資料５－４

平成 30 年 3 月 22 日

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋　殿

農薬専門調査会
　座　長　　西川　秋佳

農薬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 23 年 9 月 21 日付け厚生労働省発食安 0921 第 7 号及び平成 29 年 7 月 21 日付け厚生労働省発生食 0721 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロロタロニル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別添のとおりですので報告します。

別　添

農薬評価書

クロロタロニル

２０１８年３月

食品安全委員会農薬専門調査会

目　次

頁

○　審議の経緯 6
○　食品安全委員会委員名簿 6
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 7
○　要　約 11

Ⅰ．評価対象農薬の概要 13
　１．用途 13
　２．有効成分の一般名 13
　３．化学名 13
　４．分子式 13
　５．分子量 13
　６．構造式 13
　７．開発の経緯 13

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 14
　１．動物体内運命試験 14
　　（１）ラット① 14
　　（２）ラット② 15
　　（３）ラット③ 17
　　（４）ラット④ 17
　　（５）ラット⑤ 19
　　（６）ラット⑥ 20
　　（７）ラット⑦ 21
　　（８）ラット⑧ 22
　　（９）ラット⑨ 23
　　（１０）ラット⑩ 23
　　（１１）ラット⑪ 24
　　（１２）ラット⑫ 25
　　（１３）ラット⑬ 25
　　（１４）ラット⑭ 26
　　（１５）ラット⑮ 26
　　（１６）ラット⑯＜参考資料＞ 27
　　（１７）ラット⑰＜参考資料＞ 27
　　（１８）ラット（代謝物Ⅰ） 28
　　（１９）ラット（代謝物Ⅲ） 28
　　（２０）ラット（経皮投与①） 28

（２１）ラット（経皮投与②） 30
（２２）マウス 30
（２３）イヌ① 31
（２４）イヌ② 32
（２５）イヌ③ 32
（２６）イヌ④（胆汁採取） 32
（２７）サル 33
（２８）ヤギ 33
（２９）ヤギ（代謝物Ⅰ） 35
（３０）ニワトリ 36
（３１）ニワトリ（代謝物Ⅰ） 36
（３２）ラット、マウス、イヌ及びヒトの代謝比較試験 37
２．植物体内運命試験 38
（１）レタス 38
（２）にんじん 38
（３）トマト 39
（４）セルリー 40
（５）いんげんまめ 41
（６）りんご 41
（７）きゅうり、トマト、豆及びとうもろこし 42
（８）きゅうり、トマト及びとうもろこし 42
（９）後作物（レタス、にんじん及び豆） 42
（１０）後作物（春小麦、にんじん及びレタス） 43
３．土壌中運命試験 45
（１）好気的土壌中運命試験① 45
（２）好気的土壌中運命試験② 47
（３）好気的及び好気的湛水土壌中運命試験 47
（４）好気的及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験 47
（５）土壌吸着試験 48
（６）カラムリーチング試験（熟成土壌） 49
４．水中運命試験 49
（１）加水分解試験① 49
（２）加水分解試験② 50
（３）水中光分解試験（蒸留水） 50
（４）水中光分解試験（自然水） 50
５．土壌残留試験 51
６．作物等残留試験 51
（１）作物残留試験 51

（２）畜産物残留試験 51
７．一般薬理試験..... 53
８．急性毒性試験..... 54
（１）急性毒性試験 54
（２）単回経口投与毒性試験（ラット）① 57
（３）単回経口投与毒性試験（ラット）② 57
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 58
１０．亜急性毒性試験..... 58
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①..... 58
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②..... 58
（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③..... 60
（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 61
（５）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 62
（６）16 週間亜急性毒性試験（イヌ） 63
（７）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 63
（８）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 64
（９）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 64
（１０）69 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット） 65
（１１）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅰ、イヌ） 67
（１２）30 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット）..... 67
（１３）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット）..... 68
（１４）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、マウス）..... 68
（１５）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、イヌ）..... 68
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 69
（１）2 年間慢性毒性試験（ラット）①..... 69
（２）2 年間慢性毒性試験（ラット）②＜参考資料＞..... 69
（３）2 年間慢性毒性試験（ラット）③＜参考資料＞..... 71
（４）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 71
（５）2 年間慢性毒性試験（イヌ）①..... 72
（６）2 年間慢性毒性試験（イヌ）②..... 73
（７）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①..... 73
（８）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 （ラット）②..... 75
（９）2 年間発がん性試験 （ラット） 76
（１０）2 年間発がん性試験 （マウス）①..... 78
（１１）2 年間発がん性試験（マウス）②..... 80
（１２）2 年間慢性毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット） 81
（１３）1 年間慢性毒性試験（代謝物Ⅰ、イヌ） 82
（１４）2 年間発がん性試験（代謝物Ⅰ、マウス） 83

（１５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物Ⅲ、ラット） 83
（１６）18 か月間発がん性試験（代謝物Ⅲ、マウス） 84
１２．生殖発生毒性試験..... 84
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 84
（２）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞ 85
（３）3 世代繁殖試験（ラット、補足試験）＜参考資料＞ 88
（４）1 世代繁殖試験（代謝物Ⅰ、ラット） 88
（５）3 世代繁殖試験（代謝物Ⅰ、ラット） 89
（６）2 世代繁殖試験（代謝物Ⅲ、ラット） 90
（７）1 世代繁殖試験（代謝物Ⅲ、ラット） 90
（８）発生毒性試験（ラット） 90
（９）発生毒性試験（ウサギ）① 91
（１０）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料＞ 91
（１１）発生毒性試験（ウサギ）③＜参考資料＞ 92
（１２）発生毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット） 92
（１３）発生毒性試験（代謝物Ⅰ、ウサギ） 93
（１４）発生毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット） 93
（１５）発生毒性試験（代謝物Ⅲ、ウサギ） 93
１３．遺伝毒性試験..... 94
１４．その他の試験..... 100
（１）尿中代謝物及び排泄へのプロベネシド前処置の影響 100
（２）反すう動物の臓器及び組織における代謝速度（*in vitro*） 101
（３）肝臓及び腎臓グルタチオン含有量に対する急性作用の評価（ラット）..... 101
（４）肝臓及び腎臓グルタチオン含有量に対する経時変化の評価（ラット）..... 101
（５）ラット腎臓中 DNA との共有結合試験 101
（６）腎細胞構成物への放射能分布（ラット） 102
（７）GGT 阻害剤 AT-125 の作用性検索（ラット） 102
（８）代謝物Ⅵの腎臓、血液及び尿中への分布試験（ラット） 102
（９）ミトコンドリアの機能に対する代謝物Ⅵ及びⅦの影響評価（ラット）..... 103
（１０）腎ミトコンドリアの機能に対する代謝物Ⅵ及びⅦの影響評価（イヌ）.... 103
（１１）反復投与による腎臓中蓄積に係る検証 104
（１２）無菌ラットにおける代謝経路の評価 104
（１３）肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験（ラット） 104
（１４）肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験（マウス） 106
（１５）腎細胞増殖への影響試験（ラット） 106
（１６）腎臓の病理組織学的検査① 107
（１７）腎臓の病理組織学的検査② 107
（１８）腎臓の病理組織学的検査③ 108

（１９）腎臓の病理組織学的検査④ 108
（２０）腎臓の病理組織学的検査⑤ 108
（２１）単回投与における腎臓への影響試験① 109
（２２）単回投与における腎臓への影響試験② 109
（２３）腎細胞増殖の評価 109
（２４）前胃及び腎臓への影響試験（ラット） 110
（２５）胃、十二指腸及び腎臓の病理組織学的検査 112
（２６）胃及び腎臓の増殖性病変解析試験（ラット） 112
（２７）ラット胃腸粘膜細胞によるクロロタロニルの代謝（*in vitro*） 113
（２８）ラット胃腸粘膜表面から漿膜表面への移行試験（*in vitro*） 114
（２９）90 日間亜急性毒性試験（クロロタロニル及び代謝物Ⅵの比較試験、ラット）
..... 114
（３０）食道及び胃の細胞増殖活性検索試験（イヌ） 115
（３１）細胞形質転換及び腫瘍誘発性試験 115
（３２）細胞形質転換及び腫瘍誘発性試験（代謝物Ⅰ） 115

Ⅲ. 食品健康影響評価 117

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 136
・別紙 2：検査値等略称 138
・別紙 3：作物残留試験成績 140
・別紙 4：畜産物残留試験成績 173
・参照 180

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水関連－

1965 年	5 月	23 日	初回農薬登録
2003 年	7 月	1 日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）
2003 年	7 月	3 日	関係書類の接受（参照 1）
2003 年	7 月	18 日	第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
2003 年	10 月	8 日	追加資料受理（参照 2） （クロロタロニルを含む要請対象 93 農薬を特定）
2003 年	10 月	27 日	第 1 回農薬専門調査会
2004 年	1 月	28 日	第 6 回農薬専門調査会
2005 年	1 月	12 日	第 22 回農薬専門調査会
2013 年	4 月	9 日	厚生労働大臣から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取り下げ（厚生労働省発食安 0409 第 1 号）、関係書類の接受（参照 3）
2013 年	4 月	15 日	第 471 回食品安全委員会（取り下げについて説明）

－ポジティブリスト制度関連－

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 4）
2011 年	9 月	21 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 0921 第 7 号）
2011 年	9 月	22 日	関係書類の接受（参照 5～11）
2011 年	9 月	29 日	第 401 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	4 月	19 日	追加資料受理（参照 12、13）
2017 年	7 月	21 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（厚生労働省発生食 0721 第 3 号）、関係書類の接受（参照 14～17）
2017 年	7 月	25 日	第 659 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	11 月	8 日	第 69 回農薬専門調査会評価第三部会
2017 年	12 月	13 日	第 70 回農薬専門調査会評価第三部会
2018 年	2 月	1 日	第 156 回農薬専門調査会幹事会
2018 年	2 月	13 日	第 684 回食品安全委員会（報告）
2018 年	2 月	14 日	から 3 月 15 日まで　国民からの意見・情報の募集
2018 年	3 月	22 日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）　（2015 年 6 月 30 日まで）　（2017 年 1 月 6 日まで）

小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）	熊谷　進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

（2017 年 1 月 7 日から）

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

＜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
桑形麻樹子***	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）　桑形麻樹子　藤本成明
松本清司（座長代理）　腰岡政二　細川正清
泉　啓介　根岸友惠　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*;　代田眞理子　森田　健
座長**）
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
桑形麻樹子

・評価第三部会

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

・評価第四部会
西川秋佳（座長）　佐々木有　本多一郎
長野嘉介（座長代理）　代田眞理子　森田　健
井上　薫**　玉井郁巳　山手丈至
加藤美紀　中塚敏夫　與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2016 年 4 月 1 日から）

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

・評価第一部会
浅野　哲（座長）　桑形麻樹子　平林容子
平塚　明（座長代理）　佐藤　洋　本多一郎
堀本政夫（座長代理）　清家伸康　森田　健
相磯成敏　豊田武士　山本雅子
小澤正吾　林　　真　若栗　忍

・評価第二部会
三枝順三（座長）　高木篤也　八田稔久
小野　敦（座長代理）　中島美紀　福井義浩
納屋聖人（座長代理）　中島裕司　本間正充*
腰岡政二　中山真義　美谷島克宏
杉原数美　根岸友惠　義澤克彦

・評価第三部会
西川秋佳（座長）　加藤美紀　高橋祐次
長野嘉介（座長代理）　川口博明　塚原伸治
與語靖洋（座長代理）　久野壽也　中塚敏夫
石井雄二　篠原厚子　増村健一
太田敏博　代田眞理子　吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 69 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

玉井郁巳　山手丈至

＜第 70 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿＞

玉井郁巳　山手丈至

＜第 156 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要　約

フェニル系の殺虫剤である「クロロタロニル」（CAS No. 1897-45-6）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、及びニワトリ）、植物体内運命（レタス、にんじん等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、クロロタロニル投与による影響は、主に腎臓（近位尿細管上皮過形成等）及び前胃（粘膜上皮過形成、角化亢進等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びマウスにおいて前胃乳頭腫及び扁平上皮癌並びに腎尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物Ｉを用いた各種毒性試験の結果、代謝物Ｉ投与による影響は主に血液（貧血）、肝臓（肝細胞壊死：イヌ）及び腎臓（尿細管変性：イヌ、重量増加）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、暴露評価対象物質を農産物中ではクロロタロニル（親化合物のみ）、畜産物中ではクロロタロニル及び代謝物Ｉと設定した。

クロロタロニルについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験②の 1.86 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 0.018 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量（ADI）と設定した。

また、クロロタロニ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、ラットを用いた腎臓の病理組織学的検査②及び③において 175 mg/kg 体重で腎臓の病理組織学的所見が認められ無毒性量が得られなかったが、ラットを用いた単回投与毒性試験①及び②の総合評価において無毒性量 60 mg/kg 体重が得られていることから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

代謝物 Ｉ については、クロロタロニルより最小の無毒性量が低く、毒性プロファイルが異なることから、クロロタロニルに加え、代謝物Ｉに関しての ADI 及び ARfD を設定することが適当と考えられた。代謝物 Ｉ に関し、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 3 世代繁殖試験の 0.75 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 4.5 mg/kg 体重/日であった。一方、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の

無毒性量は 0.83 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 1.8 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会はこれらの試験で認められた毒性所見及び用量の差を総合的に評価し、無毒性量を 0.83 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0083 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、代謝物 I の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 2.5 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 0.025 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：クロロタロニル

英名：chlorothalonil（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：テトラクロロイソフタロニトリル

英名：tetrachloroisophthalonitrile

CAS（No.1897-45-6）

和名：2,4,5,6-テトラクロロ-1,3-ベンゼンジカルボニトリル

英名：2,4,5,6-tetrachloro-1,3-benzenedicarbonitrile

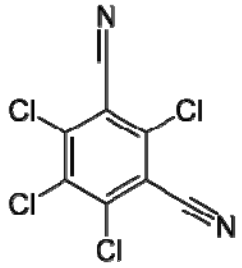
４．分子式

$C_8Cl_4N_2$

５．分子量

265.9

６．構造式



７．開発の経緯

クロロタロニルはダイヤモンドシャムロック社により開発されたフェニル系の殺菌剤であり、病原菌の原形質や酵素タンパクに作用し殺菌効果を示すと考えられている。米国、EU、豪州のほか多数の国々で登録されており、国内では、1965 年に初回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が設定されており、今回、アスパラガス、バナナ等の残留基準変更に係る要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験及びその他試験［Ⅱ．1～4、14］は、クロロタロニル、代謝/分解物I、代謝物III及び代謝物VIのベンゼン環の炭素を^{14}Cで均一に標識したもの（以下「^{14}C-クロロタロニル」、「^{14}C-代謝/分解物I」、「^{14}C-代謝物III」及び「^{14}C-代謝物VI」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）からクロロタロニルの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラット①

SDラット（単回経口投与群：一群雌雄各4匹、反復経口投与群：一群雄4匹）に、^{14}C-クロロタロニルを5、50若しくは200 mg/kg体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）又は1.5、5、50若しくは160 mg/kg体重の用量で5日間反復経口投与（溶媒：0.75%MC）して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

血中濃度はいずれの投与群においても24時間以内に最高濃度に達した。（参照8、15）

表1　全血中放射能濃度推移（μg/mL）

投与群		単回投与群						反復投与群			
投与量 (mg/kg 体重)		5		50		200		1.5	5	50	160
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄			
採取時間 (hr)[a]	2	0.298	0.630	0.923	1.60	1.29	2.12	0.185	0.519	3.10	13.4
	9	0.261	0.616	4.93	8.19	13.4	11.4	0.090	0.371	4.30	16.1
	24	0.075	0.198	1.16	3.92	6.15	15.4	0.052	0.197	2.40	9.62
	96	0.041	0.076	0.336	0.727	1.27	2.30	0.023	0.081	0.666	1.71
	168	0.018	0.042	0.150	0.460	0.487	1.15	0.013	0.062	0.385	1.43

[a]：反復投与群では最終投与後の時間

② 分布

腎臓中残留放射能濃度推移は表2に示されている。

用量の増加に伴い、腎臓における放射能の最高濃度に達する時間が長くなる傾向がみられた。（参照8、15）

表 2　腎臓中残留放射能濃度推移（μg/g）

投与群		単回投与群						反復投与群			
投与量 (mg/kg 体重)		5		50		200		1.5	5	50	160
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄			
採取時間 (hr)[a]	2	3.52	4.94	17.7[b]	12.5	16.7	16.2	3.12	8.03	31.5	105
	9	2.40	3.48	18.1	21.1	34.1	27.0	2.13	5.38	30.0	71.9
	24	1.81	2.21	14.5	17.2	44.1	34.6[b]	1.35	4.00	25.6	52.3
	96	0.91	1.01	7.18	5.75	16.7	13.4	0.716	1.99	12.2	34.2
	168	0.53	0.61	2.94	3.09	10.1	9.46	0.439	1.30	7.11	26.5

[a]：反復投与群では最終投与後の時間　　[b]：3 匹の平均値、ほかは全て 4 匹の平均値

③　排泄

各投与群における尿中排泄率は表 3 に示されている。

投与放射能の投与後 168 時間における尿中排泄率は、単回投与群で 5.30%TAR～11.5%TAR、反復投与群で 4.36%TAR～6.65%TAR であった。

投与量の増加に伴って、雌雄とも排泄が遅延し、尿中排泄率の減少傾向が認められた。（参照 8、15）

表 3　尿中排泄率（%TAR）

投与群		単回投与群						反復投与群			
投与量 (mg/kg 体重)		5		50		200		1.5	5	50	160
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄			
採取時間 (hr)[a]	0～48	6.45	11.1	5.40	8.25	4.67	4.61				
	0～168	6.65	11.5	5.74	8.78	5.30	5.43	6.65	6.55	4.36	4.96

/：データなし

[a]：反復投与群では最終投与後の時間

（2）ラット②

SD ラット（主群：一群雄 4 匹、追補群：一群雄 2 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 1.5、5、50 又は 160 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間反復経口投与（溶媒：0.75%MC）して、動物体内運命試験が実施された。反復投与期間中の血液採取のため、追補群が設定された。

①　血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表 4 に示されている。

放射能濃度は、1.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群においては、初回投与 6 時間後

及び最終投与 6 時間後で同程度であったが、50 及び 160 mg/kg 体重/日投与群においては、初回投与 6 時間後に比べて最終投与 6 時間後で高かった。（参照 15）

表 4　全血中放射能濃度推移（μg/mL）

採取時間 [a] (hr)		投与量（mg/kg 体重/日）			
		1.5	5	50	160
追補群	6	0.071	0.229	1.51	1.90
	24	0.019	0.064	1.09	11.1
	54	0.074	0.280	2.15	7.57
	72	0.033	0.110	1.03	5.83
	102 (6)	0.090	0.288	2.88	10.3
	120 (24)	0.041	0.141	1.34	7.92
主群	98 (2)	0.185	0.519	3.10	14.3
	105 (9)	0.090	0.371	4.30	16.1
	120 (24)	0.052	0.197	2.40	9.62
	192 (96)	0.023	0.081	0.666	1.71
	264 (168)	0.013	0.062	0.385	1.43

[a]：括弧内の数値は最終投与後の時間を表す。

②　分布

腎臓中放射能濃度推移は表 5 に示されている。

投与量の増加に伴い、腎臓における放射能の滞留時間が長くなる傾向が認められた。（参照 15）

表 5　腎臓中放射能濃度推移（μg/g）

採取時間 (hr)[a]	投与量（mg/kg 体重/日）			
	1.5	5	50	160
2	3.12	8.03	31.1	105
9	2.13	5.38	30.0	71.9
24	1.35	4.00	25.6	52.3
96	0.72	1.99	12.2	34.2
168	0.44	1.30	7.11	26.5

[a]：最終投与後の時間

③　排泄

各投与群における投与期間中の尿中放射能排泄量は表 6 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 24 時間の尿中放射能は、投与回数によらず概ね一定であった。（参照 15）

表 6　尿中放射能排泄量（μg 当量）

採取時間	投与量（mg/kg 体重/日）			
(hr)	1.5	5	50	160
0～24	33.0	106	784	1,800
24～48	35.8	117	825	2,750
48～72	34.5	111	904	2,610
72～96	35.4	113	857	2,240
96～120[a]	30.6	108	829	2,320
平均	34.1	111	841	2,500[b]

注）20 匹の平均値　[a]：12 匹の平均値、[b]：24～120 時間の平均値

（3）ラット③

SD ラット（一群雄 4～5 匹）に、^{14}C-クロロタロニル（粒径 5 μm 未満又は 6～10 μm、溶媒：0.75%MC）を 5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

各投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

5 mg/kg 体重投与群において、検体の粒径の小さい投与群で AUC が高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。（参照 8、15）

