 29 -
（８）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考データ＞ - 30 -
１３．遺伝毒性試験 - 31 -
１４.その他の毒性試験 - 31 -
（１）亜急性毒性追加試験（イヌ）－（ChE 活性値測定）－ - 31 -
（２）ヒト志願者における投与試験＜参考データ＞ - 32 -
（３）イヌを用いたアセチルコリンエステラーゼ活性抑制 - 32 -
（４）イヌを用いたアセチルコリンエステラーゼ活性阻害についての予備検討 - 33 -
Ⅲ．総合評価 - 34 -
・別紙 1：代謝物/分解物略称 - 40 -
・別紙２：検査値等略称 - 41 -
・別紙３：作物残留試験成績 - 42 -
・参照 - 45 -

＜審議の経緯＞

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）（参照1）
2003年　7月　3日　同接受
2003年　7月　18日　食品安全委員会第3回会合（要請事項説明）（参照2）
2003年　10月　8日　追加資料受理（クロルピリホスを含む要請対象93農薬を特定した。）（参照3）
2003年　10月　27日　農薬専門調査会第1回会合（参照4）
2004年　1月　28日　農薬専門調査会第6回会合（参照5）
2004年　6月　24日　農薬登録申請（適用拡大：小豆、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）（参照6、9～64）
2004年　11月　2日　同接受
2004年　11月　4日　食品安全委員会第68回会合（要請事項説明）（参照7）
2004年　12月　15日　農薬専門調査会第21回会合（参照68）
2005年　1月　12日　農薬専門調査会第22回会合（参照69）
2006年　3月　6日　追加資料受理（参照70～83）
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）（参照85）
2006年　7月　18日　同接受
2006年　7月　20日　食品安全委員会第153回会合（要請事項説明）（参照86）
2006年　11月　1日　農薬専門調査会総合評価第一部会第6回会合（参照87）
2006年　11月　20日　農薬専門調査会幹事会第7回会合（参照88）
2006年　12月　7日　食品安全委員会第170回会合（報告）
2006年　12月　7日より2007年1月5日　国民からの意見聴取
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

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006年6月30日まで）	（2006年7月1日から）	（2006年12月21日から）
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	本間清一
見上彪	本間清一	*2007年2月1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）	津田洋幸
廣瀬雅雄（座長代理）	津田修治*
石井康雄	出川雅邦
江馬　眞	長尾哲二
太田敏博	林　　真
小澤正吾	平塚　明
高木篤也	吉田　緑
武田明治	*2005 年 10 月～

（2006 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	

要　約

有機リン系化合物の殺虫剤である「クロルピリホス」（IUPAC：*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）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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット、乳牛、サル）、植物体内運命（りんご、だいず、てんさい）、土壌中運命、水中運命、作物残留、土壌残留、急性毒性（ラット、マウス、ウサギ、モルモット、イヌ、ヒナドリ、ニワトリ、ヒト）、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ、サル）、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、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の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、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

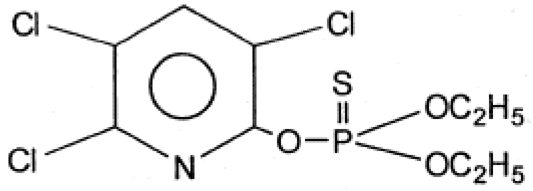
４．分子式

$C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$

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 5 月 4 日に初めて食用作物についての農薬登録がなされ、14 農薬年度には原体として 31.8 トン輸入されている（参照 8)。2004 年 9 月現在、日本、米国、英国、フランス等で登録を取得している。

クロルピリホスは 2004 年 6 月 24 日にダウ・ケミカル日本株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照 9～65、70～83 の資料が提出されている。(参照 9)

Ⅱ．試験結果概要

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（^{36}Cl-クロルピリホス）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（^{14}C-クロルピリホス）、及びピリジン環の2位、6位の炭素を^{14}Cで標識した3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール（^{14}C-代謝物B）、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3,5,6-トリクロロピリジノール（^{36}Cl-代謝物 B）を用いて各種試験が行われた。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に示した。

１．動物体内運命試験

（１）ラットにおける体内運命試験①（吸収・分布・代謝及び排泄）

^{36}Cl-クロルピリホスをWistarラット（1群雄各2～10匹）に50 mg/kg体重または20 mg/匹の用量でそれぞれ単回強制経口投与し、ラットにおける体内運命試験が実施された。

^{36}Cl-クロルピリホスの50 mg/kg体重投与群では、各組織中放射能濃度の最高濃度は投与4時間後に最大となり、表1のとおりであった。投与後、放射能は速やかに各組織中に低レベルで分布し、臓器では腎及び肝から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速やかに消失した。各組織とも経時的に減少し、投与後480時間後、各組織における放射活性は、0.00077 mmol/kg以下であった。半減期は肝で10時間、腎で12時間、筋で16時間及び脂肪で64時間であった。

50 mg/kg体重投与群では投与後74時間までに放射能の大部分は尿（約90%）及び糞（約10%）より排泄された。

20 mg/匹投与群（2匹）で、投与1日後の尿中に代謝物Dが残留放射能（TRR）の69.9～85.7%、Bが13.5～29.7%TRR、糞中に代謝物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10）

表１　各組織の残留放射能濃度

臓器	4時間後※	480時間後
肝	0.0690	0.00016
筋	0.0093	0.00019
心	0.0288	0.00016
肺	0.0406	0.00016
脾	0.0213	0.00008
腎	0.0924	0.00020
精巣	0.0158	0.00019
脂肪	0.0317	0.00013
骨	0.0102	0.00013

皮膚	0.0243	0.00077

※：血中最高濃度到達時付近

注）残留放射能濃度はクロルピリホス換算濃度（mmol/kg）

（２）ラットにおける体内運命試験②（代謝）

^{14}C-クロルピリホスを SD ラットに投与し体内運命試験が実施された。本試験の試験設計概要は以下のとおりである。

試験群	I	II	III
投与方法	20 mg/kg 体重/日の非標識クロルピリホスを10 日間腹腔内投与後、^{14}C-クロルピリホス 10 μCi/ラット（2.0 mg/ラットに相当）を腹腔内投与	非標識クロルピリホス及び ^{14}C-クロルピリホス 10 μCi/ラット（2.0 mg/ラットに相当）を同時に腹腔内投与。	非標識クロルピリホス 0.75 mg/kg 体重/日の投与量で 6 カ月間混餌投与。
供試動物数	12（雌雄不明）	15（雌雄不明）	雄 3 匹、雌 4 匹
検体採取部位	肝	肝	尿
検体採取時間	1, 2, 8, 24	1, 2, 4, 8, 24	2 ヶ月後(44 時間採取、その後 24 時間採取) 及び 4 ヶ月後(雌のみ)

試験群 I において、放射能モニターではクロルピリホスは検出されなかったが、水素炎イオン化検出器では検出されたが測定値は著しく変動した（試験結果の記載なし）。試験群IIにおいて、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 2.3～4.8μg/g 検出された。その後、経時的に減衰し、24 時間後 0.3～0.7μg/g 検出された。試験群IIIにおいて、尿中から投与 2 ヶ月後、クロルピリホスが 0.005～0.020 μg/ml、代謝物 B が 0.38 ～5.20 μg/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 0.1～1.1μg/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 4 ヶ月後、代謝物 B が尿中に 2.4～3.9μg/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 11）

（３）ラットにおける体内運命試験③（吸収・排泄・分布・代謝）

^{14}C-クロルピリホスを Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に低用量（0.5 mg/kg 体重）及び高用量（25 mg/kg 体重）の単回ないし反復（0.5 mg/kg 体重の非標識クロルピリホス 15 回＋0.5 mg/kg 体重の ^{14}C-クロルピリホス 1 回）強制経口投与し体内運命試験が実施された。

投与後 72 時間（雄）及び 144 時間（雌）までの尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

尿中への放射能排泄率は総投与放射能（TAR）に対して 83.9～91.7%TAR で、尿が主な排泄経路であった。糞中への排泄は 5.6～11.4%TAR、ケージ洗浄液中には 0.5～2.0%TAR の放射能が存在した。このことから、投与化合物の大部分が吸収されたことが示された。

動物体内に残存した放射能の量は僅かであり、25 mg/kg 体重投与群で 0.2%TAR、0.5 mg/kg 体重投与群及び反復投与群では 0.01%TAR 未満であった。

単回投与群と反復投与群の排泄傾向を比較すると、僅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。

高用量と低用量の差あるいは雌雄間に差はみられなかった。

表 2　尿及び糞中排泄率*（投与量に対する割合、%TAR）

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	糞	ケージ洗浄液	臓器・組織
単回	0.5	雄	85.2	9.76	1.89	<0.01
		雌	83.9	11.4	1.83	<0.01
	25	雄	88.7	7.49	1.98	0.20
		雌	88.0	8.35	0.54	0.19
反復	0.5	雄	91.7	5.75	1.00	<0.01
		雌	90.7	5.59	0.75	<0.01

＊）雄は投与後 72 時間まで、雌は投与後 144 時間まで試料を採取した。

経時的な尿中排泄の推移については、25 mg/kg 体重投与群の雌を除く各投与群雌雄において、投与から 12 時間以内に 50%TAR 以上が排泄された。雄はいずれの群でも 72 時間後までに 85.2%TAR が排泄されたが、雌では 72 時間後以後も少量の排泄が続いた。糞中排泄については、投与 24 時間以内にほとんどが排泄された。

雄は投与 72 時間後、雌は投与 144 時間後における動物の臓器・組織中放射能分布は表 3 に示されている。

全投与群雄及び 25 mg/kg 体重投与群雌の腎臓周囲脂肪組織、25 mg/kg 体重投与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（いずれの試料においても、臓器湿重量 1 g 当たりの放射能は 0.14%TAR 未満)。他の臓器・組織の放射能は定量限界以下であった。これらの結果から、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。

表 3　臓器・組織中放射能濃度（投与放射能に対する割合、%TAR）

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	臓器・組織
単回	0.5	雄	腎臓周囲脂肪組織（0.012)
		雌	NQ
	25	雄	腎臓周囲脂肪組織（0.056)

		雌	腎臓周囲脂肪組織（0.139), 卵巣（0.036)
反復	0.5	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。

各投与群の尿試料を HPLC 及び質量分析器で分析した結果、代謝物 B、代謝物 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 が生成する。この B は未変化で、あるいはグルクロン酸抱合体、または硫酸抱合体の形で排泄されると考えられた。(参照 71)

（４）乳牛における体内運命試験（代謝）

クロルピリホスを乳牛（ホルスタイン種）（一匹）に 113 mg/頭/日の用量で 4 日間混餌投与し、クロルピリホスの乳牛における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 または肝臓切片 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した。

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 日目の糞から 17%TAR（7.72 mg/kg）排泄されたが、休薬後 2～4 日目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 35.9%TAR、26.8%TAR 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 12)

（５）サルにおける体内運命試験（代謝）

クロルピリホス原体（事務局注：純度不明）をサル（アカゲサル）（一群雌雄各一匹（2.00 mg/kg 体重/日投与群のみ雌 1 匹、雄 2 匹））に 0.08、0.40 及び 2.00 mg/kg 体重/日の用量で 6 ヶ月強制経口投与し、投与開始 16 週間後に尿を 24 時間に渡り採取し、クロルピリホスのサルにおける体内運命試験が行われた。

試験結果は表 4 に示されている。(参照 11)

表 4　尿中における代謝物（サル）

投与量 (mg/kg 体重/日)	クロルピリホス (mg)	代謝物 B (クロルピリホス換算値、mg)
0.08	未検出	0.03～0.23
0.40	未検出	0.35～0.80
2.00	未検出	0.97～4.91

２．植物体内運命試験

（１）りんごにおける植物体内運命試験

^{14}C-クロルピリホスを用いて 180 mg/300 mL の散布液を調製し、りんご（品種：ゴールデンデリシャス）の木全体に 180 mg/本の用量で 2 回散布し、14 日後に果実を収穫し、植物体内運命試験が実施された。

果皮には残留放射能（総残留放射能（TRR）は約 0.1 mg/kg であった）の約 95%TRR 分布し、そのうちクロルピリホスは 36.3～36.5%TRR、主な代謝物は 3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール（代謝物 B）5.8～7.2%TRR、未同定代謝物 XA、XB、XC、XD、XE がそれぞれ 8.4～8.6%TRR、4.9～5.4%TRR、5.2～5.7%TRR、3.2～5.4%TRR、5.5～5.7%TRR であった。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代謝物 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 14）

（２）だいずにおける植物体内運命試験

^{14}C-クロルピリホスを用いて散布液を調製し、だいず（品種：Corsby）の子実がついた後、1120 g ai/ha の用量で散布し、処理 14 日後及び 52 日後に検体を採取、風乾し、だいずにおける植物体内運命試験が行われた。

残留放射能は 14 日後（青刈り大豆）、だいず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。主な残留放射能の化学形態はクロルピリホスであり、36.4%TRR（1.9 mg/kg）を占めていた。遊離型代謝物 B は 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代謝物 B が 18.1%TRR（0.92 mg/kg）を占めた。

52 日後（成熟期）、子実及び子実以外の試料にそれぞれ乾燥重量で 0.50 mg/kg、4.15 mg/kg 分布した。子実中の主な残留放射能の化学形態は遊離型の代謝物 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 および結合型の代謝物 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。主な代謝物はいずれの試料でも代謝物 B（遊離型及び結合型）であり、14 日後の試料、52 日後の子実、子実以外の試料でそれぞれ 23.8%TRR、8.8%TRR、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、52 日後の子実中、天然成分に同化された ^{14}C は 66%TRR であった。（参照 15）

（３）てんさいにおける植物体内運命試験

^{14}C-クロルピリホスを用いて顆粒製剤及び乳剤を調製し、播種時（植溝処理）及び/又は栽培中（茎葉散布処理）に、それぞれ 0.119 g ai/m、1120 g ai/ha の用量で散布し、処理 38 日後及び 163 日後に検体を採取、風乾し、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。本試験の設計概要は、以下のとおりである。

試験群	I	II	III
試験方法	植溝処理	植溝処理＋散布処理	散布処理
標識化合物	^{14}C-クロルピリホス	^{14}C-クロルピリホス	^{14}C-クロルピリホス

処理量	0.119 g ai/m	0.119 g ai/m＋ 1120 g ai/ha	1120 g ai/ha
検体採取日	処理 38、163 日後	最終処理 107 日後	処理 107 日後

クロルピリホスの土壌処理 38 日後の間引きした試料からは 0.61 mg/kg、成熟期の茎葉から 0.02 mg/kg、根部（ビート）から 0.11 mg/kg の残留放射能を検出した。土壌処理と茎葉処理を行った場合は間引き試料ではそれぞれ 0.67~0.81 mg/kg、成熟期の茎葉部で 0.02～0.04 mg/kg、成熟期のビートから 0.21~0.23 mg/kg の残留放射能を検出した。茎葉散布のみの場合は成熟期に茎葉部が 0.04 mg/kg、ビートが 0.11 mg/kg の残留放射能を検出した。38 日後の茎葉部（TRR：0.81 mg/kg）からクロルピリホスが 1.4%TRR、遊離型代謝物 B は 1.6%TRR 検出され、結合型代謝物 B が 57.5%TRR 検出された。成熟期の茎葉部（TRR：0.04 mg/kg）からはクロルピリホスは検出されず、代謝物 B が 0.8%TRR 検出された。アルカリ加水分解により 29.6%TRR の結合型代謝物 B を検出した。成熟期の根部(0.23 mg/kg)からはクロルピリホスが 0.3%TRR、遊離型代謝物 B が 25.8%TRR および代謝物 E （メトキシピリジン）が 9%TRR 同定された。また、蔗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 16）

３．土壌中運命試験

（１）土壌中運命試験

^{14}C-クロルピリホス（標識位置記載なし）を供試土壌に対して 6.7 mg/kg の用量で米国及びドイツから採取した 7 種の土壌（コマース壌土、バーンズ壌土、ノーフォーク砂壌土、マイアミシルト質壌土、カトリンシルト質埴壌土、ストックトン埴土、ジャーマン２：３砂壌土）に混和後、25℃の暗所で 360 日間インキュベーションし、好気条件（全 7 土壌）、好気／嫌気条件（試験開始 30 日後より嫌気条件：コマース壌土、ストックトン埴土のみ）及び嫌気的条件（コマース壌土、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行われた。

クロルピリホスの半減期、$^{14}CO_2$ 量、分解物生成量は、表 5 に示されている。（参照 17）

表 5　クロルピリホスの半減期、$^{14}CO_2$ 生成量、分解物の生成量

		半減期（日）	$^{14}CO_2$ 生成量（%TRR）	分解物 B 生成量（%TRR、日）		分解物 E 生成量（%TRR、日）	
			360 日後	最大値	到達日	最大値	到達日
好気	コマース	11	26.6	38.0	14	1.6	120
	バーンズ	22	88.5	32.5	30	10.7	120
	ノーフォーク	102	62.8	33.7	270	1.5	360
	マイアミ	24	31.1	30.8	60	0.4	270
	カトリン	34	83.3	19.4	30	6.0	120
	ジャーマン 2:3	141	75.0	6.1	60	0.1	270

	ストックトン	107	52.8	21.9	360	4.6	360
好 気 → 嫌気	コマース	58	29.9	54.9	360	0.6	270
	ストックトン	15	6.1	53.5	270	0.8	60
嫌気	コマース	51	0.6	91.6	360	0.7	14
	ストックトン	39	1.1	63.6	360	-	-