表 7　血漿中薬物動態学的パラメータ

粒径(μm)	< 5						6～10	
投与量(mg/kg 体重)	5		50		200		5	
試料群(匹)	1(4)	2(5)	1(5)	2(5)	1(5)	2(5)	1(4)	2(4)
T_{max}(hr)	6.5	5.8	8.8	9.0	15.6	16.2	5.0	5.5
$T_{1/2}$(hr)	6.00		7.34		−	−	8.92	
AUC_{∞}(hr・μg/mL)	9.86	9.22	85.6	103	137	162	4.43	6.36

−：算出されず

（4）ラット④

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 3～6 匹）に、^{14}C-クロロタロニル（粒径：3.6～5.0 μm、溶媒：0.75%MC）を 1.5、5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収

a. 血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表 8 に示されている。

血中放射能濃度はいずれの投与群においても投与 24 時間以内に最高濃度に達したが、高用量ほど T_{max} は遅くなる傾向が認められた。（参照 8、15）

表 8　全血中放射能濃度推移（μg/mL）

採取時間 (hr)		2	4	5	6	8	10	12	16	24	48
投与量 (mg/kg 体重)	1.5	0.082	0.079	0.065	0.071	0.057				0.028	0.017
	5	0.227	0.264		0.190	0.168	0.150			0.050	0.034
	50	0.827	1.60		3.18	2.73	3.08			1.50	0.553
	200				1.01	3.38	1.24	4.25	1.77	5.19	2.67

注）3 匹の平均値、ただし投与 48 時間後において 1.5～50 mg/kg 体重投与群は 6 匹、200 mg/kg 体重投与群は 4 匹の平均値
/ : データなし

b. 吸収率

排出試験[1. (4)③]による投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス[1]中残留放射能の合計から、吸収率は 50 mg/kg 体重以下投与群では 25.6%～32.0%、200 mg/kg 体重投与群では 15.7%と算出された。（参照 8、15）

② 分布

腎臓中放射能濃度推移は表 9 に示されている。

胆管カニュレーション処置は腎臓中放射能濃度に影響しないものと考えられた。（参照 8、15）

表 9　腎臓中放射能濃度推移（μg/g）

採取時間 (hr)	投与量（mg/kg 体重）			
	1.5	5	50	200
24[a]		1.81	14.5	44.1
48[b]	0.60	1.40	12.6	37.9
96[a]		0.91	7.18	16.7
168[a]		0.53	2.94	10.1

/ : データなし
[a] : 非カニュレーションの 4 匹の平均値［1. (5)］より引用。
[b] : カニュレーションの 6 匹の平均値、ただし 200 mg/kg 体重投与群では 4 匹の平均値

③ 排泄

各投与群における投与後 48 時間の排泄率は表 10 に示されている。

50 mg/kg 体重以下投与群では投与放射能は主に糞中（53.0%TAR～71.3%TAR）に排泄され、次いで胆汁中（16.3%TAR～22.5%TAR）に排泄された。200 mg/kg 体重投与群では糞及び胆汁中排泄率が低下し、胃腸管中の放射能の増加が認められた。

1 コンパートメントモデルを用いて、定常状態におけるクロロタロニルの吸収速

[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。）。

度が検討された結果、200 mg/kg 体重投与群の吸収速度は 50 mg/kg 体重投与群に比べて 2 倍であった。（参照 8、15）

表 10　投与後 48 時間の排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）	胆汁	尿 a	糞	胃腸管	カーカス b
1.5	22.5	8.04	53.0	5.53	1.44
5	16.4	8.17	71.3	1.93	1.06
50	16.3	7.62	59.0	2.90	2.01
200	7.80	4.73	33.1	29.2	3.13

注）6 匹の平均値、ただし 200 mg/kg 体重投与群については 5 匹の平均値
a：ケージ洗浄液を含む。　　b：別に測定された腎臓を含む。

（5）ラット⑤

SD ラット（一群雄 4 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 5、50 又は 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）して、動物体内運命試験が実施された。

①　分布

腎臓、肝臓及び血液を採取して、分布試験が実施され、結果は表 11 に示されている。

投与放射能は、肝臓、全血に比べ、腎臓に長期間残留する傾向が認められた。（参照 15）

表 11　腎臓、肝臓及び全血中放射能の分布（%TAR）

試料		腎 臓			肝 臓			全 血		
投与量（mg/kg 体重）		5	50	200	5	50	200	5	50	200
採取時間（hr）	2	0.545 (3.52)	0.304 (21.0)	0.058 (16.7)	0.717 (1.18)	0.188 (3.20)	0.043 (2.90)	0.392 (0.298)	0.118 (0.923)	0.0388 (1.29)
	9	0.368 (2.40)	0.268 (18.1)	0.119 (34.1)	0.536 (0.681)	0.366 (5.10)	0.166 (10.4)	0.341 (0.261)	0.615 (4.93)	0.387 (13.4)
	24	0.261 (1.81)	0.212 (14.5)	0.154 (44.1)	0.109 (0.156)	0.162 (2.45)	0.148 (8.58)	0.099 (0.075)	0.146 (1.16)	0.185 (6.15)
	96	0.137 (0.909)	0.102 (7.18)	0.062 (16.7)	0.038 (0.045)	0.029 (0.341)	0.021 (1.05)	0.0543 (0.0411)	0.0425 (0.336)	0.0364 (1.27)
	168	0.082 (0.529)	0.050 (2.94)	0.037 (10.1)	0.015 (0.016)	0.011 (0.109)	0.008 (0.379)	0.0228 (0.0176)	0.0169 (0.150)	0.0146 (0.487)

（　）内は放射能濃度（μg/g）

②　排泄

尿及び糞中の排泄率は表 12 に示されている。

投与放射能は、投与後 168 時間において尿及び糞中に 88.4%～89.8%排泄され、5 及び 50 mg/kg 体重投与群では投与後 48 時間、200 mg/kg 体重投与群では投与後 72 時間において約 70%TAR 以上が排泄された。いずれの投与群においても糞中に 80%TAR 以上が排泄された。（参照 15）

表 12　尿及び糞中の排泄率（%TAR）

試料		尿			糞		
投与量 (mg/kg 体重)		5	50	200	5	50	200
採取時間 (hr)	24	6.56	5.18	2.66	45.8	19.7	11.8
	48	6.57	5.52	5.56	72.5	67.8	52.6
	72	6.67	5.67	5.95	80.6	81.1	73.8
	96	6.76	5.77	6.08	82.8	85.3	77.8
	168	6.65	5.74	5.30	83.1	82.7	83.3

注）数値は累積値

（6）ラット⑥

SD ラット（一群雌 4 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）して、動物体内運命試験が実施された。

①　分布

腎臓、肝臓及び全血を採取して、分布試験が実施され、結果は表 13 に示されている。

投与放射能は、肝臓及び全血に比べ、腎臓に長期間残留する傾向が認められた。（参照 15）

表 13　腎臓、肝臓及び全血中放射能分布（%TAR）

試料		腎 臓			肝 臓			全 血		
投与量 (mg/kg 体重)		5	50	200	5	50	200	5	50	200
採取時間 (hr)	2	0.711 (4.94)	0.153 (12.5)	0.0543 (16.2)	0.693 (1.17)	0.104 (2.15)	0.0375 (2.31)	0.737 (0.630)	0.192 (1.60)	0.0638 (2.12)
	9	0.461 (3.48)	0.262 (21.1)	0.084 (27.0)	0.527 (0.935)	0.317 (5.54)	0.106 (7.29)	0.736 (0.616)	0.975 (8.19)	0.335 (11.4)
	24	0.305 (2.21)	0.226 (17.2)	0.141 (44.9)	0.141 (0.211)	0.191 (3.36)	0.123 (9.25)	0.237 (0.198)	0.459 (3.92)	0.453 (15.4)
	96	0.129 (1.01)	0.0805 (5.75)	0.0509 (13.4)	0.0217 (0.0319)	0.0188 (0.265)	0.0168 (0.904)	0.0908 (0.0763)	0.0861 (0.727)	0.0684 (2.30)
	168	0.0778 (0.607)	0.0414 (3.09)	0.0303 (9.46)	0.0110 (0.0154)	0.0103 (0.112)	0.0067 (0.362)	0.0559 (0.0421)	0.0542 (0.460)	0.0344 (1.15)

（　）内は放射能濃度（μg/g）

② 排泄

尿及び糞中の排泄率は表 14 に示されている。

投与放射能は、投与後 168 時間に尿及び糞中に 93.9%～97.0%排泄され、投与後 72 時間に約 90%TAR 以上が排泄された。いずれの投与群においても糞中に 80%TAR 以上が排泄された。（参照 15）

表 14　尿及び糞中の排泄率（%TAR）

試料		尿			糞		
投与量（mg/kg 体重）		5	50	200	5	50	200
採取時間(hr)	0～24	10.6	6.99	3.10	60.2	31.6	37.3
	24～48	0.51	1.26	1.52	18.8	41.7	24.3
	48～72	0.15	0.29	0.56	0.97	11.4	23.2
	72～96	0.08	0.10	0.16	2.03	1.89	5.74
	96～120	0.07	0.06	0.05	0.25	0.33	0.87
	120～144	0.04	0.04	0.03	0.09	0.11	0.14
	144～168	0.05	0.04	0.03	0.07	0.08	0.10
	0～168	11.5	8.78	5.45	82.4	87.1	91.7

（7）ラット⑦

SD ラット（一群雄 5 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：水）して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

いずれの投与群においても放射能は投与 2 時間後に胃又は小腸に最も多く分布した。投与 9 時間後では胃又は大腸の放射能濃度が高く、投与 24 時間後でも同様であった。消化管以外では肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び血液に 1%TAR 以下の放射能が認められた。全ての投与群において血液中の放射能濃度は肝臓及び腎臓より低かった。（参照 15）

表 15　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 （mg/kg 体重）	2 時間後	9 時間後	24 時間後
5	胃(52.2)、小腸(26.4)、腎臓(2.14)、大腸(1.69)、肝臓(0.73)、肺(0.18)、心臓(0.12)、筋肉(0.03)、血液[a](0.03)	胃(13.0)、大腸(8.53)、小腸(2.29)、腎臓(1.09)、肝臓(0.59)、肺(0.20)、心臓(0.19)、血液[a](0.03)	胃(13.0)、大腸(4.38)、小腸(0.66)、腎臓(0.59)、肺(0.24)、肝臓(0.18)、心臓(0.09)、血液[a](0.005)
50	小腸(436)、胃(371)、大腸(12.8)、腎臓(9.99)、肝臓(2.26)、筋肉(1.26)、肺(1.16)、心臓(0.68)、血液[a](0.07)	大腸(228)、胃(43.2)、小腸(24.4)、腎臓(15.7)、肝臓(9.34)、肺(3.64)、心臓(2.69)、血液[a](1.37)	大腸(255)、胃(29.4)、小腸(13.0)、腎臓(8.48)、肝臓(5.46)、肺(1.28)、心臓(0.88)、脂肪(0.39)、血液[a](0.36)
200	小腸(2,590)、胃(749)、大腸(59.6)、腎臓(22.5)、肺(5.13)、肝臓(4.57)、心臓(2.11)、筋肉(1.05)、血液[a](0.09)	大腸(2,450)、胃(130)、小腸(92.3)、腎臓(59.7)、肝臓(30.2)、肺(29.2)、心臓(11.7)、血液[a](6.71)	大腸(2,160)、胃(114)、小腸(94.9)、腎臓(56.3)、肝臓(28.3)、肺(23.4)、心臓(9.68)、血液[a](6.30)

注）小腸、胃及び大腸は内容物を含まず。
[a]：血液についてはμg/mL

②　代謝

投与後 24 時間の各投与群の糞及び 200 mg/kg 体重投与群の大腸内容物について、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞及び大腸内容物中の代謝物は表 16 に示されている。

代謝物 I のほかに 5 つのピークの存在が確認されたが同定されなかった。（参照 15）

表 16　糞及び大腸内容物中の代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	試料	クロロタロニル	代謝物 I
5	糞	5.7	2.0
50		73.5	1.3
200		58.0	4.2
200	大腸内容物	67.4	4.3

（8）ラット⑧

SD ラット（一群雄 5 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 5 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：水）して、動物体内運命試験が実施された。

①　代謝

投与後 60 時間の尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 17 に示されている。（参照 15）

表 17　尿及び糞中の代謝物（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	試料	クロロタロニル	代謝物 I	代謝物 III
5	尿	0.08	0.58	4.48
	糞	1.61	6.18	2.55
200	尿	0.05	0.29	3.53
	糞	27.9	4.53	1.41

②　排泄

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 15）

表 18　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	尿	糞	合計
5	8.55	77.3	85.9
200[a]	4.74	62.2	66.9

[a]：4 匹の平均値

（9）ラット⑨

SD ラット（一群雄 5～8 匹、対照群：3 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）し、投与 17、24 及び 48 時間後に尿を採取して、尿中代謝物同定試験が実施された。

酢酸エチル抽出によって尿中放射能の 15.4%TRR が抽出され、酢酸エチル抽出物中に代謝物 VIII（トリメチルチオモノクロロ体及びジメチルチオジクロロ体が 1：1）が同定された。酸性酢酸エチルによって、更に 55%TRR が抽出され、少量の代謝物 VIII が認められた。

尿中に代謝物 VII（チオール体）が認められたことから、代謝物 VI（グルタチオン抱合体）が生成していると考えられた。（参照 15）

（１０）ラット⑩

Fischer ラット（雄 12 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、排泄及び尿中代謝物同定試験が実施された。

投与放射能は、主に投与 6 から 24 時間後に尿及び糞中へ排泄された。投与後 48 時間における糞中排泄率は 93%TAR、尿中排泄率は 2.5%TAR であった。

尿中では 8 種の代謝物が同定された。クロロタロニルはグルタチオン抱合を受けた後、メルカプツール酸経路及びシステイン抱合体β-リアーゼ経路によって、

N-アセチルシステイン、システイニルグリシン及び *S*-メチル誘導体が生成されると考えられた。（参照 8）

（１１）ラット⑪

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 4 匹、雌 2 匹）に、^{14}C-クロロタロニル（平均粒径 3.8 μm、溶媒：0.75%MC）を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。雄 8 匹中 4 匹、雌 4 匹中 2 匹には、カニューレを十二指腸に到達するよう胆管中に挿入し、タウロコール酸ナトリウム（50 mg/mL、0.5 mL/hr）を灌流注入した。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血液中放射能濃度の変化は表 19 に示されている。

血液中放射能濃度は、雌雄及びタウロコール酸の有無にかかわらず、投与 6 時間後で最大であった。（参照 8、15）

表 19　血液中放射能濃度の変化（ng/mL）

性別		雄		雌	
タウロコール酸		無	有	無	有
採取時間 (hr)	6	204	185	269	236
	24	74	72	102	86
	48	62	46	56	55

b. 吸収率

排泄試験［1. (11)②］で得られた投与後 48 時間における胆汁、尿（ケージ洗浄液を含む）及びカーカスの排泄率の合計から、クロロタロニルの吸収率は 28.0%～31.4%と算出された。（参照 8、15）

② 排泄

投与後 48 時間の排泄率は表 20 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 8、15）

表 20　投与後 48 時間の排泄率（%TAR）

試料	雄		雌	
タウロコール酸	無	有	無	有
胆汁	20.0	22.1	15.4	17.9
尿[a]	7.71	7.92	11.6	12.3
カーカス	3.73	1.88	1.03	0.89
糞	31.4	53.1	61.6	60.6
胃腸管	10.2	6.07	2.40	3.27

[a]：ケージ洗浄液を含む。

投与 48 時間後までの胆汁中放射能濃度の変化は表 21 に示されている。
タウロコール酸注入はクロロタロニルの体内動態に影響を及ぼさなかった。

表 21　胆汁中放射能濃度（μg/mL）

性別		雄		雌	
タウロコール酸		無	有	無	有
採取時間 (hr)	0～1	43.1	40.4	29.8	50.3
	1～2	64.9	52.0	32.4	42.1
	2～3	47.4	36.4	26.1	37.7
	3～4	32.0	21.2	29.8	27.2
	4～5	25.2	15.0	21.2	16.0
	5～6	18.4	10.8	16.3	11.3
	11～12	5.4	5.1	7.5	6.1
	23～24	3.7	1.8	1.2	1.5
	35～36	1.6	0.6	0.3	0.2
	47～48	1.5	0.3	0.1	0.1

（１２）ラット⑫

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 8 匹、雌 4 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（平均粒径：3.8 μm、溶媒：0.75%MC）して、胆汁中代謝物同定試験が実施された。雄 8 匹中 4 匹、雌 4 匹中 2 匹には、カニューレを十二指腸に到達するよう胆管中に挿入し、タウロコール酸ナトリウム（25 mg/mL、0.5 mL/hr）を灌流注入した。

胆汁中の主要代謝物は代謝物 VI（ジ及びトリグルタチオン抱合体）であった。（参照 15）

（１３）ラット⑬

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 5～6 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 0.5、5、10、50、100 又は 200 mg/kg 体重で十二指腸内投与（溶媒：コーン

油）し、胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中排泄率は表 22 に示されている。（参照 15）

表 22　胆汁中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	0.5	5	10	50	100	200
胆汁	27.8	20.7	16.8	16.4	7.78	6.00

（１４）ラット⑭

SD ラット（一群雄 6 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 0.5、5 又は 50 mg/kg 体重で十二指腸内投与［溶媒：コーン油又は 0.25%MC（6%トルエンを含む）］し、胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中排泄率は表 23 に示されている。

5 mg/kg 体重投与群において、投与溶媒に MC を用いた場合の胆汁中排泄率はコーン油使用時の 1/5 程度であった。（参照 15）

表 23　胆汁中排泄率（%TAR）

投与媒体		コーン油			MC
投与量(mg/kg 体重)		0.5	5	50	5
時間 (hr)	0～6	23.4	16.3	3.63	3.37
	0～9	27.9	23.2	5.55	4.53
	0～24	35.8	31.2	10.6	6.94

（１５）ラット⑮

胆管カニューレを挿入した SD ラット（供給側、雄 8 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 4.84～5.08 mg/kg で十二指腸内投与（溶媒：0.25%MC）し、胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中放射能が測定された。また、供給側ラットから採取した胆汁を、胆管カニューレを挿入したラット（受容側、雄 8 匹）の十二指腸内に投与し、受容側ラットの胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

供給側及び受容側ラットにおける胆汁中排泄率は表 24 に示されている。（参照 8、15）

表 24　供給側及び受容側ラットにおける胆汁中排泄率（%TAR）

時間(hr)	供給側ラット	受容側ラット
0～6	2.59 (0.64～6.78)	10.2 (7.66～14.2)
0～9	/	12.5 (9.90～17.6)
0～24	5.19 (1.00～14.7)	18.6 (14.8～24.7)

注）数値は平均値、括弧内は実測値の幅

/ : データなし

（１６）ラット⑯＜参考資料[2]＞

アルビノラット（系統不明、一群雌雄各 3 匹）に非標識クロロタロニルを 0.5%含む混餌飼料を 96 時間給餌した後、^{14}C-クロロタロニルを平均 7.83 mg/kg 体重（3.17～14.0 mg/kg 体重）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与 264 時間後の臓器及び組織中残留放射能は表 25 に示されている。

臓器全体の残留放射能は腎臓で最も多く、0.0132%TAR であった。（参照 15）

表 25　投与 264 時間後の臓器及び組織中残留放射能（%TAR/g 組織）

投与量（mg/kg 体重）	264 時間後
7.83	眼（0.0232）、脾臓(0.0160)、腎臓（0.0081）、甲状腺（0.0025）、肺（0.0022）、筋肉（0.0013）、カーカス(0.0013)、肝臓(0.0011)、脂肪(0.0011)、血液（0.0009）

注）雌雄 6 匹の平均値

② 排泄

投与後 264 時間の尿、糞及び呼気中の排泄率は表 26 に示されている。

投与放射能の大部分は糞中に排泄された。ほかに胃腸に 0.05%TAR、カーカスに 0.44%TAR 認められた。（参照 15）

表 26　尿、糞及び呼気中の排泄率（TAR%）

採取時間（hr）	尿	糞	呼気
0～12			0.19
0～24	2.99	39.5	0.32
0～48	3.74	60.2	ND
0～96	4.59	74.7	
0～168	4.90	86.9	
0～264	5.14	88.5	

/：採取せず　ND：検出せず

（１７）ラット⑰＜参考資料[3]＞

SD ラット（雄 1 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 5 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.5%MC）して、血中濃度変化が検討された。血中濃度は、投与 4～5 時間後でピークに達し、最大 0.69%TAR となったが、その後急速に減少し、投与 33.5 時間後では 0.08%TAR となった。血液中の放射能は血漿中に約 70%認められ、残

[2] 結果の雌雄の区別が不明のため参考資料とした。
[3] 本試験は各分析時点の動物数が 1 匹であることから参考資料とした。

りは赤血球中に認められた。（参照 15）

（１８）ラット（代謝物 I）

SD ラット（一群雄 4 匹）に、^{14}C-代謝物 I を 4.3 又は 62.4 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：ポリエチレングリコール 400）して、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は投与 96 時間後（試験終了時）まで 24 時間間隔で、組織は試験終了時に採取された。

投与 96 時間後における組織中放射能分布は表 27 に示されている。

尿及び組織中放射能の合計から、代謝物 I の吸収率は少なくとも 26%～30%と推定された。4.3 及び 62.4 mg/kg 体重投与群において糞中排泄率は 74%TAR 及び 65%TAR、尿中排泄率は 7.5%TAR 及び 9.7%TAR であり、投与放射能は主に糞中に排泄された。組織中残留放射能濃度は肝臓で最も高かった。（参照 8）

表 27　投与 96 時間後における組織中放射能分布（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	血液	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4.3	6.9	7.9	3.1	2.1	0.73
62.4	5.0	4.7	3.6	1.2	0.37

（１９）ラット（代謝物Ⅲ）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、^{14}C-代謝物 III を 10 又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）して、動物体内運命試験が実施された。呼気は投与 24 時間後まで、尿及び糞は投与 7 日後まで経時的に採取され、組織は投与 7 日後にと殺して採取された。

10 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後まで、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 96 時間後までに 90%TAR が排泄された。いずれの投与群においても、投与放射能は主に糞中に排泄され（68%TAR～77%TAR）、尿中には 16%TAR～27%TAR 排泄された。呼気中への排泄は 0.02%TAR 未満であり、投与 7 日後における組織及びカーカス中残留放射能は 0.3%TAR 未満であった。残留放射能は肝臓で最も高かった（0.02%TAR～0.05%TAR）。（参照 10）

（２０）ラット（経皮投与①）

SD ラット（雄 3 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 5 mg/kg 体重の用量で最長 120 時間経皮投与（溶媒：アセトン）し、継時的に試料を採取して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収率

尿、糞及びカーカス中放射能の合計値[1. (20)③]から、1 日当たりの吸収量はほぼ一定で、73.2 μg/日（6.3%TAR）と算出された。投与開始後 120 時間における

クロロタロニルの吸収率は 27.7%と算出され、吸収速度は 5 mg/kg 体重で経口投与された SD ラットと比較して約 1/4 であった。（参照 15）

② 分布

皮膚、血液、肝臓及び腎臓中残留放射能推移は表 28 に示されている。

暴露時間の延長に伴い、皮膚表面の放射能は減少し、皮膚内に結合する放射能は増加した。皮膚に浸透して遊離した状態の放射能は一定であった。血液、肝臓及び腎臓中放射能は投与開始 72 時間後までに定常状態となった。（参照 15）

表 28　経皮投与後の皮膚、血液、肝臓及び腎臓中放射能推移（%TAR）

暴露時間	皮膚				血液	肝臓	腎臓
(hr)	表面	浸透遊離	浸透結合	合計		(μg/g)	(μg/g)
2	69.2	2.71	4.05	76.0	0.01	0.023	0.12
4	76.1	2.25	3.19	81.5	0.01	0.013	0.10
8	48.7	3.31	5.89	57.9	0.04	0.036	0.24
12	62.9	2.44	3.61	69.0	0.03	0.039	0.22
24	60.3	2.01	8.37	70.7	0.08	0.038	0.55
48	52.4	3.02	10.5	65.9	0.11	0.048	0.55
72	35.6	2.19	11.3	49.1	0.18	0.077	0.61
96[a]	41.1	2.18	18.3	61.6	0.10	0.054	0.77
120[a]	19.6	2.42	22.5	44.5	0.18	0.058	0.72

[a]：2 匹の平均値

③ 排泄

各暴露時間における尿、糞及び組織中放射能は表 29 に示されている。（参照 15）

表 29　尿、糞及び組織中放射能（%TAR）

暴露時間（hr）	尿 b	糞 c	組織 d
2	0.09	0.16	1.14
4	0.12	0.14	1.08
8	0.33	0.84	4.74
12	0.44	1.00	7.50
24	1.97	4.33	1.56
48	2.98	7.39	2.25
72	3.86	13.5	3.90
96a	4.28	12.7	1.68
120a	6.04	18.0	3.64

a：2 匹の平均値
b：ケージ洗浄液を含む。
c：腸内容物を含む。
d：カーカス、肝臓、腎臓、腸及び血液の合計

（２１）ラット（経皮投与②）

SD ラット（一群雄 5 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 4.64 mg/kg 体重の用量で経皮投与（溶媒：アセトン）し、投与 24 及び 48 時間後に尿を採取して、尿中代謝物同定試験が実施された。

投与放射能は投与 0～24 時間後に 1.53%TAR が、24～48 時間後に 1.58%TAR が尿に排泄された。尿中の代謝物として、VII（チオール体）が最大 0.07%TAR 検出され、VII_a（モノ）、VII_b（ジ）及び VII_c（トリ）の 3 種が認められたが、主要代謝物は VII_c であった。（参照 15）

（２２）マウス

ICR マウス（一群雄 4 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 1.5、15 又は 105 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.5%MC）して、動物体内運命試験が実施された。

①　吸収率

排泄試験[1.(22)③]で得られた尿、ケージ洗浄液、小腸、大腸及びカーカス中放射能の合計から、単回投与後 24 時間の吸収率は、1.5 mg/kg 体重投与群では 8.07%、15 mg/kg 体重投与群では 9.83%、105 mg/kg 体重投与群では 19.2%と算出された。（参照 8、15）

②　分布

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 30 に示されている。

残留放射能濃度は胃において最も高く、消化管以外では腎臓に高く認められた。（参照 8、15）

表 30　主要臓器及び組織中の残留放射能濃度（μg/g）

投与量	24 時間後	168 時間後
1.5 mg/kg 体重	胃(5.2)、肺(0.43)、大腸(0.34)、心臓(0.23)、小腸(0.15)、腎臓(0.084)、筋肉(0.033)、肝臓(0.032)、脂肪(0.013)、血液(0.004)	胃(0.078)、脂肪(0.040)、大腸(0.035)、腎臓(0.035)、肺(0.029)、心臓(0.022)、筋肉(0.022)、小腸(0.020)、肝臓(0.015)、血液(0.0006)
15 mg/kg 体重	胃(65)、大腸(7.8)、小腸(3.2)、腎臓(1.5)、肝臓(0.39)、肺(0.30)、心臓(0.16)、血液(0.078)	大腸(0.20)、腎臓(0.18)、胃(0.14)、肺(0.12)、小腸(0.099)、肝臓(0.073)、筋肉(0.052)、脂肪(0.018)、心臓(0.016)、血液(0.0006)
105 mg/kg 体重	胃(811)、大腸(45)、小腸(43)、腎臓(9.5)、肝臓(4.7)、肺(2.6)、心臓(2.1)、脂肪(1.6)、筋肉(1.1)、血液(0.62)	胃(36)、大腸(1.6)、肺(1.3)、肝臓(1.2)、腎臓(1.2)、小腸(0.59)、筋肉(0.30)、心臓(0.25)、血液(0.11)

注）血液については、μg/mL

③　排泄

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留放射能は表 31 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 8、15）

表 31　尿及び糞中排泄率並びに組織中残留放射能（%TAR）

投与量	採取時間(hr)	尿	糞	ケージ洗浄液	胃内容物	小腸 [a]	大腸 [a]	カーカス
1.5 mg/kg 体重	24	5.4	87.2	0.63	0.03	0.044	0.76	1.24
	168	14.4	83.5	0.16	0.077	0.004	0.012	0.40
15 mg/kg 体重	24	6.9	73.3	0.88	0.024	0.081	0.76	1.21
	168	10.6	64.7	3.1	0.003	0.005	0.005	0.08
105 mg/kg 体重	24	4.3	47.1	10.3	8.9	0.60	1.7	2.27
	168	9.7	57.3	8.3	0.007	0.010	0.044	0.14

[a]：内容物を含まない。

（２３）イヌ①

ビーグル犬（雄 2 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 49.9 mg/kg 体重の用量で単回カプセル経口投与して、尿及び糞中排泄率並びに尿中代謝物について検討された。

投与放射能はその大部分が速やかに糞中に排泄され、投与後 24 時間で 95.9%TAR、投与後 12 日で 99.6%TAR が排泄された。尿中には投与後 24 時間で 0.13%TAR、投与後 10 日で 0.48%TAR（ケージ洗浄液含む）が排泄された。

尿中に代謝物 VII_a、VII_b 及び VII_c はいずれも検出されなかった。（参照 15）

（２４）イヌ②

尿カテーテルを挿入したビーグル犬（雄 3 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 50.9 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）して、尿及び糞中排泄率並びに尿中代謝物について検討された。

投与放射能はその大部分が速やかに糞中に排泄され、投与後 24 時間で 79.4%TAR、投与後 3 日で 82.7%TAR が排泄された。尿中には投与後 24 時間で 0.89%TAR、投与後 8 日で 0.96%TAR が排泄された。尿中から代謝物 VII は検出されなかった。

本試験及び前項[1. (23)]の結果の比較から、イヌではラットに比べクロロタロニルの吸収率が低く、またグルタチオン抱合体を経由した代謝物 VII への変換は起こらないことが考えられた。（参照 15）

（２５）イヌ③

ビーグル犬（雄 3 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）し、投与 72 時間後まで経時的に尿及び糞を採取して、動物体内運命試験が実施された。

尿中排泄率は 0.2%TAR～2.4%TAR、糞中排泄率は 94%TAR であった。モノメチルチオ又はジメチルチオ類似体のいずれも検出されなかった。尿試料の 1 つで、トリメチルチオ類似体（0.00012%TAR）が検出された。（参照 8）

（２６）イヌ④（胆汁採取）

胆管カニューレを挿入したビーグル犬（雄 4 匹）に、^{14}C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）し、投与 48 時間後まで経時的に尿、糞、胆汁及びケージ洗液を採取し、と殺後、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血液を採取して、動物体内運命試験が実施された。

2 例で嘔吐がみられた[4]。糞及び尿中排泄率は約 81%TAR 及び 1.4%TAR であり、胆汁中排泄率は 5.1%TAR で、投与 10～14 時間後に最大となった。肝臓及び腎臓中の残留放射能は 0.1%TAR 未満であった。投与 48 時間後における血液、筋肉及び脂肪中残留放射能はそれぞれ 0.06%TAR～0.4%TAR、0.08%TAR～1.35%TAR 及び 0.01%TAR～0.20%TAR であった。

胆汁及び尿中には多くの極性化合物（未同定）が含まれており、これらはクロ

[4] 試験結果は、嘔吐による損失分（7.7%TAR～9.0%TAR）で補正された。

ロタロニルとグルタチオンの反応に由来するものと考えられた。（参照 8）

（２７）サル

アカゲザル（雄 4 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）して、尿及び糞中排泄率並びに尿中の代謝物について検討された。

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 48 時間で 53.4%TAR～91.5%TAR、投与後 96 時間で 64.9%TAR～91.6%TAR が排泄された。尿中には投与後 48 時間で 1.70%TAR～3.89%TAR、投与後 96 時間で 1.75%TAR～4.13%TAR が排泄された。尿中からは代謝物 VII のうち、VII_b が最大 0.00087%TAR、VII_c が最大 0.0103%TAR 認められた。

酢酸エチルによる尿中放射能の抽出率は 49%TRR であり、**ラット⑨**［1.（9）］における抽出率（約 70%TRR）と差があることから、サルとラットの代謝物に相違があると考えられた。（参照 15）

（２８）ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、一群 2 頭）に、^{14}C-クロロタロニルを 6 又は 60 mg/日で 8 日間連続混餌投与し、尿、糞及び乳汁を経時的に採取し、最終投与 8～10 時間後にと殺し、血液、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、動物体内運命試験が実施された。（参照 7、9、16）

①　吸収

尿への排泄、乳汁への移行及び組織中の残留から算定した吸収率は、6 及び 60 mg/日投与群でそれぞれ 7.4%以上及び 7.7%以上であった。

②　分布

最終投与 8～10 時間後の、臓器、組織等における残留放射能は表 32 に示されている。

組織内における残留放射能濃度は腎臓で最も高く、肝臓がこれに次ぎ、乳汁及び筋肉への残留は少なかった。

表 32　臓器、組織等における残留放射能

投与量		6 mg/日		60 mg/日	
		μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
採取試料	血液	0.04	0.2	0.5	0.2
	筋肉	0.004	0.1	0.03	0.08
	脂肪	0.004-0.005	0.063-0.10	0.030-0.038	0.048-0.062
	肝臓	0.08	0.18	0.71	0.16
	腎臓	0.22	0.09	2.2	0.07
	乳汁 [a]	0.009	0.17	0.096	0.25

[a]：投与期間中の平均値

③ 代謝

各試料の抽出・分画操作が実施されたが、6 mg/日投与群では試料中残留放射能は少量であったため、代謝物の同定及び特徴付けは 60 mg/日投与群の乳汁、肝臓及び腎臓についてのみ実施された。

乳汁、肝臓及び腎臓中放射能の分画並びに主要代謝物は表 33 に示されている。

未変化のクロロタロニルは検出されなかった。主要代謝物として I が同定され、代謝物 VI（モノ及びジグルタチオン抱合体）及びタンパク結合性残渣の存在が示唆された。

表 33　乳汁、肝臓及び腎臓中放射能の分画と主要代謝物

投与量		6 mg/日 μg/g (%TRR)			60 mg/日 μg/g (%TRR)		
試料		乳汁	肝臓	腎臓	乳汁	肝臓	腎臓
^{14}C 総量		0.005-0.015	0.08	0.2-0.24	0.03-0.19	0.7	2.1-2.3
非抽出性		0.002-0.006 (36-56)	0.03 (31-36)	0.09-0.1 (43-44)	0.01-0.07 (28-48)	0.2-0.3 (30-44)	0.7-0.8 (35-38)
ACN 画分	代謝物 I	0.001-0.007 (8-45)	0.004*	0.07*	<0.01-0.05 (<9-58)	0.03-0.04 (3-6)	0.05-0.07 (2.4-3.2)
	その他	0.0001-0.002 (0-30)	0.01*	0.01*	<0.001-0.04 (0-23)	0.1	0.09-0.12 (4.2-5.9)
ヘキサン画分		0.001-0.002 (8-16)	0.004	0.001-0.01 (0.6-4.4)	0.003-0.05 (7-28)	0.03	0.06-0.1 (2.8-4)
水溶性画分			0.02 (21-31)	0.04-0.06 (19-25)		0.2 (25-28)	0.6-1.1 (29-48)
タンパク結合性 ^{14}C				0.04*			0.36 (17)
抱合体総量			0.02*	0.04*		0.02 (0.2)	0.34-0.36 (15-17)
	代謝物 VI			0.01*			0.1-0.15

/ 及び括弧内の数値がないもの：データなし
ACN：アセトニトリル
*：6 mg/日投与群については、60 mg/日投与群の結果からの外挿により算出した。

④ 排泄

最終投与後 8～10 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ、6 mg/kg/日投与群で 6.6%TAR 及び 61%TAR、60 mg/kg/日投与群で 6.9%TAR 及び 63%TAR であり、主に糞中に排泄された。本試験では、浄化期間が設けられていないため、未回収の放射能（30%TAR 以上）は腸管内にとどまっていたものと考えられた。

（２９）ヤギ（代謝物 I）

泌乳期ヤギ（品種不明、一群 2 頭）に、^{14}C-代謝物 I を 0.4 又は 4 mg/日（0.2 及び 2.0 mg/kg 飼料相当）で 9 日間カプセル経口投与し、尿、糞及び乳汁を経時的に採取し、最終投与後 8 時間以内にと殺し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、動物体内運命試験が実施された。

主要臓器・組織並びに乳汁、尿及び糞における残留放射能は表 34 に示されている。

各試料中放射能の 90%以上が有機溶媒中に抽出され、その 90%以上が未変化の代謝物 I と同定された。尿中において HPLC 保持時間による仮同定によって、代謝物 III 及び V が検出されたが、ごく微量（0.014 μg/g 未満）であった。他の試料においては、未変化の代謝物 I 以外の代謝物は検出されなかった。（参照 7、9、16）

表 34　主要臓器・組織及び乳汁、尿、糞における残留放射能

試料	投与量（mg/kg 飼料）			
	0.2		2.0	
	μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
腎臓	0.17-0.26	1.0	0.879-1.49	0.6
肝臓	0.07	2.2	0.558-0.761	1.9
心臓	0.04-0.05		0.443-0.498	
筋肉	0.01-0.02	5.4	0.120-0.138 (後肢) 0.130-0.139 (腰部)	4.1
脂肪	0.01-0.02	3.5	0.080-0.092 (大網) 0.073-0.090 (腎周囲)	1.9
乳汁	0.09-0.15	15.5	0.22-0.96	18.9
尿		6.5	0.04-0.3	9.3
糞		17.2		17.7
合計		51.3		54.4

注）数値は代謝物 I 当量濃度　/ : データなし

（３０）ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン、一群 10 羽）に、^{14}C-クロロタロニルを 0、0.22、0.65 又は 2.18 mg/kg 体重/日（2、6 又は 20 mg/kg 飼料相当）の用量で 21 日間混餌投与し、卵を投与期間中経時的に採取し、最終投与 6 時間後、3 日後及び 7 日後にと殺して内転筋、胸筋、心臓、脂肪、肝臓及び皮膚を採取して、動物体内運命試験が実施された。

卵では、2.18 mg/kg 体重/日投与群の投与 13～17 日における卵黄でごく僅かな放射能が検出されたのみであり、0.65 及び 0.22 mg/kg 体重/日投与群における卵白及び卵黄ではいずれの採取日においても残留放射能は検出されなかった。

組織・臓器では、0.65 及び 2.18 mg/kg 体重/日投与群における最終投与 6 時間後の肝臓でのみ放射能が認められ、最大で 0.098 μg/g であったが、最終投与 3 日以内において全て消失した。ほかのいずれの試料においても、残留放射能は検出されなかった。（参照 7、9、16）

（３１）ニワトリ（代謝物 I）

産卵鶏（品種不明、一群 10 羽）に、^{14}C-代謝物 I を 0、0.011、0.033 又は 0.11 mg/kg 体重/日（0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg 飼料相当）の用量で 21 日間混餌投与し、卵を投与期間中経時的に採取し、最終投与 6 時間後、3 日後及び 7 日後にと殺し、内転筋、胸筋、心臓、脂肪、肝臓及び皮膚を採取して、動物体内運命試験が実施された。

臓器・組織等における残留放射能濃度は表 35 に示されている。なお、表中に記載のない臓器・組織（卵白、胸筋、脂肪及び内転筋）については、いずれの投与群及び採取時点においても残留放射能は検出されなかった。

卵黄において検出された放射能は投与終了後速やかに消失し、最高用量である 0.11 mg/kg 体重/日投与群においても最終投与後 6 日で最高濃度の約 50%まで減少した。

心臓及び肝臓においても用量の増加に伴い残留放射能の増加が認められたが、投与終了後速やかに減少した。

投与開始 20 日における卵黄中残留放射能の大部分が有機溶媒で抽出され、81.5%TRR が未変化の代謝物 I であった。（参照 7、9、16）

表 35　臓器・組織等における残留放射能濃度（μg/g）

投与量		0.011 mg/kg 体重/日		0.033 mg/kg 体重/日			0.11 mg/kg 体重/日			
試料		卵黄	肝臓	卵黄	心臓	肝臓	卵黄	心臓	肝臓	皮膚
投与日数*	4	ND		ND			0.0592			
	6	ND		0.0530			0.127			
	11	0.0330		0.0868			0.301			
	16	0.0297		0.0997			0.415			
	21	0.0435	0.0562	0.119	0.0549	0.269	0.351	0.154	0.782	0.0373
	22(1)	0.0103		0.0995			0.332			
	23(2)	ND		0.104			0.360			
	24(3)	ND	ND	0.0743	ND	0.0535	0.339	0.0692	0.549	ND
	25(4)	ND		0.0762			0.318			
	26(5)	ND		0.0554			0.238			
	27(6)	ND		ND			0.185			
	28(7)		ND		ND	ND		ND	0.115	ND

注）数値は代謝物 I 当量濃度　　/：データなし　　ND：検出されず
*：括弧内は最終投与後日数

（３２）ラット、マウス、イヌ及びヒトの代謝比較試験

SD ラット（雄 4 匹）、Osborne-Mendel ラット（雄 4 匹）、ICR マウス（雄 3 匹）及びイヌ（ビーグル犬、雄 2 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重の用量で経口投与（詳細不明）し、尿を採取（採取時間不明）して、尿中のクロロタロニルのラット、マウス及びイヌにおける代謝比較試験（*in vivo*）が実施された。また、SD ラット（雄）、Osborn-Mendel ラット（雄）、ICR マウス（雄）、イヌ（ビーグル犬、雄）及びヒト（女性）から得られた肝臓組織に ^{14}C-クロロタロニルを 0.3 μg/mL の用量で添加し、pH7.4、37℃の条件下で 2 時間インキュベートして、クロロタロニルのラット、マウス、イヌ及びヒトにおける代謝比較試験（*in vitro*）が実施された。