好気的条件下での DT_{50} は 11~141 日、平均 68 日であった。360 日間の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。好気／嫌気条件の試験の半減期は 15~58 日（好気条件では 11~107 日）、嫌気条件では 39~51 日であった。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が、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。主要分解経路は分解物Ｂおよびその脱メチル体の分解物Ｅであり、最終的に二酸化炭素へと分解された。なお、嫌気的条件においては分解物Ｂの検出量が高く、分解物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。

（２）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（褐色火山灰土壌、洪積埴壌土、中祖粒黄色土大代統重埴土、砂丘未熟土）を用いてクロルピリホスの土壌吸着試験が実施された。

土壌吸着係数 K^{ads}=25.0～153、有機炭素補正吸着係数 $K^{ads}oc$=1670～10600 であった。（参照 18）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

^{14}C-クロルピリホスを pH5、7、9 に調整した 0.005M リン酸緩衝液に濃度 0.6 mg/Ｌとなるよう溶解させ、25℃で 35 日間インキュベートし、クロルピリホスの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、25℃条件下では pH5 及び pH7 で 72 日、ｐH9 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、分解物 B を経て分解物 F へ、あるいは直接分解物 F になる。いずれの pH においても 35 日後に親化合物であるクロルピリホスが 39.6～69.3%残存していた。（参照 19）

（２）水中光分解試験

^{14}C-クロルピリホスを pH7 に調整した 0.008M リン酸緩衝液または pH7.62 の自然水（3 種類）に濃度 0.5～1 mg/Ｌとなるよう溶解させ、25℃で蛍光被覆水銀灯光（1.50 W/m^2（測定波長：300～320 nm））または 20℃で自然光（北緯 43.4°）を照射し、クロルピリホスの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℃の暗所対照区での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光分解の推定半減期は 26.4 日及び 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。光分解生成物の割合は、全ての物質で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。分解物Bや脱エチル体は検出されなかった。（参照20）

５．土壌残留試験

洪積土、火山灰土、火山灰壌土、沖積埴壌土を用いて、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。その結果は表6のとおりであり、クロルピリホスの推定半減期は、容器内試験では約14～35日、圃場試験では約10～32日であった（表6)。（参照21～22）

表6　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	土壌	濃度	推定半減期
容器内試験	火山灰土	原体 18 mg/kg	14～28日
	洪積土		14～28日
	火山灰壌土	純品 5.0 mg/kg	30日
	沖積埴壌土		35日
圃場試験 （畑地）	火山灰土	1250～1500 SP g ai/ha	10日以内
	洪積土		10～20日
	火山灰壌土	90000 G g ai/ha	32日
	沖積埴壌土		12日

注）G：粒剤、SP：水溶剤

６．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ている。分析法は溶媒抽出、精製後GC（FPD又はNPD）で測定するものであった。その結果は別紙2に示されている。クロルピリホスの最高値は、最終散布後7日目に収穫した茶（荒茶）の23.2 mg/kgであったが、14日目、21日目にはそれぞれ3.16 mg/kg、0.560 mg/kgと減衰した。（参照23～28、72）

作物残留試験成績に基づき、クロルピリホスを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物からの推定摂取量を表7に示した。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、全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７　食品中より摂取されるクロルピリホスの推定摂取量

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
みかん、夏みかん以外の柑橘	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
ﾌﾞﾙｰﾍﾞﾘｰ	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、全データが検出限界以下であったため摂取量の計量はしていない。

・みかん、夏みかん以外のかんきつ類の残留値については、ゆずの値を用いた。

・その他の果実の残留値については、かりんの値を用いた。

７．一般薬理試験

マウス又はラットを用いた一般薬理試験が実施された。表 8 にその総括を示す。（参照 29）

表８　一般薬理試験概要

試験の種類		供試生物	一群あたり供試数	投与量(mg/kg 体重)	無作用量(mg/kg 体重)	作用量(mg/kg 体重)	概要
中枢神経	一般状態	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、運動協調障害が認められた。
	一般状態	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、縮瞳が認められた。
	睡眠時間	マウス	雄 8 匹	0, 1, 10, 100	10	100	100 mg/kg 体重で有意な延長が見られた。
	痙攣誘発作用	マウス	雄 10 匹	0, 1, 10, 100	100	-	検体投与に対する影響は認められなかった。
	体温	ラット	雄 6 匹	0, 5, 15, 50	15	50	50 mg/kg 体重で投与 1～6 時間後まで体温が有意に低下したが、8 時間後には回復した。
	脳波に対する作用	ラット	雄 6 匹	0, 5, 15, 50	15	50	50 mg/kg 体重で皮質脳波が低振幅速波化し、海馬では覚醒波が惹起した。
循環器	血圧・心拍数	ラット	雄 6 匹	0, 5, 15, 50	50	-	検体投与による影響は認められなかった。
自律神経	瞳孔径	ラット	雄 6 匹	0, 5, 15, 50	5	15	15 mg/kg 体重以上で有意な縮瞳が認められた。
消化器	腸管輸送能	マウス	雄 8 匹	0, 1, 10, 100	1	10	1 mg/kg 体重及び 100 mg/kg 体重では作用を示さなかったが、10 mg/kg 体重では有意に亢進した。
血液	血液凝固	ラット	雌 6 匹	0, 5, 15, 50	50	-	作用なし
	溶血作用	ラット	雄 6 匹	0, 5, 15, 50	50	-	作用なし
	ChE	ラット	雄 6 匹	0, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15, 50	0.5	1.5	1.5 mg/kg 体重以上で血漿 ChE 活性を有意に抑制した。

・投与方法は全て強制経口投与
・検体はクロルピリホス原体を用いた。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験（経口/経皮/吸入：ラット・マウス・ウサギ・モルモット・ヒナドリ）

クロルピリホスのラット、マウス、ウサギ、モルモット及びヒナドリを用いた急性経口毒性試験、ラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。これらの急性毒性試験の結果は表 9 に示されている。（参照 30～36）

表 9　クロルピリホスの急性毒性試験結果

投与方法	試験動物	雄	雌	症状
経口毒性 LD_{50} (mg/kg 体重)	ラット※	163	135	―
	dd マウス	88		―
	Swiss-Webster マウス	102		自発運動減少、流涎、呼吸困難
	ウサギ(1963 年、米国)※	1000～2000		―
	ウサギ(1968 年、日本)※		>675	症状なし
	ウサギ(1968 年、日本)※	995		縮瞳、下痢、流涎、チアノーゼ
	モルモット※	504		―
	ヒナドリ※	32		―
経皮毒性 LD_{50} (mg/kg 体重)	SD ラット	>2000	>2000	血涙、自発運動減少、弯曲姿勢、立毛、眼球突出
吸入毒性 LC_{50} (mg/L)	アルビノラット(HC/CFHB)	>0.2	>0.2	症状なし

※)：系統不明
―)：症状の記載なし。

代謝物 B のラット、マウス及びビーグル犬を用いた急性経口毒性試験が実施された。これらの急性毒性試験の結果は表 10 に示されている。イヌについては、催吐作用のため、LD_{50} は求められなかった。(参照 37～39)

表 10　代謝物 B の急性毒性試験結果（mg/kg 体重）

投与方法	試験動物	雄	雌
経口毒性 LD_{50} (mg/kg 体重)	アルビノラット※	1000～3000	
	SD ラット	794	870
	Swiss-Cox マウス	380	415

※)：系統不明

（２）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、速やかに代謝物 B へと代謝された。塗布投与では投与量の 3%が代謝物 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。経口投与 6 時間後、塗布投与 24 時間後、代謝物 B の血中濃度は最高

値に達し、それぞれ 930 ng/ml、63 ng/ml であった。代謝物 B の血中半減期は 27 時間であった。経口・塗布両投与による、クロルピリホスの血中濃度は低く、30 ng/ml 以下であり、尿中からは検出されなかった。

投与による毒性影響は認められなかった。（参照 40）

（３）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。

各投与群において認められた毒性所見は表 11 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機能観察バッテリー（FOB : Functional Observation Battery）の変化、自発運動量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 41）

表 11　ラット急性神経毒性試験において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 : 流涙、反応性低下、振戦、協調運動障害、排便減少	・筋緊張低下、過剰反応 ・FOB の変化 : 筋緊張低下、流涙、流涎、排尿減少、会陰部の汚れ
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	・会陰部に汚れ ・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、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

（４）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）を用い、保護剤として硫酸アトロピン 30mg/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）投与して経口急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与による遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 42、43）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ウサギ（系統不明）を用いた眼一次刺激性試験、皮膚一次刺激性試験及び NZW ウサギを用いた眼一次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 44～46）

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 47）

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（目標濃度（原体）が 0、0.1、1.0、5.0 及び 15 mg/kg 体重/日となるように、最新の体重値に基づいて、毎週 1 回飼料を調整した。）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 12 に示されている。