尿におけるクロロタロニルの保持時間は約 24 分で、いずれの動物種においても主要な代謝物の保持時間は約 20 分であった。ほかに、保持時間 17、18 及び 21 分の少量代謝物がラット及びマウスで認められたが、保持時間 21 分の代謝物について、放射能比率はマウスではラットに比べはるかに低値であり、代謝に種差があることが示唆された。イヌにおいてはげっ歯類と異なり、保持時間 10 及び 11 分に少量の代謝物が認められた。

肝臓組織における ^{14}C-クロロタロニルの保持時間はラットでは 22～26 分、ほかの種では 22～23 分であり、代謝物は保持時間 6～8 分（①）、11～13 分（②）、14～16 分（③）及び 17～22 分（④）に分類された。いずれの動物種においても、インキュベート後、④の有意な増加が認められた。マウス、ヒト及びイヌでは、③の増加が僅かに認められた。

以上から、ラット、マウス、イヌ及びヒトの肝臓組織において *in vitro* で生成された ^{14}C-クロロタロニルの主要な代謝物について、動物種における代謝の相違は

ないと考えられた。一方、微量成分に関しては動物種間の相違が認められた。（参照 15）

２．植物体内運命試験

（１）レタス

ポット栽培の非結球レタス（品種：Grand Rapids）に SC 剤に調製した ^{14}C-クロロタロニルを 1,750 g ai/ha の割合で 4 又は 5 日間隔で 4 回散布処理し、最終散布 1、3、7、10、14 及び 21 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料における残留放射能分布及び代謝物は表 36 に示されている。

有機溶媒抽出画分中の主要成分は未変化のクロロタロニルであり、代謝物として I が最大 2.0%TRR 認められた。（参照 9、15）

表 36　レタス試料における残留放射能分布及び代謝物(%TRR)

採取時期(最終処理後日数)	総残留放射能(mg/kg)	有機相		水相	抽出残渣
		クロロタロニル	代謝物 I		
1	118	89.2	1.5	5.6	1.0
3	170	87.1	0.9	5.6	4.5
7	152	88.2	1.4	7.0	2.0
10	139	89.8	1.5	4.7	2.4
14	153	88.8	1.8	5.3	2.4
21	158	87.1	2.0	4.6	3.6

（２）にんじん

ポット栽培のにんじん［品種：Red Cored Chantenay (Burpee)］に SC 剤に調製した ^{14}C-クロロタロニルを 1,600 g ai/ha の割合で 7 日間隔で 3 回散布処理し、最終散布 1、7、14 及び 21 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

にんじん試料における残留放射能分布及び代謝物は表 37 に示されている。

茎葉処理したクロロタロニルの根部への移行及び残留はごく僅かであった。

残留放射能の主要成分は未変化のクロロタロニルで、代謝物として I が最大で 12.1%TRR 認められた。ほかに代謝物 II、III 及び IV が認められたが、いずれも 2.0%TRR 未満であった。水相及び抽出残渣の酸加水分解により 22 画分中 15 画分に放射能が認められたが、構造解析されなかった。（参照 9、15）

表 37　にんじん試料における残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

採取時期(最終処理後日数)	採取部位	総残留放射能(mg/kg)	表面洗浄液			洗浄後試料			
			総残留放射能(mg/kg)	クロロタロニル	代謝物 I	有機相		水相	抽出残渣
						クロロタロニル	代謝物 I		
1	根部	0.068	0.022	89.3	2.3				
	茎葉部	35.9	11.5	94.9～96.5	1.6～1.8	13.7	3.4	31.1	42.1
7	根部	0.021	0.0085						
	茎葉部	19.8	2.63			15.3	2.4	29.8	43.7
14	根部	0.0145	0.0015						
	茎葉部	36.3	2.03			9.0	4.3	30.5	45.9
21	根部	0.0365	0.0035	70.3	7.6	45.1	3.9	15.7	25.5
	茎葉部	12.9	2.69	87.1～91.0	3.8～5.2	4.0	12.1	29.1	39.1

/ : データなし

（3）トマト

ポット栽培のトマト（品種：Heinz 1350）に SC 剤に調製した ^{14}C-クロロタロニルを 2,300 g ai/ha の割合で 7 日間隔で 3 回散布処理し、最終散布 1、7 及び 14 日後に果実及び茎葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 38 に示されている。

残留放射能の大部分は未変化のクロロタロニルであった。代謝物として I、II 及び IV が検出され、茎葉では有機相中放射能に対してそれぞれ最大で 13.7%TRR、1.8%TRR 及び 2.1%TRR 認められた。果実では代謝物 I が最大 4.6%TRR、代謝物 II が最大 0.70%TRR 認められた。

果実水相中の残留放射能は、遊離フェノール性ヒドロキシル基を含む抱合体及び 2 つのシアノ基を含む多数のクロロタロニルの抱合体で構成されていることが示唆された。

有袋栽培の果実の総残留放射能は無袋栽培の 2.8%～7.1%であり、無袋栽培の放射能の大部分は果実表面から果実中へ直接浸透したものと考えられた。（参照 9、15）

表 38　トマト試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

採取時期(最終処理後日数)	試料	総残留放射能(mg/kg)	有機相[a]	クロロタロニル[b]	代謝物 I[b]	代謝物 II[b]	代謝物 IV[b]	水相	抽出残渣
1	果実	2.6	79.2	94.7	2.0	0.62		18.9	2.0
	茎葉	20.6	80.0	86.6	4.2	0.85	0.4	13.3	6.8
7	果実	0.7	59.1	93.7	3.3	0.57		31.9	9.1
	茎葉	12.7	66.8	80.8	11.2	1.5	1.2	19.1	14.2
14	果実	0.6	64.5	90.6	4.6	0.70		31.5	4.2
	茎葉	14.0	55.5	74.7	13.7	1.8	2.1	29.7	14.9

/：データなし
[a]：果実については表面洗浄液を含む。
[b]：有機相中放射能に対する割合

（4）セルリー

ポット栽培後、屋外に移植し栽培されたセルリー（品種：Florida 683）に SC 剤に調製した ^{14}C-クロロタロニルを 2,500 g ai/ha の割合で 6～8 日間隔で 12 回散布処理し、最終散布 7 及び 21 日後に茎部並びに葉部試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

セルリー試料中の残留放射能分布は表 39 に示されている。

有機相中の残留放射能の大部分は未変化のクロロタロニルで、代謝物は検出されなかった。水相中の残留放射能中に多数の未同定代謝物が認められたが、いずれもごく僅かであった。葉部の抽出残渣は、セルラーゼ及び酸処理により抽出残渣中放射能の 50%～60%が分離されたが、極性成分の混合物であった。（参照 9、15）

表 39　セルリー試料中の残留放射能分布（%TRR）

採取時期(最終処理後日数)	試料部位	総残留放射能(mg/kg)	有機相	クロロタロニル	水相	抽出残渣
7	葉	161～263 [平均 206]	72.4～80.4 (117～209)	71.8～79.8 (116～206)	10.4～13.5 (21.5～34)	7.5～14.1 (14.0～22.5)
	茎	1.01～4.61 [平均 1.8]	29.2～58.7 (0.29～2.71)	27.7～55.7 (0.28～2.57)	20.7～35.6 (0.25～0.95)	20.6～35.2 (0.33～0.95)
21	葉	52.1～77.6 [平均 61]	46.6～60.4 (24.3～46.9)	42.3～57.7 (22.0～44.8)	20.9～29.8 (14.5～16.2)	18.7～24.2 (11.2～14.5)
	茎	0.733～1.37 [平均 1.2]	17.5～46.1 (0.13～0.60)	10.2～42.0 (0.075～0.55)	30.2～53.2 (0.39～0.65)	23.7～29.3 (0.22～0.38)

（　）内は放射能濃度（mg/kg）

（５）いんげんまめ

いんげんまめ（品種：Blue Lake #274）に、SC 剤に調製した ^{14}C-クロロタロニルを 2,480 g ai/ha の割合で 7 日間隔で 4 回散布処理し、最終散布 7 及び 28 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

いんげんまめ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 40 に示されている。

子実試料の有機相中残留放射能について、大部分は未変化のクロロタロニルであった。代謝物として I 及び III が検出されたが、いずれも定量限界（I：0.02 mg/kg、III：0.03 mg/kg）未満であった。水相中の残留放射能は、多数の未同定微量成分で構成されていた。抽出残渣は、セルラーゼ及び酸処理により抽出残渣中放射能の 44.0%～48.7%が分離されたが、有機溶媒には分配されず、極性成分の混合物と考えられた。（参照 9、15）

表 40　いんげんまめ試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

採取時期(最終処理後日数)	試料部位	総残留放射能(mg/kg)	有機相		水相	抽出残渣
				クロロタロニル		
7	子実[a]	0.90～1.20 [平均 1.0]	27.5～35.4 (0.25～0.38)	20.3～31.0 (0.18～0.30)	49.7～54.0 (0.46～0.59)	13.7～18.9 (0.12～0.19)
	茎葉	106～217 [平均 154]	77.4～85.2 (82～185)	77.4～81.5 (82.3～174)	12.9～18.4 (20～28)	1.9～4.2 (4～6)
28	子実[b]	1.02～3.10 [平均 1.8]	14.3～19.4 (0.15～0.60)	3.3～13.8 (0.033～0.43)	56.5～60.1 (0.58～1.75)	23.2～28.3 (0.26～0.75)
	茎葉	30.5～159 [平均 90]	32.8～75.1 (10.0～119)	32.8～74.1 (10.0～111)	18.9～50.3 (15.3～30.2)	5.9～16.9 (5.2～9.4)

（　）内は放射能濃度（mg/kg）

[a]：未成熟

[b]：さやの乾燥が始まり、完熟した子実を含む。

（６）りんご

りんご（品種不明）の葉又は果実に、^{14}C-クロロタロニルの 500 mg/kg 溶液を塗布し、植物体内運命試験が実施された。

葉部への塗布 3 日後におけるオートラジオグラフィーの結果、塗布した部分からの放射能の移行は認められなかった。

塗布 0、1、5 及び 12 日後における残留放射能は、葉で 95%TAR～99%TAR、果実で 84%TAR～99%TAR が表面洗浄液中に検出され、全て未変化のクロロタロニルであった。（参照 15）

（7）きゅうり、トマト、豆及びとうもろこし

きゅうり、トマト及び豆（いずれも品種不明）に、^{14}C-クロロタロニルを 1,120 g ai/ha 相当できゅうり、トマト、豆の葉身、子葉又は胚軸上に滴下し、2、5 及び 7 日後にオートラジオグラフィーにより放射能の移行を調べた。その結果、投与放射能の植物体内部への移行は認められなかった。

また、^{14}C-クロロタロニルを土壌に混和し（濃度等詳細不明）、とうもろこしを播種又はトマトを移植して 23 日間生育させ、土壌からの移行性を調べた結果、投与放射能の土壌から地上部への移行は認められなかった。（参照 15）

（8）きゅうり、トマト及びとうもろこし

^{14}C-クロロタロニルを土壌に混和し（濃度等詳細不明）、きゅうり、トマト及びとうもろこし（いずれも品種不明）を播種又は移植して 16 日間生育させ、オートラジオグラフィーにより土壌から根系内への移行性を調べた。

いずれの作物においても、放射能の土壌から根系内への移行は認められなかった。（参照 15）

（9）後作物（レタス、にんじん及び豆）

土壌に ^{14}C-クロロタロニルを 10.4 mg/kg 乾土となるよう添加し、水分含量を 15%に調整し、14 週間室温、暗所でインキュベートした。処理した土壌を栽培用ポットに移し、レタス、にんじん及び豆（いずれも品種不明）を播種し、レタス及び豆は播種 15（豆のみ）、30、45 及び 63 日後に、にんじんは播種 90 日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 41 に示されている。

14 週間インキュベート後（播種時）の土壌中では、未変化のクロロタロニルは 2.9%TAR まで減少し、分解物 I が 21.6%TAR、水溶性残留放射能が 37.8%TAR 認められた。分解物 II は 2.0% TAR 未満であり、抽出残渣は 43.8%TAR であった。

レタスの葉及び豆の基部における残留放射能は経時的に増加した。作物中残留放射能の多くは水相で認められ、最大値はレタスで 0.855 mg/kg（播種 63 日後）、にんじんで 2.11 mg/kg（播種 90 日後）及び豆の基部で 2.40 mg/kg（播種 63 日後）であった。

未変化のクロロタロニルはいずれの試料でも 0.05 mg/kg 以下であった。レタスでは未変化のクロロタロニル、代謝物 I 及び II のいずれも検出されなかった。にんじん及び豆では代謝物 I がそれぞれ最大で 0.22 及び 1.50 mg/kg、代謝物 II がそれぞれ最大で 0.17 及び 0.05 mg/kg 認められた。（参照 15）

表 41　試料中の残留放射能分布及び代謝物（mg/kg）

作物	採取日(播種後日数)	試料	総残留放射能	有機相			水相	抽出残渣
				クロロタロニル	代謝物 I	代謝物 II		
レタス	30	葉	0.46	ND	ND	ND	0.35	ND
	45		0.96	ND	ND	ND	0.84	ND
	63		1.19	ND	ND	ND	0.855	ND
にんじん	90	根部	0.395	0.015	0.07	0.055	0.275	－
		頂部	2.2	0.05	0.22	0.17	2.11	－
豆	15	基部[a]	2.76	0.05	0.96	0.05	0.83	0.48
	30	基部[a]	1.90	0.04	0.47	0.02	1.10	0.06
	45	基部[a]	2.90	ND	0.86	ND	2.39	0.19
		さや	0.29	ND	0.10	ND	0.15	0.02
	63	基部[a]	4.96	0.01	1.50	ND	2.40	0.15
		さや	0.56	0.01	0.27	0.01	0.25	ND
		種子	0.06	－	－	－	0.08	0.02

[a]：胚軸＋第一節間＋初生葉
－：分析せず　　ND：検出限界未満

（１０）後作物（春小麦、にんじん及びレタス）

砂壌土に ^{14}C-クロロタロニルを 9.5 mg/kg 乾土となるよう添加し、水分含量を 15%に調整し、昼 14 時間（27～29℃）/夜 10 時間（16～24℃）のサイクルで 30 及び 88 日間インキュベートした。処理した土壌を栽培用ポットに移し、春小麦（品種：Anga）、にんじん（品種：Shorn' Sweet）及び非結球レタス（品種：Grand Rapids）を播種し、春小麦は播種 66 及び 93 日後に、にんじんは播種 69 及び 78 日後に、非結球レタスは播種 20 及び 32 日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壌及び作物試料中の残留放射能分布及び分解/代謝物は表 42、43 にそれぞれ示されている。

土壌試料中では、主要成分は分解物 III で、播種時には 22.6%TAR～24.9%TAR、収穫時には 7.5%TAR～17.6%TAR が認められた。ほかに、分解物 I、II、IV 及び V が播種時にそれぞれ最大で 8.8%TAR、6.2%TAR、2.1%TAR 及び 3.9%TAR 認められ、収穫時には分解物 I、II 及び V がそれぞれ最大で 10.1%TAR、3.6%TAR 及び 3.3%TAR 認められ、分解物 IV は検出されなかった。抽出残渣中の放射能は経時的に増加し、処理 157 日後（にんじん収穫時）には 68.1%TAR となった。

作物試料中では、いずれの試料においても未変化のクロロタロニルは検出されず、主要代謝物は III で、可食部（レタス、にんじん根部及び小麦穀粒）のいずれの試料からも最大で 60%TRR を超えて検出された。

作物中の水溶性残留放射能は、酸、アルカリ及び各種酵素（セルラーゼ、ヘミ

セルラーゼ、グルコシダーゼ、プロテアーゼ及びグルクロニダーゼ）を用いた加水分解においても有機相に分配される物質を遊離せず、安定な化合物として存在していると考えられた。酸性ブタノールで 96 時間還流することにより、代謝物 I 及び III がそれぞれ最大 11.9%TRR 及び 16.9%TRR 認められた。（参照 9、15）

表 42　土壌試料中の放射能分布及び分解物（%TAR）

			処理後日数	有機相						水相	抽出残渣
				クロロタロニル	分解物						
					I	II	III	IV	V		
A	播種時		30	11.4	4.0	6.2	22.6	2.0	3.9	18.6	26.9
	収穫時	レタス	62	2.4	8.4	3.6	16.7	ND	0.7	15.5	50.9
		にんじん	108	2.5	7.5	3.6	11.0	ND	2.7	12.0	58.2
		小麦	123	4.4	10.1	2.0	10.3	ND	1.7	14.4	54.3
B	播種時		88	5.2	8.8	5.2	24.9	2.1	1.3	17.0	32.7
	収穫時	レタス	108	2.1	6.4	3.3	17.6	ND	2.0	14.7	52.3
		小麦	154	0.8	4.9	2.1	13.3	ND	3.3	10.6	61.3
		にんじん	157	2.0	7.6	3.3	7.5	ND	1.3	8.6	68.1

A：30 日間インキュベーションを行った土壌
B：88 日間インキュベーションを行った土壌
ND：検出されず

表 43　作物試料中の放射能分布及び代謝物（%TRR）

作物採取部位		栽培土壌	総残留放射能 (mg/kg)	有機相中代謝物		水相中[a]代謝物		抽出残渣
				I	III	I	III	
レタス		A	3.3	ND	61.7 (2.0)	－	－	4.4
		B	0.9	2.3 (0.02)	39.6 (0.36)	5.8 (0.05)	5.0 (0.05)	3.9
にんじん	根部	A	1.0	1.9 (0.02)	63.1 (0.63)	－	－	4.6
		B	1.0	ND	55.5 (0.56)	5.6 (0.06)	9.4 (0.09)	7.3
	頂部	A	2.2	2.5 (0.06)	45.0 (0.99)	－	－	9.2
		B	4.6	2.0 (0.09)	29.3 (1.3)	9.3 (0.43)	6.3 (0.29)	10.4
小麦	穀粒	A	3.6	ND	62.9 (2.3)	－	－	22.6
		B	20.8	ND	59.2 (12)	1.9 (0.40)	16.9 (3.5)	11.1
	わら	A	57.4	ND	47.3 (27)	11.9 (6.8)	13.5 (7.7)	11.9
		B	48.8	2.4 (1.2)	37.3 (18)	7.5 (3.7)	14.6 (7.1)	5.2

（　）内は放射能濃度（mg/kg）
A：30 日間インキュベーションを行った土壌
B：88 日間インキュベーションを行った土壌
－：分析せず　　ND：検出されず
[a]：凍結乾燥後、酸性ブタノールで 96 時間還流して得られた代謝物

植物におけるクロロタロニルの主要代謝経路は、4 位の酸化的脱塩素による代謝物 I の生成と考えられた。

クロロタロニルを処理した土壌で栽培した植物においては、代謝物 I、II 及び III が認められたが、植物体内運命試験[2.(6)～(8)]の結果から、未変化のクロロタロニルの土壌から植物への移行はごく僅かであり、土壌中に存在する代謝物 I、II 及び III が吸収された可能性が考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

シルト質埴壌土、泥炭質壌土、砂壌土①及び砂壌土②（いずれも米国）の土壌水分をほ場容水量(1/3 バール)の 80%に調整し、^{14}C-クロロタロニルを 39 mg ai/kg 乾土（39,000 g ai/ha 相当、砂壌土②を除く）又は 3.9 mg ai/kg 乾土（3,900 g ai/ha 相当、砂壌土②）となるように処理し、25℃、暗所で最大 90 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌試験区が設定された。

非滅菌土壌中の放射能分布及び分解物は表 44 に示されている。

抽出液中において、未変化のクロロタロニルは経時的に減少し、処理 90 日後に 4.6%TAR～33.3%TAR となり、抽出残渣中の放射能は経時的に増加して処理 90 日後に 41.7%TAR～62.8%TAR 認められた。

主要分解物として I が、いずれの土壌でも 10%TAR を超えて検出され、最大で 31.9%TAR（炭泥質壌土、処理 60 日後）認められた。ほかに分解物 II が最大で 7.4%TAR（砂壌土、処理 16 日後）認められた。

クロロタロニルの好気的土壌における推定半減期は非滅菌土壌で 10.3～36.5 日、滅菌土壌で 18.0～214 日であった。

また、各土壌について ^{14}C-分解物 I を 4.3 mg ai/kg 乾土（4,300 g ai/ha 相当）となるように処理し、クロロタロニルと同条件でインキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された結果、分解物 I の分解は認められなかった。（参照 15）