なお、1.0 mg/kg 体重/日以上の投与群雄及び 0.1 mg/kg 体重/日以上の投与群雌において血漿 ChE 活性低下が認められたが、JMPR において、血漿ブチリルコリンエステラーゼの抑制については悪影響の証拠がなく、一日摂取許容量（ADI）を設定する目的において重要ではないとされていることから、毒性影響と考えなかった (参照 84)。

本試験において、1.0 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で、赤血球中の ChE 活性低下が認められたので、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 73）

表 12　ラット 90 日間亜急性毒性試験において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、PCV 減少 ・会陰部の汚れ
5.0 mg/kg 体重/日 以上	・RBC 減少 ・脳内 ChE 活性減少 ・副腎束状帯空胞化	
1.0 mg/kg 体重/日 以上	・赤血球 ChE 活性減少	・赤血球 ChE 活性減少
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（mg/kg 体重/日換算値）は記載なし］）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 13 に示されている。

500 ppm投与群では雄 3 匹、雌 1 匹が死亡し、生存動物ではけいれん、立毛、縮瞳等の症状が激しいため開始 1 週間で屠殺処分し、血清 ChE 活性を測定した。

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。

なお、血清 ChE 活性低下が、8 ppm 以上投与群の雌雄で認められたが、毒性変化とは考えなかった。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い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が認められたので無毒性量は、雌雄とも 31 ppm であると考えられた。（参照 48）

表 13　ラット 90 日間亜急性毒性試験において認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・3 匹死亡	・1 匹死亡
250 ppm	・5 匹死亡 ・体重減少 ・摂水量減少	・5 匹死亡 ・体重減少 ・飲水量減少
125 ppm 以上	・1 匹死亡 ・結膜炎、角膜の損傷、目のふちのただれ	・3 匹死亡 ・結膜炎、角膜の損傷、目のふちのただれ
63 ppm 以上	・1 匹死亡 ・体重増加抑制	・2 匹死亡 ・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（mg/kg 体重/日換算値）は記載なし］）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 14 に示されている。

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。

31ppm 投与群の雄のみ尿細管円柱及び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。

なお、血清 ChE 活性低下が 8 ppm 以上投与群の雌雄で認められたが、毒性変化とは考えなかった。

本試験において、125 ppm 投与群の雄で死亡が、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 63ppm、雌で 125 ppm であると考えられた。（参照 48）

表 14　マウス 90 日間亜急性毒性試験において認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	・6 匹死亡 ・体重減少	・1 匹死亡 ・体重減少
250 ppm	・2 匹死亡 ・体重増加抑制 ・ALT 及び AST の増加	・体重増加抑制
125 ppm	・2 匹死亡	・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［平均検体摂取量（mg/kg 体重/日換算値）は記載なし］）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 15 に示されている。

なお、血漿 ChE 活性が全投与群で低下したが、毒性変化とは考えなかった。赤血球の AChE 活性も雄の 50 ppm 以上の投与群、雌の全投与群において低下したが、用量相関性は明らかではなかった。

本試験において、雄では 200 ppm 以上の投与群、雌では 50 ppm 以上の投与群で脳の AChE 活性低下が認められので、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 74）

表 15　マウス 90 日間亜急性毒性試験において認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・体重減少 ・急性ないし亜急性角膜炎	・生殖器の尿による汚濁 ・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 ・急性ないし亜急性角膜炎
200 ppm 以上	・生殖器の尿による汚濁 ・脳 AChE 活性低下	・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 活性低下
5 ppm		・毒性所見なし

（5）93 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（投与群は一群雌雄各 2 匹、対照群は雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与による 93 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験の投与設定は表 16 に示されている。

表 16　イヌの 93 日間亜急性毒性試験の投与設定

試験当初計画 (ppm)		変更後濃度 (ppm)	備考
A 群	200	0	投与後 45 日目より休薬
B 群	200	200	45 日間当初濃度で混餌投与、5 日間休薬後、再び変更後濃度で混餌投与
C 群	2000	60	5 日より混餌濃度を変更
D 群	600	20	6 日より混餌濃度を変更

試験当初計画濃度 200 及び 600 ppm 投与群にて、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、投与濃度を変更した。
摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は表 17 に示されている。

表 17　イヌ 93 日間亜急性経口毒性試験の平均検体摂取量

投与群（変更後）		20 ppm（D）	60 ppm（C）	200 ppm (B)	200 ppm (A)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	0.8	1.8	3.4	5.8

A 群雌雄において摂餌量の減少、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。全投与群において赤血球 ChE 活性低下が認められた。
なお、血漿 ChE 活性低下が全投与群で認められたが、毒性変化とは考えなかった。
本試験の無毒性量は、雌雄で 20 ppm 未満（0.8mg/kg 体重/日未満）と考えられた。（参照 49）

（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（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。
各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。
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。血液学的、血液生化学的、尿及び眼検査に検体投与の影響はなかった。検体投与に関連した肉眼的及び病理組織学的変化はなかった。血漿 ChE 活性低下が雄では 0.22 mg/kg 体重/日以上、雌では 0.01 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められたが毒性変化とは考えなかった。
本試験において、0.22 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球の ChE 活性低下が認められので、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 75）

表 18　イヌ 90 日間亜急性毒性試験において認められた毒性所見

投与群	雌雄
5 mg/kg 体重/日	・体重減少 ・脳 ChE 活性低下
0.22 mg/kg 体重/日	・赤血球 ChE 活性低下
0.01 mg/kg 体重/日	・毒性所見なし

（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 ヶ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、雌 1 例、0.75 mg/kg 体重/日投与群で雄 7 例、雌 3 例認められた。

0.75 mg/kg 体重/日投与群で赤血球の ChE 活性低下が認められた。脳 ChE 活性には検体投与の影響は認められなかった。

なお、血漿 ChE 活性低下が 0.75 mg/kg 体重/日投与群で認められたが、毒性変化とは考えなかった。

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 32)

(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 ヶ月後に各群より雄 1 匹を中間屠殺)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 ヶ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/日投与群で雌 1 例認められた。

0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群で赤血球 ChE 活性低下が認められた。中脳及び大脳 ChE 値は、2.0 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹のみで減少が認められた。

なお、血漿 ChE 活性低下が 0.4 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群で認められたが、毒性変化とは考えなかった。

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、本専門調査会は使用した動物の匹数が少ないため、一日摂取許容量(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た。(参照 32)

(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、雄:0、0.095、0.96、4.95、15.3 mg/kg 体重/日、雌:0、0.12、0.96、4.95、14.9 mg/kg 体重/日に相当)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

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、雌雄で 1.0 mg/kg 体重/日(雄: 0.96 mg/kg 体重/日、雌:0.96 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 50)

(10) 代謝物 B の 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、1000、3000 及び 10000 ppm [平均検体摂取量(mg/kg 体重/日換算値)は記載なし])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。

10000 ppm 投与群雌雄で鼻出血痕、体重減少、雄で肝比重量増加、雌で摂餌量減少傾向が、3000 ppm 以上投与群の雌雄に利尿作用、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 1000 ppm(雄:約 78.9 mg/kg 体重/日、雌:113 mg/kg 体重/日程度;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 51)

（１１）代謝物 B の 91 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［平均検体摂取量（mg/kg 体重/日換算値）は記載なし］）投与による代謝物 B の 91 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 増加、AST 増加、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 52）

１１．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見られなかった。

1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性減少が認められた。

なお、血漿 ChE 活性低下が 0.03 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、毒性変化とは考えなかった。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 53）

（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見られなかった。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 活性低下が認められた。

0.1 mg/kg 体重/日投与群雌で認められた、赤血球 ChE 活性低下は軽微なもの(88%)であったため、毒性影響とは考えなかった。

脳 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

なお、血漿 ChE 活性低下が 0.03 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄及び 0.1mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で認められたが、毒性変化とは考えなかった。

発がん性は認められない。

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 53）

（３）2 年間慢性毒性試験（ラット）

Sherman ラット（一群主群雌雄各 25 匹、衛星群雌雄各 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見られなかった。1.0 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄赤血球 ChE 活性の低

下が、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳 ChE 活性の低下が認められた。1.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた脳 ChE 活性低下は軽微なもの（8～16%低下）であるため、毒性変化とは考えなかった。雌の 0.1 mg/kg 体重/日投与群において、投与後 30 日及び 365 日目に赤血球 ChE 活性の低下が認められたが、用量依存性のない変化もしくは一過性の変化であったため、毒性変化とは考えなかった。

なお、血漿 ChE 活性低下が 1.0mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で認められたが、毒性影響とは考えなかった。

発がん性は認められなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で 0.1mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 54）

（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。

各投与群において認められた毒性所見は表 19 に示されている。

なお、10 及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄で、試験期間を通じて血漿 ChE 活性低下が認められたが、毒性変化とは考えなかった。0.05、0.1 及び 1.0 mg/kg 体重/日群の雄および 1.0mg/kg 群の雌で脳 ChE 活性低下が観察されたが、いずれも軽微(5~9%)であり、12 カ月時のみの変化であったことから、毒性とは考えなかった。

本試験において、雄の 1.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び赤血球 ChE 活性低下が、雌の 10 mg./kg 体重/日投与群で体重増加抑制、脳 ChE 活性低下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 76）

表 19　ラット２年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	・T.Chol 低下、TP 低下、Glob 低下 ・尿比重増加 ・脳 ChE 活性低下 ・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 低下、Glob 低下 ・尿比重増加 ・脳 ChE 活性低下 ・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 活性低下	・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 20 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 20　マウス 18 カ月間発がん性試験における平均検体摂取量

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見られなかった。検体投与に関連する毒性影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で 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 55)

（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 21 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 21　 マウス 18 カ月間発がん性試験における平均検体摂取量

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 22 に示されている。

なお、血漿 ChE 活性が、全投与群雌雄で抑制されたが、毒性変化とは考えなかった。また、5 ppm 投与群雄において投与 78 週後に脳の ChE 活性が 27%低下したが、統計学的有意差はなく偶発的変化と考えられた。

肉眼観察において、肺の結節が雄で 0 ppm 群 5/31、5 ppm 群 4/26、 50 ppm 群 2/37 及び 250 ppm 群 14/49 例に観察された、これらの結節は組織学的に気管支－肺胞腺腫ないし腺癌と診断されたが、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 投与群雌雄において赤血球及び脳 ChE 活性低下が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm (雄：0.7-1.1 mg/kg 体重/日、雌：0.7-1.2 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 77)

表 22　 マウス 18 カ月間発がん性試験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	・眼球混濁、流涎及び頭部脱毛

	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝軽度亜急性胆管炎、組織球増生、小葉中心性肝細胞脂肪空胞化 ・(眼球の変化)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・(眼球の変化)
50 ppm 以上	・赤血球 ChE 活性低下 ・脳 ChE 活性低下	・赤血球 ChE 活性低下 ・脳 ChE 活性低下
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。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

なお、親動物の 1.0 mg/kg 体重/日以上の投与群で血漿 ChE 活性低下（P 及び F_1 世代）が認められたが毒性変化とは考えなかった。

本試験において、親動物では 1.0 mg/kg 体重/日以上の投与群で赤血球 ChE 活性低下（P 及び F_1 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（F_1 世代）が認められたので、無毒性量は親動物で 0.1 mg/kg 体重/日、児動物 F_1 世代で 1.0 mg/kg 体重/日、F_2 世代で 5.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖に対する影響は認められなかった。（参照 78）

表 23　ラット 2 世代繁殖試験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
親への影響	5.0 mg/kg 体重/日	・脳 ChE 活性低下 ・副腎束状帯空胞化	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳 ChE 活性低下 ・副腎束状帯空胞化、束状帯染色性変化	・脳 ChE 活性低下 ・副腎束状帯空胞化	・脳 ChE 活性低下 ・副腎束状帯染色性変化
	1.0 mg/kg 体重/日以上	・赤血球 ChE 活性低下	・赤血球 ChE 活性低下	・赤血球 ChE 活性低下	・赤血球 ChE 活性低下
	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

児への影響	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、振戦が、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で、赤血球の ChE 活性低下が認められた。

なお、血漿 ChE 活性低下が 3.0mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、毒性影響とは考えなかった。

胎児動物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 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 56）

（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 匹に振戦が認められ、軽度の体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

なお、全投与群で血漿 ChE 活性の低下が認められたが、毒性変化とは考えなかった。赤血球及び脳 ChE 活性は測定しなかった。

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。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児に対して 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 79）

（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、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、流涎、振戦、嗜眠等の症状、赤血球 ChE 活性低下が認められた。

なお、血漿 ChE 活性低下が 1.0mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、毒性影響とは

考えなかった。

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。

本試験の母動物に対する無毒性量は 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る。催奇形性は認められなかった。(参照 57)

（５）発生毒性試験（マウス）②

（４）発生毒性試験（マウス）①で、母動物に対する無毒性量が求められなかったため、追加試験を行った。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 活性低下が認められた。

なお、血漿 ChE 活性低下が 1.0mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、毒性影響とは考えなかった。

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。

本試験の無毒性量は、母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められなかった。(参照 57)

（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。

母動物については、140 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制が認められた。なお、全投与群において血漿 ChE 活性低下が認められたが毒性変化とは考えなかった。赤血球及び脳 ChE 活性は測定しなかった。

胎児については、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 and/or 剣状突起未化骨が増加し、本投与群における胎児体重と体長低値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/日投与群の母動物に体重増加抑制がみられ、胎児に平均胎児頭臀長減少、平均胎児の体重低下傾向、第 5 胸骨分節 and/or 剣状突起未化骨が認められたので、母動物及び胎児に対する無毒性量は、いずれも 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 80)

（７）発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（神経毒性群：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 日に淘汰して児数調整し、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・検査を行った。

母動物について、一般状態では 5.0 mg/kg 体重/日投与群において筋線維束収縮（妊娠

期及び哺育期)、過呼吸及び過反応性（哺育期）が、統計学的に有意差はないものの体重増加抑制（妊娠16～20日及び哺育期）及び摂餌量減少（哺育期）が認められた。赤血球ChE活性低下が0.3 mg/kg体重/日以上、脳ChE活性低下が1.0 mg/kg体重/日以上の投与群で認められた。血漿ChE活性低下が全投与群で認められたが、毒性変化とは考えなかった。分娩時の観察では、5.0 mg/kg体重/日において死亡児または喰殺された児動物数が増加し、従って児動物の生存率及び生存児数が減少した。

児動物について、5.0 mg/kg体重/日投与群で生育12日に低体重、脳の絶対重量が低下し、比重量が増加、脳の各部位の寸法の減少（大脳の前後方向の長さ、小脳の前後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）が認められたが、児の低体重に起因した変化と考えられた。これらの動物について実施した神経病理組織学的検査において異常は認められなかった。生育23日に実施した聴覚性驚愕順化について5.0 mg/kg体重/日投与群で雌雄とも潜時延長及びピーク反応減弱が認められた。同群においては雄の包皮分離及び雌の膣開口遅延がみられたが、児の低体重に起因した変化と考えられた。雌雄で体重増加抑制（雄は検査期間中、雌は哺乳期）及び摂餌量減少が認められた。生育66～71日に実施した脳重量測定及びその後実施した神経病理組織学的検査において、5.0 mg/kg体重/日投与群の脳比重量が雄で増加傾向を示したが、低体重に起因したものと考えられた。1.0及び5.0 mg/kg体重/日投与群の雌において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、5.0 mg/kg体重/日投与群では母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、コリン作動性影響（筋線維束性収縮、過呼吸、過反応）、赤血球及び脳ChE活性低下が認められた。1.0 mg/kg体重/日投与群においては脳ChE活性低下が認められた。5.0 mg/kg体重/日投与群の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。以上の結果から、無毒性量は母動物で0.3 mg/kg体重/日、児動物で1.0 mg/kg体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照81）

（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：0、0.03、0.10及び0.30 mg/kg体重/日、F_1・F_2：0、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・児動物の雌雄で0.3 mg/kg体重/日、F_1及びF_2世代の親動物・児動物の雌雄で1.0 mg/kg体重/日であると考えられた。

F_2を交配させて得た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（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 活性低下が認められた。

胎児動物では、0.1 及び 0.3mg/kg 群では胎児内臓・骨格検査を実施していないが、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。

なお、血漿 ChE 活性低下が 0.3mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で認められたが、毒性影響とは考えなかった。

F_2を用いた発生毒性試験での無毒性量は胎児では無影響量は求まっていない。

繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 58)

１３．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、復帰突然変異試験、ラットのリンパ球初代培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった（表 24)。従って、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 59～62)

表 24　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 (参照 59)	*B. subtilis* H-17, M-45 株	20～2000μg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 59)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株、 *E. coli* WP2*hcr* 株	10～5000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 60)	*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株、 *E. coli* WP2*uvrA* 株	10～5000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 61)	ラットリンパ球初代培養細胞	16.7～167μg/ml (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験 (参照 62)	ICR マウス雌雄 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、LD_{50}値 111 mg/kg 体重の 60%に相当する。

１４.その他の毒性試験

（１）亜急性毒性追加試験（イヌ）-（ChE 活性値測定）-

ビーグル犬（一群雌 2 匹）を用いた混餌（原体：0、0.6、2、6、20 及び 60 ppm）投与による亜急性毒性追加試験（ChE 活性値測定の追加試験）が実施された。投与期間は、低