表 44　非滅菌土壌中の放射能分布及び分解物（%TAR）

処理後日数			0	7	16	22	31	60	90
シルト質埴壌土	抽出液	クロロタロニル	94.8	80.9	67.2	62.4	46.5	51.1	33.3
		分解物 I	0.0	8.1	2.0	13.2	16.0	13.4	10.5
		分解物 II	0.0	0.4	1.0	0.7	1.4	0.9	1.0
	水溶性画分		1.2	3.3	8.5	5.7	7.1	5.2	9.4
	抽出残渣		3.5	7.7	15.4	12.1	16.4	16.9	41.7
泥炭質壌土	抽出液	クロロタロニル	97.6	61.6	42.4	34.3	23.9	14.4	6.0
		分解物 I	0.0	13.6	23.8	24.5	28.1	31.9	18.0
		分解物 II	0.0	3.1	3.9	4.4	4.9	5.2	2.8
	水溶性画分		0.8	3.7	7.4	6.7	7.2	6.6	12.2
	抽出残渣		3.2	17.5	22.6	24.8	24.5	28.7	51.9
砂壌土①	抽出液	クロロタロニル	100.2	60.2	36.4	30.7	26.0	12.8	4.6
		分解物 I	0.0	15.1	26.2	26.1	23.3	27.4	13.5
		分解物 II	0.0	1.0	1.7	1.3	1.7	2.3	0.7
	水溶性画分		0.7	5.2	7.0	10.0	8.3	8.4	10.5
	抽出残渣		0.2	17.1	35.2	26.3	34.6	32.6	62.8
砂壌土②	抽出液	クロロタロニル	92.2	44.8	32.2	21.1	11.2	10.8	4.8
		分解物 I	0.0	12.5	15.0	11.2	7.3	5.8	6.3
		分解物 II	0.0	3.3	7.4	5.1	6.1	2.6	3.1
	水溶性画分		1.1	19.8	22.5	22.8	26.5	17.2	24.5
	抽出残渣		3.4	25.5	31.3	26.2	35.4	34.5	56.0

（２）好気的土壌中運命試験②

砂質土壌（採取地不明）の土壌水分を約 15%に調整し、^{14}C-クロロタロニルを 10 mg ai/kg 乾土（10,000 g ai/ha 相当）で 1 週間に 1 回、計 13 回処理し、24±1℃の条件下でインキュベートした。^{14}C-クロロタロニルの残留量が約 15%TAR に減少した後、土壌を採取して分解物を推定する好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌中放射能の 40.5%TAR が蒸留水で、27.7%TAR が酸性アセトンで抽出され、抽出残渣に 26.8%TAR 認められた。

主要成分として、未変化のクロロタロニルが 15.5%TAR、分解物 I が 22.3%TAR、II が 10.4%TAR 認められた。ほかに、分解物 III、IV 及び V がそれぞれ 4.3%TAR、3.8%TAR 及び 3.2%TAR 認められた。

好気的条件下における土壌中でのクロロタロニルの主要分解経路は、4 位の酸化的脱塩素による分解物 I の生成、シアノ基の加水分解による分解物 II の生成とそれに続く III の生成等、各反応の組み合わせにより様々な分解物が生成し得ると考えられた。（参照 15）

（３）好気的及び好気的湛水土壌中運命試験

埴壌土及び壌土（畑土壌、採取地不明）の土壌水分を最大容水量の 30%若しくは 60%に調整し、又は埴壌土及び壌土（水田土壌、採取地不明）の水深を約 1.5 cm とし、クロロタロニルを 0.13～0.96 mg/kg 乾土（130～960 g ai/ha 相当量）となるように処理し、28℃で 12 日間インキュベートして、好気的及び好気的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌試験区が設定された。

クロロタロニルの分解は速やかで、処理 3～6 日後に畑土壌では処理量の約 1/2 まで、水田土壌では処理量の 1/10 まで減少した。滅菌土壌ではいずれの土壌及び水分量においてもクロロタロニルはほとんど分解されなかったことから、分解には土壌微生物が関与することが示唆された。

分解物 I は経時的に増加し、処理 12 日後に処理量の 2%～7%に達した。分解物 IX（トリクロル体）は、畑土壌では処理 3 日後に最大で処理量の 5%～6%が認められたが、水田土壌では処理量の 1%程度であった。ほかに分解物 VIII（トリクロル体）が少量認められた。（参照 15）

（４）好気的及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験

シルト質埴壌土、泥炭質壌土及び砂壌土（いずれも米国）の土壌水分をほ場容水量（1/3 バール）の 80%に調整し、^{14}C-クロロタロニルを 15 mg ai/kg 乾土（15,000 g ai/ha 相当）となるように処理し、グリーンハウス条件下（詳細不明）で 30 日間プレインキュベートした後、好気的条件又は 2～3 cm の水深で湛水、窒素ガス置換により嫌気的湛水条件として、いずれも 25℃遮光下で 60 日間インキュベートして、好気的及び好気的/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

土壌中の放射能分布及び分解物は表 45 に示されている。

クロロタロニルの好気的土壌における推定半減期は 5.77～10.3 日であった。(参照 15)

表 45　土壌中の放射能分布及び分解物（%TAR）

試験条件			好気的		好気的/嫌気的湛水	
処理後日数[a]			75	90	75 (45)	90 (60)
シルト質埴壌土	抽出液	クロロタロニル	5.5	6.7	3.6	2.8
		分解物 I	4.9	5.5	5.2	4.8
		分解物 II	2.5	2.2	1.9	1.6
		極性物質[b]	5.0	6.4	2.9	2.6
	水溶性画分		22.0	22.2	8.9	8.4
泥炭質壌土	抽出液	クロロタロニル	12.7	4.4	10.2	3.9
		分解物 I	6.1	21.7	5.2	17.9
		分解物 II	16.2	4.4	14.4	4.7
		極性物質[b]	1.1	4.2	0.8	3.0
	水溶性画分		10.2	19.4	9.7	11.3
砂壌土	抽出液	クロロタロニル	6.7	7.0	7.5	6.8
		分解物 I	9.3	8.4	11.7	5.2
		分解物 II	1.9	1.1	2.9	0.9
		極性物質[b]	5.0	5.1	4.1	2.7
	水溶性画分		24.0	18.3	11.7	9.3

[a]：( ) 内は嫌気的湛水条件下後の日数
[b]：TLC 分析で原点に認められる。

（５）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［細粒グライ土・軽埴土（石川）、褐色火山灰土・シルト質埴壌土（茨城）、灰色台地土・砂質埴壌土（愛知）、軽埴土（和歌山）］を用いて、クロロタロニルの土壌吸着試験が実施された。

各土壌における吸着係数は表 46 に示されている。

軽埴土については、水層中のクロロタロニル濃度が減少して平衡状態に達しなかったため、吸着係数は測定されなかった。（参照 15）

表 46　各土壌における吸着係数

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}
細粒グライ土・軽埴土	139	13,600
褐色火山灰土・シルト質埴壌土	45.8	1,270
灰色台地土・砂質埴壌土	24.8	3,270

K^{ads}_{F}：Freundlich の吸着係数
K^{ads}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数

（６）カラムリーチング試験（熟成土壌）

砂壌土①、シルト質埴壌土（①及び②）及び泥炭質壌土（いずれも米国）の土壌水分をほ場容水量（1/3 バール）の 80%に調整し、^{14}C-クロロタロニルを 15 mg ai/kg 乾土（15,000 g ai/ha 相当）となるように処理し、グリーンハウス条件下（詳細不明）で 30 日間インキュベートした土壌［3. (4)において調製された処理土壌を使用］をそれぞれカラム（内径 1.8 cm）に充填した同種類の土壌層（長さ 30 cm）の上部に充填した。カラム上部から 3.3 mL/日の水を 45 日間連続で流下して、熟成土壌におけるカラムリーチング試験が実施された。

残留放射能は、大部分が土壌カラム表層で認められ、0～5 cm の層から 58.2%TAR～73.4%TAR 検出され、他の画分では砂壌土の 5～10 cm の層における 9.8%TAR を除き、5%TAR 未満であった。カラムから溶出された放射能は 9.8%TAR～22.1%TAR であった。0～5 cm の層には未変化のクロロタロニル並びに分解物 I 及び II が検出され、それぞれ 6.5%TRR～40.7%TRR、10.6%TRR～68.6%TRR 及び 4.6%TRR～21.8%TRR であった。

また、^{14}C-代謝/分解物 I についても同様の条件で 30 日間インキュベートし、45 日間連続流下してカラムリーチング試験が実施された。土壌については砂壌土②（米国）が追加された。

残留放射能は、砂壌土②を除き大部分が土壌カラム表層で認められ、0～10 cm の層から 63.3%TAR～83.2%TAR 検出された。砂壌土②では 10～25 cm の層から 51.6%TAR 検出された。カラムから溶出された放射能は 1.4%TAR～5.3%TAR であった。（参照 15）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験①

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7 及び pH 9（いずれもリン酸緩衝液）の各緩衝液中に ^{14}C-クロロタロニルを 0.3 mg/L となるように添加し、25±1℃で pH 4 及び 7 は 60 日、pH 9 は 40 日、40±1℃で pH 4 及び 7 は 60 日、pH 9 は 4 日間、暗所でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

クロロタロニルの推定半減期は、25±1℃条件下の pH 4 及び 7 で 1 年以上、pH 9 で 21 日、40±1℃条件下の pH 4、7 及び 9 で、それぞれ 1 年以上、140 日及び 40 時間と算出された。（参照 15）

（２）加水分解試験②

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液中に ^{14}C-クロロタロニルを 0.5 mg/L となるように添加し、室温で pH 5 及び 7 は 49 日、pH 9 は 89 日間、暗所でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 ではほとんど分解は認められなかった。pH 9 における推定半減期は 38.1 日と算出された。

pH 9 の処理 89 日後では、未変化のクロロタロニル並びに分解物 I 及び II が、それぞれ 23.7%TAR、21.7%TAR 及び 53.3%TAR 検出された。（参照 15）

（３）水中光分解試験（蒸留水）

蒸留水（試験期間中 pH 7.02～7.06）に、^{14}C-クロロタロニルを 0.33 mg/L となるように添加し、約 25 ℃で人工太陽灯（光強度：33.3 W/m^2、波長：300 nm 未満をカット）を 118 時間連続照射して、水中光分解試験が実施された。

照射終了時、有機相中には未変化のクロロタロニルが 61.7%TAR、分解物 I が 8.4%TAR 認められた。水相中には放射能が 15.7%TAR 認められたが、10%TAR を超える分解物は認められなかった。揮発性物質の発生は認められなかった。

クロロタロニルの推定半減期は、9.79 日と算出され、北緯 35° （東京）、春（4～6 月）の太陽光下に換算して 41.7 日と算出された。（参照 15）

（４）水中光分解試験（自然水）

自然水（河川水、英国、pH 8.10）に、^{14}C-クロロタロニルを 0.3 mg/L となるように添加し、25±2 ℃でキセノン光（光強度：49.6 W/m^2、波長：300 nm 未満をカット）を 24 時間連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区ではクロロタロニルの分解は速やかで、照射 24 時間後には検出限界未満となった。分解物として、I、II 及び IX（トリクロル体及びジクロル体）がそれぞれ最大 3.7%TAR、0.2%TAR 及び 4.7%TAR 認められた。クロロタロニルのシアノ基の酸化による生成物（推定）は照射 2.5 時間後に最大 16.1%TAR 認められた後減少し、照射 24 時間後には検出限界未満となった。ほかに 4 種の未同定分解物がそれぞれ最大 35.8%TAR、29.0%TAR、12.4%TAR 及び 12.9%TAR 検出されたが、いずれも低分子であり、照射 72 時間後までに CO_2 まで無機化されると考えられた。揮発性物質として照射 24 時間後に $^{14}CO_2$ が 2.8%TAR 認められた。

暗所対照区では処理 24 時間後でも未変化のクロロタロニルが 94.0%TAR 認められ、分解物 I、II 及び IX（トリクロル体）がそれぞれ最大 1.8%TAR、2.4%TAR 及び 1.9%TAR 検出された。

光照射区におけるクロロタロニルの推定半減期は、北緯 35° （東京）、春（4

～6 月）の太陽光下に換算して 0.35 日と算出された。（参照 15）

５．土壌残留試験

火山灰土・壌土（茨城）、湖成沖積土・壌土（広島）、沖積土・埴壌土（茨城①、熊本②及び高知③）、火山灰土・砂壌土（宮城）、火山灰土・埴土（茨城）及び河成堆積土・埴壌土（熊本）を用いて、クロロタロニルを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 47 に示されている。（参照 15）

表 47　土壌残留試験成績

試験		濃度 1)	土壌	推定半減期(日)
容器内試験	畑地状態	30 mg/kg	火山灰土・壌土	5
			湖成沖積土・壌土	3
	水田状態	0.5 mg/kg	沖積土・埴壌土①	1
			沖積土・埴壌土②	1
			火山灰土・砂壌土	1
ほ場試験	畑地	3,130 g ai/ha	沖積土・埴壌土③	30
		2,500 g ai/ha	湖成沖積土・壌土	10～50
	水田	500 g ai/ha	火山灰土・埴土	1
		500 g ai/ha	河成堆積土・埴壌土	1

1) 容器内試験では原体、ほ場試験では水和剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

野菜、果実等を用いて、クロロタロニルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

クロロタロニルの最大残留値は、最終散布 108 日後に収穫されたキウィー（果皮）における 42.5 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、最終散布 10 日後に収穫した茶（荒茶）における 5.2 mg/kg であった。（参照 15）

（２）畜産物残留試験

①　ウシ①

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 1 頭）に、クロロタロニル（250 mg/kg 飼料相当）又は代謝物 I（2.0 mg/kg 飼料相当）を 44 日間混餌投与して、クロロタロニル及び代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与終了

後 15 日間の休薬期間が設けられた。乳汁は休薬期間終了日まで経時的に採取された。休薬期間経過後と殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

結果は別紙 4－①に示されている。

クロロタロニル投与群では、乳汁中に未変化のクロロタロニルは認められず、代謝物 I が代謝物 I 投与群と同程度認められた。

乳汁中における代謝物 I の最大残留値は、クロロタロニル投与群で 1.30 μg/g（投与 8 日）、代謝物 I 投与群で 1.54 μg/g（投与 20 日）であった。

クロロタロニル投与群の臓器及び組織中について、クロロタロニルの残留値はいずれも 0.05 μg/g、代謝物 I の最大残留値は腎臓で 0.7 μg/g であった。代謝物 I 投与群における代謝物 I の最大残留値は、腎臓で 1.2 μg/g であった。（参照 16）

② ウシ②

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 4 頭）に、クロロタロニル及び代謝物 I の混合物（クロロタロニル/代謝物 I：25/0.2、75/0.6 及び 250/2.0 mg/kg 飼料相当）を 30 日間混餌投与して、クロロタロニル及び代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与終了後 32 日間の休薬期間が設けられた。乳汁は休薬期間を含め投与開始 60 日まで経時的に採取された。最終投与後又は休薬期間経過後と殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

結果は別紙 4－②に示されている。

乳汁中のクロロタロニル濃度は、投与量及び経過時間にかかわらず、ほとんどの分析時点で定量限界（0.02 μg/g）未満であり、最大で 0.04 μg/g であった。乳汁中の代謝物 I は投与 18 日で定常状態に達し、最大残留値は 250/2.0 mg/kg 飼料投与群の投与 18 日における 0.89 μg/g であった。

臓器及び組織中においてもクロロタロニルの残留は少なく、投与 30 日における最大残留値は、肝臓で 0.08 μg/g、腎臓で 0.10 μg/g、筋肉で 0.35 μg/g 及び脂肪で 0.34 μg/g であった。休薬期間後には腎臓及び筋肉では定量限界（0.05 μg/g）未満となったが、肝臓では最大 0.12 μg/g、脂肪では最大 0.17 μg/g の残留が認められた。

臓器及び組織中における代謝物 I の最大残留値は、投与 30 日において肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 1.80、4.40、1.1 及び 2.7 μg/g であったが、休薬期間後の最大残留放射能濃度はそれぞれ 0.1、0.18、0.09 及び 0.15 μg/g となった。（参照 15、16）

③ ウシ③

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 4 頭）に、クロロタロニル及び代謝物 I の混合物［クロロタロニル/代謝物 I：1.5/0.1（0.5 倍）、3/0.2（予想飼料負荷量）、9/0.6（3 倍）及び 30/2（10 倍）mg/kg 飼料相当）］を 28 日間カプセル経口投与して、代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は毎日採取

され、投与 9、15、21 及び 27 日の乳汁試料は更にクリーム及び脱脂乳に分離され分析された。最終投与後 24 時間以内にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉（腰部及び大腿部）及び脂肪（大網性及び腎周囲）が採取された。

結果は別紙 4－③に示されている。

乳汁に係る試料の最大残留値は、予想飼料負荷量の 0.5 倍、1 倍、3 倍及び 10 倍投与群において、乳汁中でそれぞれ 0.04、0.10、0.31 及び 0.65 μg/g、クリーム中でそれぞれ 0.06、0.09、0.26 及び 0.58 μg/g、脱脂乳中でそれぞれ 0.04、0.08、0.28 及び 0.59 μg/g であった。

臓器及び組織中における残留値は、腎臓において最も高く、予想飼料負荷量の 0.5 倍､1 倍､3 倍及び 10 倍投与群における最大残留値は､腎臓ではそれぞれ 0.14、0.28、0.55 及び 1.2 μg/g、肝臓ではそれぞれ 0.03、0.04、0.18 及び 0.55 μg/g であった。脂肪における残留値は 10 倍投与群において特異的に高値が認められ、最大残留値は大網性脂肪で 0.36 μg/g、腎周囲脂肪で 0.85 μg/g であった。筋肉中における残留値は低く、10 倍投与群における最大残留値は、腰部筋肉で 0.24 μg/g、大腿部筋肉で 0.15 μg/g であった。（参照 9、15、16）

④ ウシ④

肉牛（ヘレフォード種及びその雑種、一群 3 頭、対照群 2 頭）に、クロロタロニル及び代謝物 I の混合物［クロロタロニル/代謝物 I：4/0.032（予想飼料負荷量）、12/0.096（3 倍）及び 20/0.16（5 倍）mg/kg 飼料相当］を 28 日間シリンジ経口投与（初回投与のみ混餌）し、最終投与 0、3、5 及び 10 週後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪（腎周囲及び皮下）を採取して、代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4－④に示されている。

臓器及び組織中における残留値は、腎臓において最も高く、予想飼料負荷量の 1 倍、3 倍及び 5 倍投与群における最大残留値は、腎臓でそれぞれ 3.5、5.3 及び 9.0 μg/g、肝臓でそれぞれ 2.1、4.1 及び 6.5 μg/g であった。脂肪における最大残留値は皮下脂肪で 3.6 μg/g、腎周囲脂肪で 1.9 μg/g であった。筋肉中における最大残留値は 1.4 μg/g であった。（参照 17）

7．一般薬理試験

ICR マウス（一群雄 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 懸濁液）投与による小腸炭末輸送能試験が実施された。その結果、小腸における蠕動の増大が認められた。アトロピン及びパパベリンの投与で蠕動の増大は阻害されなかったことから、クロロタロニルは胃腸粘膜に対し刺激性及び緩下作用があると考えられた。（参照 15）

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

クロロタロニル原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 48 に示されている。（参照 8、11、15）

表 48　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット[a] 雄 5 匹	>10,000		215、464、1,000、2,150、4,640、10,000 mg/kg 体重 4,640 mg/kg 体重以上：自発運動低下 464 mg/kg 体重以上：下痢（投与 3 時間後以降、投与 2 日後消失） 死亡例なし
	Wistar ラット[b] 雌雄各 10 匹	>15,000	>15,000	雌雄：6,800、8,800、11,500、15,000 mg/kg 体重 体重減少（発現時期及び用量不明、投与 3 日後回復） 死亡例なし
	ラット 雌雄・匹数不明	>10,000		投与量不明 うっ滞、流涙、呼吸困難、異常発声、運動失調及び振戦
	SD ラット[b] 雌雄・匹数不明	>5,000		詳細不明
	ddy マウス[c] 雌雄各 10 匹	11,600	14,500	雄：6,800、7,500、8,200、9,000、9,900、10,900、12,000、13,200、14,500、16,000 mg/kg 体重 雌：4,500、5,200、6,000、6,900、8,000、9,100、10,500、12,100、13,900、16,000 mg/kg 体重 動作不活発、体重減少（発現時期及び用量不明、投与 3～5 日後回復）及び空腸潰瘍形成 雄：7,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：9,100 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	ラット 雌雄・匹数不明	>10,000		下痢、流涙、筋緊張低下及び紅斑
	Wistar ラット[e] 雌雄(匹数不明)	>5,000		詳細不明
	ウサギ[d] 各 4 匹 (性別不明)	>10,000		皮膚紅斑(投与 2～7 日後回復)及び浮腫(投与 1～2 日後回復) 皮膚の弛緩と落屑(投与 7～10 日後) 体脂肪減少、消化管空虚、下痢、衰弱及び体重減少 10,000 mg/kg 体重で死亡 1 例
腹腔内	SD ラット[f] 雌雄各 10 匹	12.7	11.9	症状の記載なし 雄：8.7 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：7.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス[f] 雌雄各 10 匹	9.73	6.79	症状の記載なし 雄：7.0 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：5.3 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット[f] 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状の記載なし 死亡例なし
	ICR マウス[f] 雌雄各 10 匹	367	264	症状の記載なし 雄：282 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：175 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット[g] 雄 10 匹 (1 時間暴露)	LC_{50} (mg/L)		暴露中：自発呼吸低下及び無呼吸を伴う浅呼吸 軽度の血涙、赤色鼻汁及び腎臓での充血斑(6/10 例) 死亡例なし
		＞4.7		
	ラット 雌雄・匹数不明	0.094	0.0925	呼吸不全、努力呼吸、喘ぎ、眼、鼻及び口からの過剰分泌、部分的及び完全閉眼、活動低下、湿性ラッセル音並びに乾性ラッセル音
	SD ラット[g] 雌雄(匹数不明)	100		暴露中：半閉眼、喘ぎ、過呼吸、運動亢進、眼及び口周囲の湿り並びに鼻からの透明排泄物 暴露後：過呼吸、毛の湿り、喘ぎ及び眼からの排泄物