い濃度から 12 日、28 日、35 日、35 日、9 日と設定した。

2 ppm 投与群で血漿 ChE 活性減少が認められたが、毒性影響と考えなかった。

本試験での無毒性量は、雌で 60ppm（2.4mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 63）

（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、クロルピリホスを 9 日間経口（錠剤：0、0.014、0.03 及び 0.10mg/kg 体重/日）投与し、安全性試験が実施された（0.10 mg/kg 体重/日投与群以外は 21 日間)。

ChE 活性については、0.1 mg/kg 体重/日投与群では、血漿 ChE が投与 9 日目に平均 34%に達したため、その後の投与は中止した。尿中から検体及び代謝物は認められなかった。

なお、0.03 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿 ChE 活性減少が認められた（投与終了後 4 週間以内に回復）が、JMPR において、血漿ブチリルコリンエステラーゼの抑制については悪影響の証拠がなく、一日摂取許容量（ADI）を設定する目的において重要ではないとされていることから、毒性影響と考えなかった (参照 84)。

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いずれの項目にも異常は認められなかった。なお、0.1 mg/kg 体重/日投与群の一人に風邪に類似した症状が見られたが投与中止後に回復した。赤血球 ChE 活性においては有意な差は認められなかった。

本試験での無毒性量は、男性で 0.1 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、本試験結果は一日摂取許容量 (ADI) の設定根拠に含めないこととした。

① ヒトを対象にした試験では、有機リン系農薬の毒性発現の発端となると考えられる脳中 ChE 活性を測定することができないこと。

② 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。

③ 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 64）

（３）イヌを用いたアセチルコリンエステラーゼ活性抑制（赤血球、脳、迷走神経下神経節、横隔膜、左心房、大腿四頭筋）

ビーグル犬（一群雌雄 4 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日）投与による 42 日間混餌投与毒性試験が実施された。

赤血球中 AChE 活性は、全投与群で用量依存性に 3 週間以内に有意に減少し、そのまま推移した。

脳 AChE 活性は、2.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄で対照群より低値であった。抑制率は 7.2%と低く、統計学的有意差も認められなかったが、以前実施した試験データを加味すると、これらの変化は投与による影響であると考えられた。雄の 1.0 mg/kg 体重/日投与群の AChE 活性は対照群と比較して有意に減少したが、用量相関性がなく、雌の 0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群ではむしろ対照群より高いことから、この変化は測定値の変動を表しており、投与の影響ではないと考えられた。

末梢組織においては、いずれの投与群においても対照群と比べて統計学的有意差は認

められなかった。

以上の結果から、本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群雌雄で赤血球中 AChE 活性が阻害されたので、無毒性量は 1.0 mg/kg 体重/日と考えられた。本剤投与による AChE 活性に対する影響は、赤血球の感受性が最も高く、脳及び末梢組織の感受性に差は認められなかった。（参照 82）

（４）イヌを用いたアセチルコリンエステラーゼ活性阻害についての予備検討

ビーグル犬（一群雄 3 匹）を用いた混餌（原体：0、0.3、0.6 及び 1.2 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間混餌投与毒性試験が実施された。

赤血球中 ACｈE 活性は全投与群で用量依存性及び時間依存性に低下した。赤血球中 AChE 阻害が 3 週目と 4 週目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。

脳内 AChE 活性については影響は認められなかった。

迷走神経下神経節内 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。

末梢神経内 ACｈE 活性について、5 つの末梢組織（横隔膜、左心房、左心室、骨格筋、迷走神経下神経節）全てにおける 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。

以上の結果から、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。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 83）

Ⅲ．総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験が実施され、50 mg/kg 体重投与により各組織中放射能濃度は 4 時間後最高値に達し、半減期は 10～64 時間であった。クロルピリホスの組織残留は、50 mg/kg 体重投与 4 時間後に腎の 0.0924 mmol/kg を最高とし、経時的に減少した。主な排泄経路は尿中であり、約 90%TAR が排泄された。動物体内運命試験において検出された代謝物は、B、B のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった。この時の推定代謝経路は、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 B が生成され、この B が未変化で、あるいはグルクロン酸抱合体または硫酸抱合体の形で排泄されると考えられた。

乳牛を用いた動物体内運命試験が実施され、113 mg/頭/日の 4 日間混餌投与により投与期間最後の 3 日間及び休薬後 1 日目の糞より 17%TAR 検出された。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。

サルを用いた動物体内運命試験では、クロルピリホスを 6 カ月間 0.08～2.00 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与し、代謝物 B がそれぞれ尿中から 0.03～4.91 mg 検出された。尿中にクロルピリホスは検出されなかった。

りんご、だいず、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で B、だいずで B、てんさいで B 及び E であった。

土壌中運命試験が実施されたところ、土壌中半減期は好気的条件下で 11～141 日、好気的/嫌気的条件下で約 15～58 日、嫌気的条件下で 39～51 日であった。主要分解物は B 及び E であり、最終的に二酸化炭素へ分解された。土壌吸着試験の結果では、吸着係数 K^{ads}=25.0～153、有機炭素吸着係数 $K^{ads}{}_{OC}$=1670～10600 であった。

水中加水分解及び水中光分解試験の結果、クロルピリホスの半減期は 25℃条件下では pH9 緩衝液で 16 日、pH5 及び 7 緩衝液で 72 日であった。光照射による半減期は pH7 の自然水及び緩衝液で約 30 日であった。主要分解物は加水分解試験では B 及び F であり、水中光分解試験でシュウ酸であった。

洪積土、火山灰土、火山灰壌土、沖積埴壌土を用いて、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）において、クロルピリホスの推定半減期は、容器内試験では約 14～35 日、圃場試験では約 10～32 日であった。

水稲、野菜、果実等を用いて、クロルピリホスを分析対象化合物とした作物残留試験を実施したところ、最高値は、最終散布後 7 日目に収穫した茶（荒茶）の 23.2 mg/kg であったが、14 日目、21 日目にはそれぞれ 3.16 mg/kg、0.561 mg/kg と減衰した。

各種代謝及び残留試験より、暴露評価対象物質はクロルピリホス（親化合物のみ）と設定した。

クロルピリホスの毒性評価にあたり、各種毒性試験で血漿コリンエステラーゼの低下が認められたが、JMPR において、血漿ブチリルコリンエステラーゼの抑制については悪影響の証拠がなく、一日摂取許容量（ADI）を設定する目的において重要ではないとされていることから、毒性影響と考えなかった (参照 84)。

急性経口 LD_{50} はラットの雄で 163 mg/kg 体重、雌で 135 mg/kg 体重、マウスの雄で 88 mg/kg 体重、ウサギの雄で 995 mg/kg 体重、雌で>675 mg/kg 体重、モルモットの雄で 504

mg/kg 体重、ヒナドリの雄で 32 mg/kg 体重であった。経皮 LD_{50} はラットの雌雄で >2000mg/kg 体重、吸入 LC_{50} はラットの雌雄で 0.2 mg/L であった。代謝物 B の急性経口 LD_{50} はそれぞれ、ラットの雄で 794 mg/kg 体重、雌で 870 mg/kg 体重、マウスの雄で 380 mg/kg 体重、雌で 415 mg/kg 体重であった。

急性神経毒性に対する無毒性量はラットで 10 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.96 mg/kg 体重/日、マウスで 0.7 mg/kg 体重/日、イヌで 0.01 mg/kg 体重/日であった。サルで 0.08 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はラットで 0.1 mg/kg 体重/日、マウスで 0.7-1.1 mg/kg 体重/日、イヌで 0.1 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

イヌの亜急性毒性試験の無毒性量は 0.01 mg/kg 体重/日であるものの、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 年間及び 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。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 0.1mg/kg 体重/日、児動物で 1.0 mg/kg 体重/日であった。繁殖に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量はラットの母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児動物で 2.5 mg/kg 体重/日、マウスの母動物で 0.1 mg/kg 体重/日、胎児動物で 10 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 81 mg/kg 体重/日、胎児動物で 81mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラットのリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は全て陰性であった。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。

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見られたが、投与中止後に回復した。

サル及びヒトの試験結果は一日摂取許容量（ADI）の設定根拠に含めないこととした。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 24 に示されている。無毒性量の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/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

なお、US.EPA は、各種毒性試験で認められた血漿 ChE 活性低下等から、各種毒性試験の無毒性量の最小値を 0.03 mg/kg 体重/日とし、安全係数 100 で除して cRfD（ADI）を 0.0003 mg/kg 体重/日と設定している。