/：実施せず
[a]：検体を 5.0%又は 50.0%コーン油に懸濁
[b]：検体を CMC 水溶液で投与
[c]：検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁

[d]：検体を等量のコーン油でペーストとし塗布
[e]：検体を水を媒体として塗布
[f]：検体をオリーブ油に懸濁
[g]：検体粉末を空気に混合し全身暴露

代謝物 I 及び III を用いた急性毒性試験が実施された。
結果は表 49 に示されている。（参照 8、15）

表 49　急性経口投与毒性試験概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種(性別・匹数)	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
I	経口	アルビノラット[a] 雄 2 匹	562		100、316、1,000、3,160、10,000 mg/kg 体重 行動不活発、振戦、呼吸促進及び運動失調(発現用量記載なし) 腎臓における近位尿細管曲部拡張、上皮細胞腫大並びに核濃縮及び核空胞化(発現用量記載なし) 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1～4 時間後)
		Carworth ラット[b] 雄 5 匹	332		100、147、215、316、464、618 mg/kg 体重 中毒症状の記載なし 体重増加(全例) 215 mg/kg 体重以上投与で死亡例(投与直後～5 日後)
		SD ラット 雌雄(匹数不明)	422	242	投与量詳細不明 死亡例：振戦、強度の攣縮並びに流涎に続く運動失調、痙攣並びに鼻からの出血及びチアノーゼ 150 mg/kg 体重以上投与で死亡例 100 mg/kg 体重以下は死亡例なし
	腹腔内	ICR マウス[a] 雄 5 匹	93		行動不活発、振戦、呼吸促進及び運動失調(発現用量記載なし) 腎臓における尿細管拡張、近位尿細管曲部上皮細胞腫大並びに核濃縮及び核分裂（発現用量記載なし） 100 mg/kg 体重以上投与で死亡例(投与 1～4 時間後)

検体	投与経路	動物種(性別・匹数)	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
III	経口	SD ラット[c] 雌雄 2 匹	>5,000	>5,000	雌雄：200、1,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重：赤血鼻汁、血涙 1,000 mg/kg 体重以上：軟便、粘液便 死亡例なし

/：実施せず
[a]：検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁
[b]：検体を 0.5%Methocel に懸濁
[c]：検体を 0.5%MC に溶解

（２）単回経口投与毒性試験（ラット）①

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹、投与 24 及び 96 時間後に 2 匹ずつと殺）を用いた単回強制経口（原体：0、20、180 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、投与 96 時間後のと殺後、腎臓の病理組織学的検査を行う単回経口投与毒性試験が単回経口投与毒性試験（ラット）② [8. (3)] の用量設定試験として実施された。また、細胞増殖観察群（一群雌雄各 6 匹）が設けられ、検体投与 3 日前に浸透圧ミニポンプを埋め込み、BrdU が投与された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄において立毛が、180 mg/kg 体重以上投与群の雌においてごく軽度の近位尿細管上皮細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 180 mg/kg 体重、雌で 20 mg/kg 体重と考えられた。

BrdU 陽性率に検体投与の影響は認められなかった。（参照 8、15）

（３）単回経口投与毒性試験（ラット）②

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹、投与 24 及び 96 時間後に 10 匹ずつと殺）を用いた単回強制経口（原体：0、20、60 及び 250 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液）投与による単回経口投与毒性試験［投与 96 時間後にと殺、剖検及び病理組織学的検査（腎臓及び肉眼所見の認められた組織）］が実施された。また、細胞増殖観察群（一群雌雄各 10 匹）が設けられ、投与 3 又は 6 日前に浸透圧ミニポンプを埋め込み、BrdU が投与された。

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、BrdU 陽性率についても検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 250 mg/kg 体重と考えられた。（参照 8、15）

ラットを用いた単回経口投与毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は

雄で 250 mg/kg 体重、雌で 60 mg/kg 体重であると考えられた。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ又はアルビノウサギ（品種不明）を用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、持続性角膜混濁、虹彩への影響及び結膜炎を伴う重篤な刺激性が認められた。（参照 11）

アルビノウサギ（品種不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼結膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 15）

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対して重度及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 8）

ウサギ（品種不明）を用いた皮膚刺激性試験が実施され、投与 72 時間後に紅斑が認められたが 4 日後には消失した。（参照 11）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 15）

Hartley モルモットを用いた皮膚光感作性試験が実施された。クロロタロニルは強い紫外線の影響を受けた皮膚又は個体では皮膚感作性を示す可能性があると考えられた。（参照 15）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、467、700、1,050 及び 1,580 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 50　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		467 ppm	700 ppm	1,050 ppm	1,580 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.8	46.6	73.5	109
	雌	34.9	50.9	75.7	111

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,580 ppm（雄：109 mg/kg 体重/日、雌：111 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、40、80、175、375、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。また、血中甲状腺ホルモン（T_3 及び T_4）が測定された。

表 51　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群（mg/kg 体重/日）		40	80	175	375	750	1,500
平均検体摂取量	雄	37.1	75.2	164	352	705	1,410
(mg/kg 体重/日)	雌	40.5	76.4	166	354	703	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で近位尿細管上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 37.1 mg/kg 体重/日未満、雌で 40.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 52　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 mg/kg 体重/日	・赤色鼻汁及び鼻周囲暗色痂皮状物質(投与 2 及び 3 週)	・赤色鼻汁及び鼻周囲暗色痂皮状物質(投与 2 及び 3 週) ・肛門周囲発赤及び腫脹(投与 2 週以降) ・T_4 低下 ・腎尿細管基底膜肥厚§§§
750 mg/kg 体重/日以上	・軟便(投与 1 週以降) ・粘液便(投与 1 週以降) ・肛門周囲発赤及び腫脹 [a]	・軟便(投与 1 週以降) ・粘液便(投与 7 週以降) ・Glu 減少
375 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少 [b] ・Glu 減少 ・尿量減少及び尿比重増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少 [c]
175 mg/kg 体重/日以上	・T_4 低下	・近位尿細管上皮肥大§§§
80 mg/kg 体重/日以上		・腎絶対重量増加§
40 mg/kg 体重/日以上	・腎絶対§§及び比重量[5]増加 ・急性巣状胃炎 ・近位尿細管上皮肥大§§§及び過形成§§§ ・腎尿細管基底膜肥厚§§§ ・近位尿細管曲部上皮ニュートラルレッド陽性封入体§§§	・腎比重量増加 ・急性巣状胃炎 ・近位尿細管上皮過形成§§§ ・近位尿細管曲部上皮ニュートラルレッド陽性封入体§§§

§:375 及び 1,500 mg/kg 体重/日で統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。
§§：750 mg/kg 体重/日以上で統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。
§§§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。
[a]：750 mg/kg 体重/日投与群で 9 週以降、1,500 mg/kg 体重/日で投与 1 週以降に認められた。
[b]：375 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 週、750 mg/kg 体重/日で投与 1 及び 2 週、1,500 mg/kg 体重/日で投与 1 週以降に認められた。
[c]：375 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 及び 3 週以降、750 mg/kg 体重/日で投与 1 週以降、1,500 mg/kg 体重/日で投与 1～3 週に認められた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット［一群雌雄各 25 匹、うち主群 10 匹、中間と殺群（投与 6 週）5 匹及び回復群（投与後、13 週回復期間）10 匹］を用いた混餌（原体：0、1.5、3、10 及び 40 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

表 53　90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		1.5	3.0	10.0	40.0
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	3.0	10.3	40.7
	雌	1.5	3.1	10.2	40.7

[5] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で近位尿細管曲部封入体及び皮質尿細管ニュートラルレッド陽性封入体が認められたが、雄ラット特有の変化である可能性が高いと考えられることから、毒性所見ではないと判断した。

10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められた腎重量増加は、回復期間終了時には認められなかった。近位尿細管上皮肥大及び過形成は、投与 6 週には 10.0 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、投与 13 週には 40.0 mg/kg 体重/日投与群のみで認められ、40.0 mg/kg 体重/日投与群における所見は回復期間終了後にも認められた。10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた前胃粘膜の過形成及び角化亢進については、回復期間終了後には対照群に対する発生率の増加は認められなかった。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃部粘膜の過形成、角化亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 3.0 mg/kg 体重/日、雌で 3.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 54　90 日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40.0 mg/kg 体重/日		
10.0 mg/kg 体重/日以上	・腎絶対及び補正重量[6]増加 ・前胃部粘膜の過形成及び角化亢進[§] ・近位尿細管上皮肥大及び過形成[§]	・前胃部粘膜の過形成及び角化亢進[§]
3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

マウスを用いた発がん性試験［11. (10)及び(11)］において認められた前胃及び腎臓での病変の進行状態を調べるため、ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、7.5、15、50、275 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 55 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

[6] 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。

表 55　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	15 ppm	50 ppm	275 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	2.5	8.5	47.7	124
	雌	1.4	3.0	9.8	51.4	141

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：2.5 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 56　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm		・ALP 増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・近位尿細管曲部上皮過形成§
275 ppm 以上	・近位尿細管曲部上皮過形成§	・前胃粘膜潰瘍§
50 ppm 以上	・前胃扁平上皮過形成§及び角化亢進§	・前胃扁平上皮過形成§及び角化亢進§
15 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

（5）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビークル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、15、150 及び 750/500 mg/kg 体重/日[7]）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 57 に示されている。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、11）

[7] 750 mg/kg 体重/日投与群の投与初期において重度の嘔吐が認められ、1 例が嘔吐物の誤嚥により死亡したため、投与 5 日に投与量が 500 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 57　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750/500 mg/kg 体重/日	・死亡 [a] ・嘔吐 [a] ・Chol 及び ALP[§] 増加 ・肝比重量増加	・嘔吐 [a] ・Alb 減少 ・肝比重量増加
150 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（全投与期間） ・Alb 減少	・Chol 及び ALP[§] 増加
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。
[a]：750 mg/kg 体重/日投与時

（６）16 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビークル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、250、500 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 58　16 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.8	16.0	24.7
	雌	8.5	18.0	25.7

全ての投与群において、投与 16 週の血液生化学的検査でタンパク結合ヨード値の増加が認められたが、他の検査項目及び病理組織学的検査では異常が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 750 ppm（雄：24.7 mg/kg 体重/日、雌：25.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

（７）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹[8]）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 59　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	22.0	232
	雌	2.4	24.2	243

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

[8] 300 ppm 投与群の雌は 11 匹

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：22.0 mg/kg 体重/日、雌：24.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 15）

表 60　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・鼻周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・口周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・床敷きの黄色汚れ(投与 3 週以降) ・被毛及び皮膚(耳及び四肢)の黄色汚れ(投与 10 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 2 週以降)	・鼻周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・口周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・床敷きの黄色汚れ(投与 3 週以降) ・被毛及び皮膚(耳及び四肢)の黄色汚れ(投与 10 週以降) ・体重増加抑制(投与 2 週及び 5 週以降) 及び摂餌量減少(投与 1 週及び 5 週以降) ・自発運動量減少(投与 5 週)
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（8）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雄 10 匹）を用いた経皮（原体：0、60、100、250 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：0.2%MC 水溶液、6 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、250 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、粗毛及び鼻周囲の赤色汚れ（投与 10 日以降）、全投与群で紅斑（投与 8 日以降）及び落屑（投与 10 日以降）並びに皮膚の扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、全身毒性に対する無毒性量は 250 mg/kg 体重/日、皮膚への局所作用に対する無毒性量は 60 mg/kg 体重未満であると考えられた。（参照 8）

（9）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

白色ウサギ（対照群：雌雄各 5 匹、投与群：雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：水、6～8 時間/日）暴露による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。塗布は無傷の群（対照群：雄 2 匹/雌 3 匹、投与群：雌雄各 5 匹）及び擦過傷をつけた群（対照群：雄 3 匹/雌 2 匹、投与群：雌雄各 5 匹）を設け、毎週 5 回、計 15 回実施した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では皮膚の蒼白化、浮腫及び肥厚が、500 mg/kg 体重/日以上投与群で紅斑、皮膚の緊張減退及び落屑が認められた。皮膚の病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では錯角化症、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄では棘細胞増生、過角化症、錯角化症、白血球浸潤及び浮腫が認められた。これらの所見は擦過傷ありの動物において強度であった。

本試験において、全身毒性に対する無毒性量は本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、皮膚への局所作用に対する無毒性量は 500 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 15）

（１０）69 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物Ⅰ：0、10、20、40、75、125、250、500 及び 750 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 61 参照）投与による 69 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 61　69 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット）の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		10	20	40	75	125	250	500	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.4	20.8	40.3	67.8	118	220	465	387[a]
	雌	10.3	19.8	37.0	73.6	115	222[b]	460[c]	641[a]

[a]：投与 1 週のデータ　[b]：投与 1～7 週のデータ　[c]：投与 1～6 週のデータ

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少が認められたので、無毒性量は雄で 20.8 mg/kg 体重/日、雌で 10.3 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 8、11、15）

表 62　69 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日	・全例死亡	
500 mg/kg 体重/日	・死亡(9/10 例)	
250 mg/kg 体重/日	・死亡(9/10 例)	
125 mg/kg 体重/日	・死亡(5/10 例) ・AST、ALT 及び BUN 増加 ・Alb 減少 ・肝ヘモジデリン沈着§ ・腎皮質尿細管腎症§ ・副腎皮質局限性壊死§	・125 mg/kg 体重/日以上：全例死亡
75 mg/kg 体重/日以上 (雌は 75 mg/kg 体重/日)	・外観蒼白(投与 43～49 日以降)、行動不活発[a] ・摂餌量減少(投与 4 週以降) ・RBC、Ht、Hb 及び MCH 減少 ・TP 及び Glob 減少 ・A/G 比増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・心、腎及び脾比重量増加 ・心筋変性§ ・小葉中心性肝炎§ ・腎皮質萎縮§ ・脾及び骨髄造血活性低下§	・死亡(3/10 例) ・外観蒼白[b]、行動不活発(投与 1～7 日以降) ・MCHC 減少 ・ALP、AST、ALT 及び BUN 増加 ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・心、腎及び脾比重量増加 ・肝ヘモジデリン沈着§ ・小葉中心性肝炎§ ・腎皮質尿細管腎症§ ・副腎皮質限局性壊死§ ・脾及び骨髄造血活性低下§
40 mg/kg 体重/日以上	・立毛[c] ・体重増加抑制[e] ・有核赤血球数増加§§ ・脾及び骨髄顆粒球系造血低下§ ・精巣精細管変性§	・立毛[d] ・体重増加抑制[f]及び摂餌量減少[g] ・RBC 減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・有核赤血球数増加§§ ・心筋変性§ ・腎皮質萎縮§ ・脾及び骨髄顆粒球系造血低下§ ・卵巣卵胞上皮変性及び壊死§
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

§§：75 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

[a]：75 mg/kg 体重/日投与群で投与 8～14 日以降、125 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～7 日以降に認められた。

[b]：75 mg/kg 体重/日投与群で投与 36～42 日以降、125 mg/kg 体重/日投与群で投与 22～28 日以降、250 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 15～21 日以降に認められた。

[c]：40 及び 75 mg/kg 体重/日投与群で投与 15～21 日以降、125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群で投与 8～14 日以降、500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～7 日以降に認められた。

[d]：40 mg/kg 体重/日投与群で投与 22～28 日以降、75、125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群で投与 8

～14 日以降、500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～7 日以降に認められた。
[e]：40 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 週以降、75 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 2 週以降に認められた。
[f]：40 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 週以降、75 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 4 週以降に認められた。
[g]：40 mg/kg 体重/日投与群で投与 6 週以降、75 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 5 週以降に認められた。

（１１）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅰ、イヌ）

ビークル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（代謝物Ⅰ：0、50、100 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。50 及び 100 ppm 投与群では、肝臓、腎臓及び肉眼的所見の認められた臓器のみ病理組織学的検査が実施された。

表 63　90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅰ、イヌ）の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.25	2.5	5

200 ppm 投与群において、タール様便、食欲不振、摂餌量減少（発生時期不明）及び Glu 減少が認められ、投与 6～12 週の間に全例が死亡した。これらの動物の病理組織学的検査では、肝臓の胆汁うっ滞、実質変性、急性び漫性壊死及び限局性壊死並びに腎尿細管変性が観察された。

本試験における無毒性量は雌雄とも 100 ppm（2.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、11）

（１２）30 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において肝比重量増加が認められたが、本試験の対照群における値が背景データを下回っており、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄においてのみ背景データを上回っていた。また、500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例において軽微から軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化及び関連した血液生化学的パラメータの変化がみられなかったことから、これらの変化は毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

（１３）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、250、750 及び 2,000 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。本試験は 1 世代繁殖試験［12.(7)］との併合試験として実施された。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与 7 週から軟便がみられたが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験［11.(15)］及び発生毒性試験［12.(14)］では認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で PT 増加（19%）及び ALT 減少（21%）が投与 6 週で認められたが、投与 13 週では認められず、これらは偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝比重量増加、750 mg/kg 体重以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、全投与群の雌で副腎比重量増加が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められず、これらの変化は毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

（１４）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、250、750、2,200 及び 7,500 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 64　90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,200 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	41	122	368	1,270
	雌	47	145	456	1,530

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,500 ppm（雄：1,270 mg/kg 体重/日、雌：1,530 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、15）

（１５）90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（代謝物 III：0、5、15、50 及び 500 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 65 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で水様便の頻度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10、15）

表 65　90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・水様便 ・体重増加抑制§	・水様便
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）2 年間慢性毒性試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 20 匹、13 及び 52 週中間と殺群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、4、10、20、30、40 及び 60 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 66　2 年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		4 ppm	10 ppm	20 ppm	30 ppm	40 ppm	60 ppm
平均検体摂取量	雄	0.17	0.42	0.87	1.29	1.72	2.55
(mg/kg 体重/日)	雌	0.20	0.51	1.05	1.57	2.06	3.07

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 60 ppm（雄：2.55 mg/kg 体重/日、雌：3.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

（２）2 年間慢性毒性試験（ラット）②＜参考資料[9]＞

SD ラット［対照群：雌雄各 70 匹、投与群：一群雌雄各 35 匹、うち中間と殺群（投与 13 週：各群雌雄各 5 匹、投与 16 週：30,000 ppm 投与群雌雄各 15 匹、投与 52 週：対照群雌雄各 10 匹並びに 1,500 及び 15,000 ppm 投与群雌雄各 5 匹）、回復群（30,000 ppm 投与群のみ：投与 16 週後、31 週回復期間）雌雄各 15 匹］を用いた混餌（原体：0、1,500、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、血液生化学的検査はタンパク結合ヨードの測定のみ実施された。

[9] 15,000 及び 30,000 ppm 投与群において、複数回投与量が変更されたこと、血液生化学的検査項目がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

表 67　2 年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	15,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	69.0	841	－
	雌	81.0	928	－

注）30,000 ppm 投与群の平均検体摂取量は不明。15,000 及び 30,000 ppm 投与群の投与量は以下のように変更された。

投与群 (ppm)	0～4 日	5～14 日	3～4 週	5～7 週	8～9 週	10～13 週	14～16 週	17～47 週	48～104 週
15,000	15,000	0	5,000	10,000	15,000	15,000	10,000	15,000	15,000
30,000*	30,000	0	5,000	10,000	15,000	20,000	30,000	0	－

*：投与 13 及び 16 週後に雌雄各 35 匹中 20 匹をと殺し、残りの 15 匹は対照飼料に切り替え、投与 47 週後に全例をと殺した。

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

タンパク結合ヨードの測定が、30,000 ppm 投与群の回復期間終了後、対照群、1,500 及び 15,000 ppm 投与群について投与 12 か月及び投与終了時に行われ、投与 12 か月に 1,500 及び 15,000 ppm 投与群の雌雄で低値が認められたが、投与終了時には差は認められなかった。（参照 15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 68　2 年間慢性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・下痢(投与 2 日)及び軟便§ ・眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状§ ・肝絶対及び比重量増加	・下痢(投与 2 日)及び軟便§ ・眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状§ ・腎絶対重量増加 ・肝比重量増加
15,000 ppm	・下痢(投与 2 日)及び軟便§ ・眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状§ ・肝絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管拡張§ ・腎近位尿細管上皮過形成§	・下痢(投与 2 日)及び軟便§ ・眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状§ ・腎絶対重量増加 ・肝比重量増加 ・前胃扁平上皮角化症§ ・腎近位尿細管拡張§
1,500 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・前胃扁平上皮棘細胞増生§ ・前胃扁平上皮角化症§ ・腎及び盲腸絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管肥大§	・体重増加抑制及び摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・前胃扁平上皮棘細胞増生§ ・腎比重量増加 ・盲腸絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮過形成§ ・腎近位尿細管肥大§