また、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 活性低下に対する無毒性量を 1 mg/kg 体重/日、赤血球 ChE 活性低下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 活性低下に対する無毒性量 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 活性低下に対する無毒性量 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、本調査会は、血漿 ChE 活性低下については、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 活性低下がエンドポイントとして採用されていたという経過との整合性に鑑みて、各試験の無毒性量の最小値であり、赤血球 ChE 活性低下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 24　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球 ChE 活性低下
	90 日間亜急性毒性試験②	雄：31 ppm 雌：31 ppm	雄：63 ppm 雌：63 ppm	雌雄：死亡例、体重増加抑制
	6 カ月間亜急性毒性試験	雄：0.15 雌：0.15	雄：0.75 雌：0.75	雌雄：赤血球 ChE 活性低下
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄：0.96 雌：0.96	雄：4.95 雌：4.95	雌：会陰部の汚れ
	2 年間慢性毒性試験	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球 ChE 活性低下
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0.1 雌：1.0	雄：1.0 雌：10	雄：体重増加抑制、赤血球中 ChE 活性低下 雌：体重増加抑制、脳 ChE 活性低下 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：0.1 P 雌：0.1 F_1 雄：0.1 F_1 雌：0.1 児動物 F_1 雄：1.0 F_1 雌：1.0 F_2 雄：5.0 F_2 雌：5.0	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：－ F_2 雌：－	親動物：雌雄；赤血球 ChE 活性低下 児動物：F_1；生存率低下、体重増加抑制 (繁殖に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	母動物：0.1 胎児：15	母動物：3.0 胎児：－	母動物：赤血球 ChE 活性低下 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	母動物：2.5 胎児：2.5	母動物：15 胎児：15	母動物：振戦、体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡増加 (催奇形性は認められない)

マウス	90日間亜急性毒性試験①	雄：63 ppm 雌：125 ppm	雄：125 ppm 雌：250 ppm	雄：死亡例 雌雄：体重増加抑制
	90日間亜急性毒性試験①	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活性低下
	2 年間発がん性試験	雄：1.48 雌：1.51	雄：－ 雌：－	(発がん性は認められない)
	18カ月間発がん性試験	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活性低下 (発がん性は認められない)
	発生毒性試験①	母動物：－ 胎児：10	母動物：1.0 胎児：25	母動物：流涎、振戦、嗜眠、赤血球ChE活性低下 胎児：体重減少、頭臀長短縮 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	母動物：0.1 胎児：10	母動物：1.0 胎児：－	母動物：赤血球ChE活性低下 (催奇形性は認められない)
イヌ	93日間亜急性毒性試験①	雌：－ 雄：－	雄：0.8 雌：0.8	雌雄：赤血球ChE活性低下
	90日間亜急性毒性試験②	雄：0.01 雌：0.01	雄：0.22 雌：0.22	雌雄：赤血球ChE活性低下
	1 年間慢性毒性試験	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球ChE活性低下
	2 年間慢性毒性試験	雄：0.1 雌：0.1	雄：1.0 雌：1.0	雌雄：赤血球ChE活性低下
ウサギ	発生毒性試験	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：胎児頭臀長減少、胎児体重低下傾向 (催奇形性は認められない)
サル*	6 カ月間亜急性毒性試験	雄：0.08 雌：0.08	雄：0.4 雌：0.4	雌雄：赤血球ChE活性低下
ヒト*	9日間投与試験	男性：0.1	男性：－	

－：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

＊：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)

食品安全委員会農薬専門調査会は、ラット、マウス及びイヌの各種試験における赤血球ChE 活性低下等に対する無毒性量である 0.1 mg/kg 体重/日が、各試験の無毒性量の最小値であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	
（動物種）	ラット
（試験名）	90 日間亜急性毒性試験
	2 年間慢性毒性試験
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験
	2 世代繁殖試験
	発生毒性試験
（動物種）	マウス
（試験名）	発生毒性試験
（動物種）	イヌ
（試験名）	1 年間慢性毒性試験
	2 年間慢性毒性試験
（無毒性量）	0.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
B	3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール
C	*O*-エチル-*O*-3,5,6-トリクロロ-2-ピリジルホスフェート
D	*O*-3,5,6-トリクロロ-2-メトキシ-ピリジン
E	3,5,6-トリクロロ-2-メトキシ-ピリジン
F	*O*-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
G	*O,O*-ジエチル-*O*-3,6-ジクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート
H	*O,O*-ジエチル-*O*-3,5-ジクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート
I	*O,O*-ジエチル-*O*-5,6-ジクロロ-2-ピリジルホスホロチオエート

＜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
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	Functional Obsevational Battery
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 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	使用 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） 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	2700 ^{G}	1 1	50 69	<0.005 0.063	<0.005 0.036
だいこん（葉部） 2000 年	1 1	2700 ^{G}	1 1	50 69	<0.005 0.016	<0.005 0.013
さとうきび 1998 年	2	2700 ^{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	800～2000 ^{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	1333～1600^{EC}	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 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
みかん (果皮) 1973 年	2	1333～1600EC	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	1500SP	2	14	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
みかん (果皮) 1997、1998 年	2	1500SP	2	14	2.19	1.78
				28	1.71	1.04
夏みかん 1995 年	2	2000EC	1	60	0.421	0.355
				90	0.278	0.199
				120	0.069	0.044
ゆず 1995 年	2	2000EC	1	60	0.014	0.010*
				90	0.053	0.031
				120	0.082	0.051
りんご (果実) 1969 年	2	7.5SP 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
			3	45	0.052	0.041
りんご (果実) 1974 年	2	1350 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	1125SP	3	14	0.231	0.146
				21	0.207	0.099
				28	0.130	0.052
もも (果肉) 1973 年	2	5SP 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	5SP 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	1000～1250SP	2	14	0.051	0.033
				21	0.045	0.022
				30	0.012	0.008*
ブルーベリー 2003 年	2	500～1875SP	2	14	0.35	0.22
				21	0.20	0.12
ぶどう (果実) 1972、1973 年	2	12000～ 16000EC	1	136	<0.005	<0.003
				148	0.005	0.005*
ぶどう (果実) 1972 年	1	8EC g ai/樹	1	148	<0.005	<0.003

作物名 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数(回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
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。

・全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。

＜参照＞
1　食品安全委員会に対し意見を求められた案件/清涼飲料水：
(URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf)
2　7月1日付で厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：食品安全委員会第3回会合資料
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryou.pdf）
3　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回農薬専門調査会資料6
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryou6.pdf）
4　農薬専門調査会第1回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html）
5　農薬専門調査会第6回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html）
6　食品健康影響評価について：食品安全委員会第68回会合資料1-1
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryou1-2.pdf）
7　「フロニカミド」及び「クロルピリホス」の食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第68回会合資料1-2
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai68/dai68kai-siryou1-2.pdf）
8　農薬要覧：日本植物防疫協会、2003年
9　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（URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02）
10　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 [^{36}Cl] *O,O*-diethyl *O*-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate in rats. J. Agr. Food Chem. 15, 132-138 (1967)）
11　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
12　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)）
13　りんごの木に処理した^{14}C-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
14　だいずに局所的に処理した^{14}C-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
15　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^{14}C-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
16　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)）
17 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
18 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
19 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
20 クロルピリホスの水中光分解：ダウ・エランコ、1990年、未公表
21 土壌残留性試験：日産化学工業（株）、未公表
22 土壌残留性試験：（株）化学分析コンサルタント、未公表
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 3,5,6-trichloro-2-pyridinol のマウスにおける経口中間致死量(LD_{50})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
38 3,5,6-trichloro-2-pyridinol のラットにおける経口中間致死量(LD_{50})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
39 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
40 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
41 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
42 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
43 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

44 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
45 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
46 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
47 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
48 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
49 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
50 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
51 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
52 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
53 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
54 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
55 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
56 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
57 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
58 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
59 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
60 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
61 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
62 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
63 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
64 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
65 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
66 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
67 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
68 農薬専門調査会第 21 回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai21/index.html）

69 農薬専門調査会第 22 回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html）
70 クロルピリホスの食品健康影響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
71 [14]C 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
72 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
73 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
74 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)
75 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）
76 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
77 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）
78 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
79 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）
80 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）
81 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
82 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
83 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
84 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.
85 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b
（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf）
86 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 153 回会合資料 1-4

（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf）

87　食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会第 6 回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1 dai6/index.html）

88　食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 7 回会合
（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai6/index.html）

参　考

クロルピリホスの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成１８年１２月７日～平成１９年１月５日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　４通

４．コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
【意見１】 クロルピリホスのＡＤＩを 0.0003ｍｇ／ｋｇ／日（小児等についての耐容一日摂取量については 0.00003ｍｇ／ｋｇ／日）とすべきである。 （理由） １．農薬評価書にあるように、US.EPA は、各種毒性試験で認められた血漿 ChE 活性低下等から、各種毒性試験の無毒性量の最小値を 0.03 mg／kg 体重／日とし、安全係数 100 で除して cRfD（ADI）を 0.0003 mg／kg 体重／日と設定している。 ２．2000 年９月 25 日に、厚労省の室内空気汚染問題に関する検討会に提出された文書「室内空気汚染に係るガイドライン案について－室内濃度に関する指針値」（12 月 15 日に内容の一部改訂）では、クロルピリホスの室内濃度指針値が 1μg／m^3（小児については 0.1μg／m^3）と設定された（その後、指針値として確定）。 検討会では、上記ＥＰＡの無毒性量 0.03 mg／kg 体重／日を採用し、不確実係数 100 分の１を乗じて、ＡＤＩを EPA と同じ 0.0003 mg／kg 体重／日として、指針値が決定されている。 また、クロルピリホスの毒性評価について、以下のような記述がある。 『なお、本物質については、特に、新生児の	【回答１】 食品安全委員会農薬専門調査会ではクロルピリホスの毒性は中枢神経系及び末梢神経系 ChE 活性の阻害作用により生じると考えますが、中枢神経系及び末梢神経系の ChE 活性の代用測定項目として赤血球 ChE 活性阻害が、有用と考えられることから、毒性所見の指標としています。 US.EPA 及びその評価結果を採用した厚生労働省の「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」では、クロルピリホスの cRfD（0.0003 mg／kg 体重／日）設定の根拠として、赤血球コリンエステラーゼ（赤血球 ChE）及び血漿 ChE の活性阻害を挙げています。 血液の ChE については、赤血球 ChE 及び血漿 ChE がありますが、赤血球 ChE は、ほとんどが生理学的意義の高いと考えられているアセチルコリンエステラーゼ（AChE）である一方で、血漿 ChE については、AChE の他に、ブチリルコリンエステラーゼ（BuChE）が存在します。BuChE の生理学的意義は不明であり、動物実験では明らかに BuChE 活性が阻害される用量においても、毒性影響が観察されていません。 そのため、食品安全委員会農薬専門調査会においては、従来より、赤血球 ChE 活性

脳に形態学的変化を起こす知見から、小児等弱者を対象とした指針値として、さらに不確実係数10を考慮して、クロルピリホスの室内濃度指針値（小児等弱者に対して）を0.0001mg／m^3と推定した。』 ここでは、小児等の耐容一日摂取量は、0.00003mg／kg／日とされている。 3．シロアリ防除剤・木材処理剤等としてクロルピリホスを使用した場合、室内空気を汚染し、吸気による曝露量が上記ＡＤＩを超える恐れがあるとして、建築基準法が改定され、2003年7月1日から、クロルピリホスを添加した建築材料の使用は禁止された。	阻害の方が、毒性影響の指標としてより適切であると判断してきました。 なお、小児等への影響についてですが、US EPA及びその評価結果を採用した厚生労働省の「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」では、クロルピリホスの発達神経毒性試験において、ラット児動物の頭頂皮質幅の低下及び脳の各部位の寸法の減少等を発達神経毒性と判断し、追加の安全係数10倍を乗じる根拠としましたが、本調査会では、それらの変化は、農薬を投与しない場合でも観察される範囲の軽微な影響であること及び児動物の体重減少に伴う変化と考えられることから発達神経毒性とは判断しませんでした。 さらに2002年にJMPR（FAO・WHO合同専門家会合）では、EPAにおいて評価された、クロルピリホスを含む14農薬の発達神経毒性のADI設定における有用性を評価したところ、ChE活性阻害が観察されるより低い用量では、発達神経毒性試験に関する病理学的影響は発生しないと結論しています。 そのため、追加の10倍の安全係数は不要と結論しました。
【意見２】 クロルピリホスの残留基準を設定する際に、従来のＡＤＩの配分比率（食品80%、水10%、その他10%）を機械的に採用するのでなく、大気由来の曝露量の実態を考慮するよう、厚労省に申し入れられたい。 （理由） 1．クロルピリホスが、シロアリ防除剤や木材処理剤に使用されたことにより、同成分による室内空気やほこり汚染、さらには、食品の二次汚染が、大阪府立公衆衛生研究所の吉田精作ほかの研究等で明らかになっている。 2．クロルピリホスの空気汚染濃度が指針値を超えない0.1～1.0μg／m3とすると、体重５０kgの成人が１日15m3の空気を吸う	【回答２】 御指摘の点及び事務局で入手したシロアリ防除に使用したクロルピリホスによる食品の二次汚染の研究についての論文について、厚生労働省に情報提供します。

として、ＡＤＩが 0.001mg／kg の場合、0.0003mg/kg の場合の対ＡＤＩ比率は、それぞれ下のようになる。 空気からの曝露量 0.03～0.3μg／kg ＡＤＩ 0.001mg／kg の場合 3～30％ 0.0003mg／kg の場合 10～100%	
【意見３】 ダーズバンが失われるようなことがあれば、なし等農家の害虫防除について非常におかしなことになる。 自分としても、ダーズバンの使用で助かっている面もあるため、わけのわからない動きを国としてしめさないでほしい。 近年の灯台元暗しというか、一連の環境ブームがあることを念頭におかないで、エコだのなんだのとすすめると、結果的に日本の農業を殺すことになると思っています。 厚生労働省は責任をとらなければならない	【回答３】 食品安全委員会は、関係省庁からの意見聴取を受けて科学的知見に基づいて、食品健康影響評価を行っております。 今回のクロルピリホスの食品健康影響評価については、食品衛生法における残留農薬基準設定際して、厚生労働大臣より意見聴取を受けて行ったものです。
【意見４】 ADI を設定するには既存の毒性データで十分評価が可能であり、人に対する暴露許容値に関する最も適切な毒性学的エンドポイントは神経系のアセチルコリンエステラーゼ(AChE)抑制であることからみて、ADI は 0.01mg/kg/日が適切であると考えます。この見解は US EPA, WHO EU 等の評価機関による評価基準とも一致するものです。 特に、US EPA は、2000 年 8 月に「The Use of Data on Chloinesterase Inhibition for Risk Assessments of Organophosphorous and Carbamate Pesticides.」を発表し、コリンエステラーゼ阻害に関するリスクアセスメントおよびその後のADI 設定に関して、ガイダンスを示し、中枢および末梢神経系に対する影響を重視しております。 また JMPR は、1999 年のにおける評価において、マウス、ラットおよびイヌにおける脳の AChE 活性抑制の無毒性量 1 mg/kg/日に基づき、	【回答４】 食品安全委員会農薬専門調査会ではクロルピリホスの毒性は中枢神経系及び末梢神経系 ChE 活性の阻害作用により生じると考えますが、中枢神経系及び末梢神経系の ChE 活性の代用測定項目として、赤血球 ChE 活性阻害が、有用と考えられることから、毒性所見の指標としております。 クロルピリホスの食品健康影響評価においては、中枢神経系（脳）ChE 活性阻害についてはラット、マウス及びイヌのデータが提出され無毒性量も算出されましたが、末梢神経系の ChE 活性阻害については、イヌについては提出され、投与の影響は観察されませんでしたが、ラット及びマウスの信頼出来るデータが提出されておらず、クロルピリホスによる末梢神経系 ChE 活性阻害の影響が完全に否定できないことから、赤血球 ChE 活性阻害を毒性の指標としました。

100倍の安全係数を乗じて0.01 mg/kg/日としております。 よって、末梢神経および中枢神経系のデータがあれば、赤血球データよりも優先して評価すべきと考えます。	また、US EPA は、「Office of Pesticide Programs Science Policy on The Use Of Date on Cholineesterase Inhibition for Risk Assessments of Organophosphorous and Carbamate Pesticides」では、中枢神経系及び末梢神経系への影響を重視するとしながらも、クロルピリホスの評価における証拠の重み付け解析では、なお、赤血球ChE活性阻害を含む種々の項目が重要としています。さらに、クロルピリホスの評価においては、２年間慢性毒性試験（イヌ）において、脳ChE活性阻害について無毒性量（1 mg/kg bw/day）が算出されておりますが、エンドポイントとして採用しておらず、赤血球ChE活性阻害を考慮しています。

農薬「クロルピリホス」評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 170 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 183 回会合資料 (変更後)
P39 L1～3	各試験の無毒性量の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	ラット、マウス及びイヌの各種試験における赤血球 ChE 活性低下等に対する無毒性量である 0.1 mg/kg 体重/日が、各試験の無毒性量の最小値であったので
P39 L5～16	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 (ADI 設定根拠資料②)　発生毒性試験 (動物種)　マウス (期間)　2 世代 (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 (無毒性量)　0.1 mg/kg 体重/日 (安全係数)　100	ADI　0.001 mg/kg 体重/日 (ADI 設定根拠資料) (動物種)　ラット (試験名)　90 日間亜急性毒性試験 2 年間慢性毒性試験 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 2 世代繁殖試験 発生毒性試験 (動物種)　マウス (試験名)　発生毒性試験 (動物種)　イヌ (試験名)　1 年間慢性毒性試験 2 年間慢性毒性試験 (無毒性量)　0.1 mg/kg 体重/日 (安全係数)　100

※　修正箇所は、第 183 回会合資料におけるページ数及び行数