§：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

（3）2 年間慢性毒性試験（ラット）③＜参考資料[10]＞

SD ラット［一群雌雄各 35 匹、うち中間と殺群（投与 3 及び 12 か月後）雌雄各 5 匹］を用いた混餌（原体：0 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は雄：260 mg/kg 体重/日、雌：314 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。本試験はラットにおける 2 年間慢性毒性試験［11.(2)］の追加試験として実施された。

投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。（参照 15）

（腎毒性の検討に関しては、その他の試験［14.(3)～(26)］を参照。）

表 69　2 年間慢性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・糞量増加(投与 1 か月以降)§ ・眼、鼻及び直腸の刺激症状(投与 1 か月以降)§ ・体重増加抑制及び摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・腎及び盲腸絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管肥大§及び過形成§	・糞量増加(投与 1 か月以降)§ ・眼、鼻及び直腸の刺激症状(投与 1 か月以降)§ ・体重増加抑制及び摂餌量減少§(投与 1 週以降) ・腎及び盲腸絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管拡張§及び肥大§

§：統計検定は行われていないが、検体投与の影響と判断した。

（4）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、15、150 及び 500 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 70 に示されている。

150 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎近位尿細管曲部上皮色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、11、15）

（腎毒性の検討に関しては、その他の試験［14.(3)～(26)］を参照。）

[10]血液生化学的検査項目がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

表 70　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 10 週以降) ・Alb 及び TP 減少	・体重増加抑制(投与 0～52 週の累積増加量) ・Alb 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対§§及び比重量増加 ・腎比重量増加
150 mg/kg 体重/日以上	・腎近位尿細管曲部上皮色素沈着§	・腎近位尿細管曲部上皮色素沈着§
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体影響と判断した。
§§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（５）2 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 3 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 1 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 71 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。なお、30,000 ppm 投与群の雌 1 匹については、食欲不振が著しかったため、投与 84 週以降はゼラチンカプセルを用いて検体を投与した。

表 71　2 年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	15,000 pm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45.0	430	880
	雌	44.1	445	769

各投与群で認められた毒性所見は表 72 に示されている。

30,000 ppm 投与群の雄及び 15,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺比重量増加等が認められたので、無毒性量は 1,500 ppm 未満（雄：45.0 mg/kg 体重/日未満、雌：44.1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 72　2 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・甲状腺小ろ胞増加(投与 12 か月) ・肝髄外造血(投与 12 か月) ・骨髄造血亢進(投与 12 か月) ・腎近位尿細管曲部拡張	・甲状腺絶対重量増加 ・甲状腺小ろ胞増加(投与 12 か月) ・肝髄外造血(投与 12 か月) ・骨髄造血亢進(投与 12 か月)
15,000 ppm 以上	・RBC 減少 ・腎近位尿細管曲部上皮細胞肥大 ・腎糸球体硬化症 ・胃炎	・不活発、流涎、嘔吐、散瞳及び歩行失調(1 例、投与 10 週以降) ・RBC 減少 ・腎比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮色素沈着 ・腎近位尿細管曲部拡張 ・腎糸球体硬化症
1,500 ppm 以上	・甲状腺及び腎比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮色素沈着	・甲状腺比重量増加 ・腎近位尿細管曲部上皮細胞肥大 ・胃炎

注）いずれの所見についても統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

（6）2 年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬［主群：一群雌雄各 4 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 4 匹（120 ppm 投与群の雄は 3 匹）］を用いた混餌（原体：0、60 及び 120 ppm：平均検体摂取量は表 73 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験は、2 年間慢性毒性試験（イヌ）①［11. (5)］の追加試験として、より低用量の投与群で実施された。

表 73　2 年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.83	3.60
	雌	1.54	3.58

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 120 ppm（雄：3.60 mg/kg 体重/日、雌：3.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験①及び②［11. (5)及び(6)］の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 120 ppm（雄：3.60 mg/kg 体重/日、雌：3.58 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（7）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、15、60、240、1,200 ppm：平均検体摂取量は表 74 参照）

投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 74　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	60 ppm	240 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	2.7	10.6	54
	雌	0.9	3.3	13.9	70

各投与群で認められた毒性所見は表 75 に、前胃の腫瘍性病変の発生頻度は表 76 に示されている。

240 ppm 以上投与群の雌雄でみられた ALT 減少はクロロタロニルの代謝によるピリドキサール-5'-リン酸（PLP）の欠乏が原因であり、PLP の欠乏に関連した所見（Lym 減少、皮膚及び一般状態への影響）が認められなかったことから、毒性学的関連性はないと考えられた。

1,200 ppm 投与群の雄及び 240 ppm 以上投与群の雌で前胃の乳頭腫又は扁平上皮癌が認められた。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.7 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 75　2 年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・被毛黄色汚れ（投与 16 週以降） ・尿タンパク濃度上昇 ・胃境界線上皮過形成及び角化亢進	・被毛黄色汚れ（投与 16 週以降） ・腎比重量増加 ・胃境界線上皮過形成及び角化亢進
240 ppm 以上	・MCV、Hb 又は RBC 増加 ・腎比重量増加 ・腎好塩基性皮質尿細管拡張、進行性糸球体腎炎	・腎好塩基性皮質尿細管拡張、進行性糸球体腎炎
60 ppm 以上	・前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成、粘膜下線維化及び炎症性細胞	・前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成、粘膜下線維化及び炎症性細胞
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 76　前胃の腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	15	60	240	1,200	0	15	60	240	1,200
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
前胃	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	扁平上皮癌	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0

（８）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 （ラット）②

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 55 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、4、15 及び 175 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 77 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（雄：111 週間、雌：125 週間）[11]が実施された。病理組織学的検査は死亡・切迫殺動物及び最終と殺動物の腎臓、胃、腸間膜リンパ節及び腎門部リンパ節について実施された。

表 77　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		2	4	15	175
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.10	4.19	15.8	181
	雌	2.08	4.16	15.7	182

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 78、前胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 79 に示されている。

175 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で尿細管腺腫及び腺癌、175 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃の扁平上皮癌、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃乳頭腫の発生頻度が増加した。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日（雄：2.10 mg/kg 体重/日、雌：2.08 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

[11] 175 mg/kg 体重/日投与群の雄は投与 550 日以降死亡率が増加したため、投与 99 週に最終計画殺が実施された。

表 78　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
175 mg/kg 体重/日	・尿の暗黄色化(投与 5 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・血中リン増加 ・Cre 増加 ・T.Chol 増加 ・Alb 及び A/G 比減少 ・尿量増加 ・尿比重減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝比重量増加 ・腎明細胞過形成§	・尿の暗黄色化(投与 5 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週及び 6 週以降) ・血中カリウム増加 ・T.Chol 増加 ・Alb 減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・慢性進行性腎症§
15 mg/kg 体重/日以上	・BUN 増加 ・腺胃びらん§ ・近位尿細管上皮過形成§	・腺胃びらん§ ・腎明細胞過形成§
4 mg/kg 体重/日以上	・前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進§	・前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進§ ・近位尿細管上皮過形成§
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

表 79　前胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群(mg/kg 体重/日)		0	2	4	15	175	0	2	4	15	175
検査動物数		55	54	54	54	55	55	54	55	53	55
前胃	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫	0	0	3	2	5	1	1	2	4	7
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	1	3
腎臓	悪性間葉性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管腺腫	1	1	1	3	17	0	0	0	0	24
	尿細管腺癌	0	0	0	1	7	0	0	0	0	11

注）統計検定については実施されていない。

（9）2 年間発がん性試験　（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体:0、40、80 及び 175 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 80 参照）投与による 2 年間発がん性試験（雄：116 週間、雌：129 週間）[12]が実施された。なお、血液学的検査は投与 52、78、104 週及び投与終了時に、血液生化学的検査は投与 78、104 週及び投与終了時に、一群雌雄各 10 匹について実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

[12] 本試験は 2 年間の試験として計画されたが、2 年経過時の生存率が高かったため延長された。

表 80　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		40	80	175
平均検体摂取量	雄	40.5	81.1	178
(mg/kg 体重/日)	雌	40.1	80.3	176

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 81、消化管及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 82 に示されている。

80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

175 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、いずれも 1 例の前胃扁平上皮癌が認められた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、前胃乳頭腫並びに尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進、尿細管上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14.(3)～(30)］を参照。）

表 81　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
175 mg/kg 体重/日	・尿の暗黄色化(投与 34 週以降)	・尿の暗黄色化(投与 34 週以降)
80 mg/kg 体重/日以上	・BUN 増加	・腎絶対及び比重量増加
40 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(投与 20 週以降)[a] 及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・腎絶対[§] 及び比重量増加 ・食道粘膜過形成及び角化亢進[§§] ・前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進[§§] ・前胃粘膜下組織炎症及び潰瘍[§§] ・腺胃潰瘍[§§] ・十二指腸粘膜肥厚[§§] ・進行性慢性腎症の重篤化[§§] ・限局性尿細管上皮過形成[§§] ・尿細管上皮肥大[§§] ・尿細管上皮過形成[§§]	・体重増加抑制(投与 9 週以降)[b] 及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・食道粘膜過形成及び角化亢進[§§] ・前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進[§§] ・前胃粘膜下組織炎症及び潰瘍[§§] ・腺胃潰瘍[§§] ・十二指腸粘膜肥厚[§§] ・進行性慢性腎症の重篤化[§§] ・限局性尿細管上皮過形成[§§] ・尿細管上皮肥大[§§] ・尿細管上皮過形成[§§]

[§] : 175 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。
[§§] : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。
[a] : 175 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降、80 mg/kg 体重/日投与群では投与 9 週以降に統計学的有意差が認められた。
[b] : 175 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降、80 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降に統計学的有意差が認められた。

表 82　消化管及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(mg/kg 体重/日)		0	40	80	175	0	40	80	175
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
前胃	乳頭腫	0	1	1	2	0[#]	1	2	6*
	扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	1
腺胃	腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸	腺腫様ポリープ	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	尿細管腺腫	0	3	5	7	0	3	10	15
	尿細管腺癌	0	4	2	14	0	1	0	12

注）腎臓の腫瘍性病変の発生頻度について統計検定は実施されていない。
[#] : $p<0.05$（Cochran-Armitage の傾向検定）
* : $p<0.05$（Fisher の直接確率検定法）

（１０）2 年間発がん性試験　（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体 : 0、750、1,500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 83 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

表 83　2 年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	119	251	517
	雌	134	279	585

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 84、胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 85 に示されている。

1,500 ppm 以上投与群の雌で前胃乳頭腫及び扁平上皮癌の合計が、750 ppm 以上投与群の雄で前胃扁平上皮癌並びに尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度が増加した。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で食道扁平上皮角化亢進、尿細管上皮過形成等が認められたので、無毒性量は 750 ppm 未満（雄：119 mg/kg 体重/日未満、雌：134 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14.(3)～(30)］を参照。）

表 84　2 年間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm		・腎皮質嚢胞§ ・腎梗塞§ ・尿細管萎縮§
1,500 ppm 以上		・腎盂拡張§
750 ppm 以上	・赤血球の形態学的変化§(色素形成過多、大小不同等) ・腎絶対及び比重量増加 ・食道扁平上皮角化亢進§ ・前胃扁平上皮粘膜過形成§及び角化亢進§ ・腎皮質嚢胞§ ・腎尿細管萎縮§ ・尿細管上皮過形成§ ・腎梗塞§ ・腎盂拡張§	・腎絶対及び比重量増加 ・食道扁平上皮角化亢進§ ・前胃扁平上皮粘膜過形成§及び角化亢進§ ・再生尿細管上皮§ ・尿細管上皮過形成§

§：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

表 85　胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	750	1,500	3,000	0	750	1,500	3,000
前胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59
	乳頭腫	0	0	0	0	0	2	1	2
	扁平上皮癌	0	2	5	2	0	0	5	3
	合計	0	2	5	2	0	2	6*	5
腺胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59
	腺胃粘膜癌	0	1	2	0	0	1	1	2
	腺腫様憩室	1	1	0	2	0	0	1	0
	腺腫様ポリープ	0	0	0	0	0	0	1	1
	合計	1	2	2	2	0	1	3	3
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	尿細管腺腫	0	3	3	4	0	0	0	0
	尿細管腺癌	0	3	1	1	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0

注）腎臓の腫瘍性病変の発生頻度について統計検定は実施されていない。
*：$p<0.05$（Fisher 直接確率検定法）

（１１）2 年間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（主群：一群雄 50 匹、12 か月中間と殺群：一群雄 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10/15、40、175 及び 750 ppm[13]、平均検体摂取量は表 86 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 86　2 年間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		10/15 ppm	40 ppm	175 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.86	5.35	23.2	99.7

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 87 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、40 ppm 以上投与群で前胃粘膜角化亢進及び扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は 10/15 ppm（1.86 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 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

[13] 10 ppm 投与群においては、投与 18 週から 15 ppm に変更された。

表 87　2 年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄
750 ppm	・腎絶対及び比重量増加 ・近位尿細管上皮巨大核§ ・腺胃粘膜嚢胞§
175 ppm 以上	・近位尿細管曲部上皮過形成§
40 ppm 以上	・前胃粘膜角化亢進及び扁平上皮過形成§
10/15 ppm	毒性所見なし

§：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

（１２）2 年間慢性毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 75 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌［代謝物Ⅰ：0、0.5、3.0、15/10、30/20（雄のみ）及び 30/0 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[14]。30/20 mg/kg 体重/日投与群は投与 54 週にと殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 88 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、15/10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、11、15）

[14] 死亡率増加、貧血、体重減少等が認められたため、投与 30 週以降、15 mg/kg 体重/日投与群では雌雄とも 10 mg/kg 体重/日に、30 mg/kg 体重/日投与群では雄の半数について 20 mg/kg 体重/日に用量を変更し、雄の残りの半数及び雌の全例について投与 29 週以降、対照飼料に切り替えた。

表 88　2 年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 I）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30/20 mg/kg 体重/日	・死亡率増加 ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1～28 週) ・RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少(投与 21 週) ・MCHC 増加(投与 21 週) ・TP、Alb 、Glob 及び T.Chol 減少(投与 6 か月) [肝ヘモジデリン沈着 a 及び肝細胞変性、脾ヘモジデリン沈着、副腎皮質空胞変性及び骨髄細胞減少]	・死亡率増加 ・体重増加抑制(投与 3 週以降) 及び摂餌量減少(投与 1～28 週) ・RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少、網状赤血球増加(投与 21 週) ・MCHC 増加(投与 21 週) ・TP、Alb 、Glob 及び T.Chol 減少(投与 6 か月) [肝ヘモジデリン沈着 a 及び肝細胞変性、脾ヘモジデリン沈着、副腎皮質空胞変性及び骨髄細胞減少]
15/10 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・カリウム減少 ・白内障増加(眼科学的検査)	・体重増加抑制(投与 10 週以降) ・眼及び皮膚蒼白 ・RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少(投与 24 か月) ・MCHC 増加(投与 24 か月) ・TP、Alb 及び Glob 減少(投与 6 か月のみ) ・カリウム減少 ・赤血球左方移動、ヘモジデリン増加 a 及び顆粒球/赤芽球比減少 ・脾比重量増加
3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[　]：投与 30 週までの死亡動物で認められた所見
a：ヘモジデリンについては鉄染色で確認

（１３）1 年間慢性毒性試験（代謝物 I、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、30、60 及び 120 ppm：平均検体摂取量は表 89 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 89　1 年間慢性毒性試験（代謝物 I、イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.83	1.8	3.3
	雌	0.95	1.9	3.4

各投与群で認められた毒性所見は表 90 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄で RBC 減少等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：0.83 mg/kg 体重/日、雌：0.95 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 90　1 年間慢性毒性試験（代謝物 I、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 ppm	・削痩(発生時期不明) ・体重増加抑制(投与 12 週以降) ・摂餌量減少 ・Hb、Ht 及び PLT 減少 ・MCV、MCH 及び PT 増加 ・ALP、AST、GGT 及び T.Bil 増加 ・肝絶対及び比重量減少 ・精巣絶対重量減少 ・腎比重量増加 ・肝細胞壊死、門脈周囲単核細胞浸潤 ・腎糸球体線維化、皮質尿細管再生 ・精細管変性	・RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少 ・MCV、MCH 及び PT 増加 ・ALP、AST、GGT 及び T.Bil 増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞壊死、門脈周囲単核細胞浸潤 ・腎糸球体線維化、皮質尿細管再生
60 ppm 以上	・RBC 減少 ・Glu 増加	・体重増加抑制（投与 12 週以降） ・Glu 増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（１４）2 年間発がん性試験（代謝物 I、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹、雄：24 か月と殺、雌：20～22 か月と殺）を用いた混餌（代謝物 I：0、375、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 91 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 91　2 年間発がん性試験（マウス、代謝物 I ）の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	59.9	124	277
	雌	78.6	170	405

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,500 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 750 ppm（雄：124 mg/kg 体重/日、雌：170 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 8、11、15）

（１５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、80、200、500 及び 1,000 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。

全投与群の雄で重度の進行性慢性腎症の僅かな増加がみられたが用量相関性は認められなかった。この所見は加齢ラットに一般的に認められることから、JMPR

はヒトへの外挿性がないと判断しており、食品安全委員会農薬専門調査会はJMPRの評価を妥当と判断した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で両側性網膜萎縮の増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 200 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 10）

（１６）18 か月間発がん性試験（代謝物Ⅲ、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、1,000、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 92 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 92　18 か月間発がん性試験（代謝物Ⅲ、マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	136	488	1,020
	雌	155	566	1,120

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,120 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 10）

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 35 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 93 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 93　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	34.1	103	211
		雌	38.5	118	239
	F_1 世代	雄	34.0	105	215
		雌	40.7	122	254

各投与群で認められた毒性所見は表 94 に示されている。

3,000 ppm 投与群の親動物の P 雄で尿細管腺腫及び腺癌（いずれも 1/35 例）が認められた。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮細胞過

形成等が認められ、児動物では 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm 未満（P 雄：34.1 mg/kg 体重/日未満、P 雌：38.5 mg/kg 体重/日未満、F_1 雄：34.0 mg/kg 体重/日未満、F_1 雌：40.7 mg/kg 体重/日未満）、児動物で 1,500 ppm（P 雄：103 mg/kg 体重/日、P 雌：118 mg/kg 体重/日、F_1 雄：105 mg/kg 体重/日、F_1 雌：122 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14.(3)～(30)］を参照。）

表 94　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm		・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週） ・腎明細胞過形成、色素沈着	・体重増加抑制	
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週）	・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大	・腎色素沈着	・体重増加抑制 ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大、明細胞過形成、色素沈着
	500 ppm 以上	・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進 ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大、明細胞過形成、色素沈着	・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進	・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進 ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大、明細胞過形成	・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[15]＞

ラット（系統不明、一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、15,000 及び 30,000/20,000 ppm：平均検体摂取量は表 95 参照）投与による 3 世

[15] P 世代において投与量が数回変更されていること及び生殖器、性周期に関する所見等が不明であることから、参考資料とした。

代繁殖試験が実施された。また、高用量投与群では妊娠率低下、児動物の著しい発育不良等が認められたため、同群の投与は 1 世代で中止された。病理組織学的検査は F_3 世代において実施された。

表 95　3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			1,500 ppm	15,000 ppm	30,000/20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	108	942	1,060
		雌	121	967	1,170
	F_1 世代	雄	105	1,420	
		雌	125	1,580	
	F_2 世代	雄	110	1,400	
		雌	130	977	

注）本試験の 15,000 及び 30,000 ppm 投与群において、投与開始初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、投与量が以下のように変更された。

投与群	0~2 日	3~14 日	3~4 週	5~7 週	8~9 週	10~20 週	21~30 週
30,000 ppm	30,000	0	5,000	10,000	15,000	20,000	
15,000 ppm	15,000	0	5,000	10,000	15,000	15,000	15,000

／：実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 96 に示されている。

児動物の体重増加抑制が認められたため、F_1 及び F_2 世代の第 1 産目において、15,000 ppm 投与群と対照群との間で交叉哺育が実施された。その結果、15,000 ppm 投与群の児動物を対照群の雌が哺育した場合には、児動物に体重増加抑制は認められなかった。（参照 15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験［14. (3)～(30)］を参照。）

表 96　3 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2		親：F_2、児：F_3	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	30,000/20,000 ppm	・腎皮質拡大、蒼白化	・腎皮質拡大、蒼白化 ・盲腸拡張 ・胃粘膜肥厚 ・妊娠率低下§1				
	15,000 ppm 以上	・削痩、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制§2(投与 5 週以降)	・削痩、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制§2(投与 5 週以降)	・削痩、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制§2	・削痩、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制§2	・削痩、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制§2 ・腎肥大、表面粗、皮質拡大、髄質紫色	・削痩、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制§2 ・腎肥大、表面粗、皮質拡大、髄質紫色
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 毒性所見なし	1,500 ppm 毒性所見なし	1,500 ppm 毒性所見なし	1,500 ppm 毒性所見なし	・腎皮質緑色化 ・盲腸拡張	・腎皮質緑色化 ・盲腸拡張
児動物	30,000/20,000 ppm	・呼吸困難、下痢					
	15,000 ppm 以上	・眼瞼下垂[a]、斜視 ・体重増加抑制		・円背位（離乳期）			
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制		・体重増加抑制 ・円背位、斜視（離乳期） ・食道及び前胃扁平上皮肥厚 ・腎尿細管上皮空胞化	

／：実施せず
§1：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。
§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。
[a]：15,000 ppm 投与群のみ

（3）3 世代繁殖試験（ラット、補足試験）＜参考資料[16]＞

ラット（系統不明、一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 97 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。本試験は 3 世代繁殖試験（ラット）［12.(2)］の補足試験として実施された。

表 97　3 世代繁殖試験（ラット、補足試験）の平均検体摂取量

投与群		5,000 ppm	
		雄	雌
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	352	389
	F_1 世代	378	424
	F_2 世代	391	445

投与群の親動物では、いずれの世代においても中毒症状（円背位、耳の黄色化、眼瞼腫脹、粗毛変色、軟便/粘液便及び尿の暗黄色化）が認められた。F_1 世代では、腎緑色化及び肥大（雄）並びに胃粘膜肥厚が、F_2 世代では、腎緑色化及び肥大（雄）が認められた。

児動物では、いずれの世代においても雌雄で体重増加抑制が認められた。

F_1 及び F_2 世代の第 1 産目において実施された交叉哺育の結果、5,000 ppm 投与群の児動物を対照群の雌が哺育した場合には、児動物に体重増加抑制は認められなかった。（参照 15）

（4）1 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）

SD ラット（一群雄 12 匹、雌 24 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、10、20、30、60 及び 120 ppm：平均検体摂取量は表 98 参照）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

表 98　1 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	30 ppm	60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.6	1.2	1.7	3.6	7.3
	雌	0.7	1.4	2.2	4.2	8.6

本試験において、親動物ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、児動物では 60 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で本試験の最高用量 120 ppm（雄：7.3 mg/kg 体重/日、雌：8.6 mg/kg 体重/日）、児動物で 30 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：2.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8、11、15）

[16] 参考資料とされた 3 世代繁殖試験［12.(2)］の補足試験として 1 用量で実施されていることから、参考資料とした。

（５）3 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、10、60 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 99 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。本試験では、F_1 及び F_2 児動物の哺育期に全ての動物で SDA ウイルス感染が認められたが、感染により評価が困難となる所見は認められなかったことから、本試験を評価可能と判断した。

表 99　3 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	60 ppm	125 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.75	4.5	9.5
	雌	0.9	5.3	11

各投与群で認められた毒性所見は表 100 に示されている。

本試験において、親動物では 60 ppm 以上投与群の P 雌及び F_2 雌雄で体重増加抑制が認められ、児動物では 60 ppm 以上投与群の全世代で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 10 ppm（雄：0.75 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8、11、15）

表 100　3 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2		親：F_2、児：F_3	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	125 ppm	・体重増加抑制（投与 3 週以降）		125 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制		
	60 ppm 以上	60 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制（投与 14 週以降）[a]		60 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	10 ppm		毒性所見なし			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	125 ppm						
	60 ppm 以上	・体重増加抑制		・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし	

[a]：125 ppm 投与群では投与 24 週以降に認められた。

（６）2 世代繁殖試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 101 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 101　2 世代繁殖試験（代謝物Ⅲ、ラット）の平均検体摂取量

投与群			2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	93	276	943
		雌	121	370	1,250
	F_1 世代	雄	88	269	911
		雌	131	390	1,320

親動物では 6,000 ppm 以上投与群の P 雌で、尿細管上皮再生の増加がみられ、20,000 ppm 投与群の雌では統計学的有意差が認められたが、F_1 雌並びに P 及び F_1 雄では認められず、対照群の P 雌における発生頻度が低かったことから、JMPR は検体投与の影響ではないとしており、食品安全委員会農薬専門調査会はこの評価を妥当と判断した。

本試験において、親動物及び児動物ともいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 20,000 ppm （P 雄：943 mg/kg 体重/日、P 雌：1,250 mg/kg 体重/日、F_1 雄：911 mg/kg 体重/日、F_1 雌：1,320 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 10）

（７）1 世代繁殖試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、250、750 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。本試験は 90 日間亜急性毒性試験［10.(13)］と併合で実施された。

本試験において、親動物及び児動物ともいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 10）

（８）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 102 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡、体重増加抑制等が

認められ、胎児で早期吸収胚率上昇が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 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 8、11、15）

表 102　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
400 mg/kg 体重/日	・死亡（3 例、妊娠 12 日以降） [呼吸困難、鼻口周囲への褐色物付着、活動低下、低体温][a] ・白色変色便、粘液便、軟便、泌尿生殖器周囲の粗毛、脱毛（投与期間中、発現開始日不明） ・赤色膣分泌物（妊娠 12 日以降） ・体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）	・早期吸収胚率上昇[§]
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：死亡動物に認められた所見（死亡 1～2 日前）
[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

（9）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡（妊娠 13 日に 1 例）、体重増加抑制（妊娠 7～19 日の増加量減少）及び摂餌量減少（妊娠 7～8 日）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 20 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 8、11、15）

（１０）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料[17]＞

NZW ウサギ（一群雌 8 匹）の妊娠 8 及び 9 日にカプセル経口（原体：0、180 及び 375 mg/kg 体重/日）投与、妊娠 10～16 日に混餌（原体：0、2,500 及び 5,000

[17] 一群の動物数が少なく、試験期間中に投与方法及び投与量を変更しており、投与の変更による影響が不明であることから、参考資料とした。

ppm：平均検体摂取量は表 103 参照）投与して発生毒性試験が実施された。

表 103　発生毒性試験（ウサギ）②の平均検体摂取量

投与群		低用量群	高用量群
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	妊娠 8～ 9 日（カプセル経口投与）	180	375
	妊娠 10～16 日（混餌投与）	62.5	31.3

高用量群において妊娠 12、16 及び 17 日後に、低用量群において最終日に母動物の死亡が認められた。重篤な母動物毒性が認められたため、妊娠 22～23 日に全ての母動物をと殺し、帝王切開が実施された。

全ての投与群において、母動物では下痢又は軟便、不活発、衰弱、体重及び摂餌量減少が、胎児では死亡胎児数の増加が認められた。（参照 15）

（１１）発生毒性試験（ウサギ）③＜参考資料[18]＞

日本白色種ウサギ（一群雌 9 匹、対照群は 8 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、5 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：5%アラビアゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で流産（4 例）、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。（参照 15）

（１２）発生毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 0～19 日に強制経口（代謝物Ⅰ：0、5、15 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒：1 %MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 104 に示されている。

25 mg/kg 体重/日投与群では、早期全胚死亡のため生存胎児 1 例、死亡胎児 1 例しか観察できなかった。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で吸収胚数増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。15 mg/kg 体重/日以下の投与群において催奇形性は認められなかった。（参照 8）

[18] 一群の動物数が少ないことから、参考資料とした。

表 104　発生毒性試験（代謝物Ⅰ、ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
25 mg/kg 体重/日	・肛門生殖器周囲赤色着色、膣からの赤色滲出液（妊娠 15 日以降） ・体重減少 ・Hb 及び Ht 減少	・早期全胚死亡（残存生存胎児 1 例、死亡胎児 1 例）
15 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・MCV 及び MCH 減少 ・MCHC 増加	・早期及び後期吸収胚数増加§[a] ・低体重[a] ・骨格変異（痕跡状 14 肋骨）増加[a]
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：15 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差は認められないが、背景データの範囲を超えており、検体投与の影響と判断した。
[a]：15 mg/kg 体重/日投与群でのみ認められた。

（１３）発生毒性試験（代謝物Ⅰ、ウサギ）

Dutch ウサギ（一群雌 10～13 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（代謝物Ⅰ：0、1、2.5 及び 5.0 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 5.0 mg/kg 体重/日投与群で死亡（2 例、妊娠 28 日）、流産（4 例、妊娠 28 日）、低体温及び活動低下（いずれも発現時期不明）が認められ、胎児では 5.0 mg/kg 体重/日投与群で早期吸収胚数の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 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 8、11、15）

（１４）発生毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（代謝物 III：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 2,000 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 10、15）

（１５）発生毒性試験（代謝物Ⅲ、ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（代謝物 III：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産及び体重増加抑制（妊娠 7～13 日以降）が、500 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で粘液便及び摂

餌量減少（500 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 17～20 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 7～14 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 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 10、15）

１３．遺伝毒性試験

クロロタロニル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞及びマウス線維芽細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経由復帰突然変異試験、ラット、マウス及びチャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラット、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験並びにマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 105 に示されている。

サルモネラ菌を用いた DNA 修復試験において DNA 損傷誘起性が認められたが、TA1538 株を含む復帰突然変異試験及び *in vitro* 遺伝子突然変異試験は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系の非存在下で陽性の結果が得られたが、チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験及び小核試験はいずれも陰性であったことから、クロロタロニル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。（参照 8、15）

表 105　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	2～200 μg/ディスク(-S9)	陰性
	DNA 修復試験	*Salmonella typhimurium* (TA1978、TA1538 株)	2～20 μg/ディスク(+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2*hcr*+、WP2*hcr*-株)	①1～10 μg/プレート(-S9) (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) 10～500 μg/プレート(-S9) (WP2*hcr*+、WP2*hcr*-株) ②2 及び 10 μg/プレート(+/-S9) (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) 10 及び 100 μg/プレート(+/-S9) (WP2*hcr*+、WP2*hcr*-株)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.33～6.6 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	2.5～1,000 μg/プレート(+/-S9)[a,b]	陰性
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.16～16 μg/プレート(-S9) 0.5～50 μg/プレート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (ウアバイン耐性)	0.3 μg/mL (-S9)	陰性
		マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) (ウアバイン耐性)	0.03 μg/mL (-S9) 0.3 μg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	0.03～0.30 μg/mL (-S9) (14 時間処理) 0.6～6.0 μg/mL (+S9) (2 時間処理)	-S9 で陽性
宿主経由	復帰突然変異試験	Swiss マウス (一群雄 10 匹) *S. typhimurium* (G-46、TA-1530、C-207、TAM1531、C-3076、TA-1700、D-3056、TA-1724 株)	6.5 mg/kg 体重/日 (5 日間経口投与)	陰性
in vivo	染色体異常試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雄 10 匹)	8、40、200、1,000、5,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後採取)	陰性
		Swiss マウス(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	4、20、100、500、2,500 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後採取)	陰性
		チャイニーズハムスター(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	8、40、200、1,000、5,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後採取)	陰性
	染色体異常試験	Swiss マウス(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	250、1,250、2,500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、6、24、48 時間後採取)	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雄 6～10 匹)	500、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、6、24、48 時間後採取)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター(骨髄細胞) (一群雄 7～10 匹)	500、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、6、24、48 時間後採取)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	50、125、250 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回 5 日間反復経口投与、6 時間後採取)	疑陽性[c]
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	187.5、375、750 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回 5 日間反復経口投与、6、24 時間後採取)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雄 10 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回 5 日間反復経口投与、6、24 時間後採取)	陰性
	小核試験	Swiss マウス (骨髄細胞) (一群雄 10 匹)	6.5 mg/kg 体重/日(5 日間反復経口投与、3～4 時間後採取)	陰性
	小核試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	8、40、200、1,000、5,000 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後採取)	陰性
		Swiss マウス(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	4、20、100、500、2,500 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後採取)	陰性
		チャイニーズハムスター(骨髄細胞) (一群雄 9～10 匹)	4、20、100、500、2,500 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後採取)	陰性
	優性致死試験	Swiss マウス (一群雄 10 匹、雌 20 匹)	6.5 mg/kg 体重/日 (雄：5 日間反復経口投与、最終投与後毎週雌 2 匹と交配)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：溶解度が低いため、最高用量を 1,000 μg/プレートとした。

[b]：S9 ホモジネートは Aloclor 1254 を処理したラットの腎臓から調製した。

[c]：構造異常については、ギャップを除いた総数では統計学的有意差なし。数的異常については、125 mg/kg 体重/日投与群の 1 個体で染色体数 21 の異数体細胞が高頻度で観察されたが、被験物質投与に起因するものではないと考えられた。

代謝物 I（動物、植物、土壌及び水中由来）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞及びマウス線維芽細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 染色体異常試験並びにラット及びマウスを用いた優性致死試験が実施された。

代謝物 III（動物、植物及び土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞（L5178Y $TK^{+/-}$）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験（SCE）、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

代謝物 II（植物、土壌及び水中由来）、IV（植物及び土壌由来）、V_a、V_b 及び

XI（土壌由来）並びに VI、VII_a 及び VII_b（動物由来）、推定代謝物 A、B 及び C 並びに原体混在物 a、b、c、d 及び e の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 106 に示されている。

試験結果は代謝物 I を除き全て陰性であった。

代謝物 I については、復帰突然変異試験及び *in vitro* 遺伝子突然変異試験は陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験は陽性であったが、*in vivo* 染色体異常試験は陰性であった。マウスを用いた優性致死試験のうち 1 試験で 3 週目の交配で早期胚死亡数の有意な増加が認められたが、ラットを用いたより高用量で実施された試験では陰性であった。代謝物 I 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。（参照 8、10、15）

表 106　遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
I	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1～100 μg/プレート(+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2p、WP2p*uvrA* 株)	20～2,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	①16.3～260 μg/mL (-S9) (20 時間処理) 65～520 μg/mL (+S9) (4 時間処理) ②16.3～260 g/mL (-S9) (20 時間処理) 16.3～130 μg/mL (-S9) (44 時間処理) 260～520 μg/mL (+S9) (4 時間処理)	陽性 [a]
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (ウアバイン耐性)	30 μg/mL (+/-S9)	陰性
			マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) (ウアバイン耐性)	30 μg/mL (+/-S9)	陰性
	in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター(骨髄細胞) (一群雌雄各 9～10 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、6、24、48 時間後採取)	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		優性致死試験	Swiss マウス (一群雄 10 匹、雌 20 匹)	6.5 mg/kg 体重/日 (雄：5 日間強制経口投与、最終投与後毎週雌 2 匹と交配)	陽性 [b]
		優性致死試験	Swiss マウス (一群雄 10 匹、雌 20 匹)	1.0、3.0 mg/kg 体重/日 (雄：5 日間強制経口投与、最終投与後毎週雌 2 匹と交配)	陰性
		優性致死試験	SD ラット (一群雄 10 匹、雌 15 匹)	①2、4、8 mg/kg 体重 (雄：単回強制経口投与、最終投与後毎週雌 2 匹と交配) ②2、5、8 mg/kg 体重/日 (雄：5 日間反復経口投与、最終投与 3 日後より毎週雌 2 匹と交配)	陰性
II	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	6～600 μg/プレート(-S9) 10～1,000 μg/プレート (+S9)	陰性
III	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	39 ～ 3,900 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y $TK^{+/-}$)	75～1,000 μg/mL (+/-S9) [c]	陰性
		SCE	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	200～2,000 mg/mL (+/-S9)	陰性
		UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.008～240 μg/well	陰性
	in vivo	小核試験	Swiss マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 7 匹)	500、2,500、5,000 mg/kg 体重(単回経口投与、24、48、72 時間後採取)	陰性
IV	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA1537 、 TA1538 株)	20～2,000 μg/プレート (-S9) 40～6,000 μg/プレート (+S9)	陰性
V_a		復帰突然	*S.typhimurium*	20～2,000 μg/プレート	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		変異試験	(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	(+/-S9)	
V_b		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	20～2,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
VI		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
VII_a		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	250～2,500 μg/プレート (-S9) 400～5,000 μg/プレート (+S9)	陰性
VII_b		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	40～4,000 μg/プレート (-S9) 100～10,000 μg/プレート (+S9)	陰性
XI		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	40～4,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
A		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
B		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
C		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
a		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～1,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
b		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	4～400 μg/プレート(+/-S9)	陰性
c		復帰突然	*S.typhimurium* (TA98、TA100、	20～2,000 μg/プレート	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		変異試験	TA1535、TA1537、TA1538 株)	(+/-S9)	
d		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	0.5～70.0 μg/プレート (+/-S9)	陰性
e		復帰突然変異試験	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	100～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：構造的染色体異常については代謝活性化系非存在下において 20 時間処理の 65 μg/mL 以上で、代謝活性化系存在下において 4 時間処理の 260 μg/mL 以上で有意な増加が認められたが、数的染色体異常について有意差は認められなかった。

[b]：JMPR 及び EPA では陰性と判断されているが、3 週目の交配において早期胚死亡数の有意な増加が認められたため、食品安全委員会農薬専門調査会は陽性と判断した。

[c]：予備試験において、10,000 μg/mL で毒性（詳細不明）が認められたが、1,000 μg/mL 以下では認められなかった。

１４．その他の試験

（１）尿中代謝物及び排泄へのプロベネシド前処置の影響

SD ラット（一群雄 4 匹）に、溶媒（コーン油）又はプロベネシド（143 又は 244 mg/kg 体重）を腹腔内投与した後、^{14}C-クロロタロニルを 5 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 2（50 mg/kg 体重投与群のみ）及び 6 時間後にと殺し、血液、尿及び腎臓中の残留放射能濃度が測定され、腎排泄におけるクロロタロニル代謝物の尿細管からの能動的分泌について検討された。また、50 mg/kg 体重投与群における投与 6 時間後の尿試料及び腎臓について代謝物の検索が実施された。

50 mg/kg 体重投与群では、プロベネシド投与群はクロロタロニル単独投与群に比べて、残留放射能濃度は血漿中で 156%（投与 2 時間後）～146%（投与 6 時間後）に増加し、尿中で 40%（投与 2 時間後）～50%（投与 6 時間後）に、腎臓中では 60%（投与 2 時間後）～70%（投与 6 時間後）に減少した。5 mg/kg 体重投与群では、血液中で 85%、腎臓中で 48%に減少した。腎臓中放射能の大部分は極性溶媒により抽出され、抽出率は 23.4%～37.2%であった。

50 mg/kg 体重投与群における投与 6 時間後の尿について、プロベネシド投与群及びクロロタロニル単独投与群で認められた代謝物は VII_b 及び VII_c で、代謝物 I は認められなかった。総代謝物及びトリメチルチオール誘導体の量は、クロロタロニル単独投与群（それぞれ 364 及び 30.2 μg）に比べてプロベネシド群（それぞれ 170 及び 10.5 μg）で減少したことから、プロベネシドはクロロタロニル尿中代謝物の尿細管からの能動的分泌を拮抗的に阻害したと考えられた。（参照 8、15）

（２）反すう動物の臓器及び組織における代謝速度（*in vitro*）

ウシ臓器及び組織（肝臓、腎臓及び筋肉）のホモジネート又は血液（全血及び血漿）中に ^{14}C-クロロタロニルを添加し、37℃でインキュベートし、経時的に投与放射能を分析して、代謝速度を測定した。

クロロタロニルの代謝速度は極めて速く、半減期は肝臓、腎臓及び筋肉のホモジネート中でそれぞれ 15、30 及び 45 秒、全血中で 15 秒、血漿中で 1 分であった。

HPLC での分析により、極性代謝物の大部分はグルタチオン抱合体であることが示された。残渣中の結合性放射能はタンパク中の遊離チオールとクロロタロニルの反応に由来していた（全血で 14%TAR～17%TAR、筋肉で 10%TAR～13%TAR、肝臓で 15%TAR～18%TAR、腎臓で 30%TAR～35%TAR）。（参照 7、16）

（３）肝臓及び腎臓グルタチオン含有量に対する急性作用の評価（ラット）

SD ラット（一群雄 3 又は 5 匹）に、単回経口（原体：5,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与又は単回腹腔内（原体：5 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与して、それぞれ投与 2 及び 24 時間後に肝臓及び腎臓を摘出し、グルタチオン含量が測定された。なお、本試験は［14. (4)］の予備検討試験として実施された。

腹腔内投与では肝臓及び腎臓の GSH 濃度は変化しなかった。経口投与では肝臓の GSH 濃度の減少（67%～88%）及び腎臓の GSH 濃度の増加（152%～178%）が認められた。クロロタロニルの代謝において GSH 抱合体が生成されると考えられた。（参照 15）

（４）肝臓及び腎臓グルタチオン含有量に対する経時変化の評価（ラット）

SD ラット（一群雄 5 匹）に、単回経口（原体：5,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、投与 1、3、9、18、24 及び 48 時間後に肝臓及び腎臓を摘出し、グルタチオン含量が測定された。

検体投与群で、体重増加抑制、肝絶対及び比重量減少並びに腎比重量増加が認められた。肝臓の GSH 濃度は投与 9 時間後までに 20%、投与 18 時間後までに 40%減少したが、投与 48 時間後には対照群と同様の濃度まで回復した。腎臓の GSH 濃度は、投与 9 時間後以降増加し、投与 48 時間後では対照群に対して 201%となった。（参照 15）

（５）ラット腎臓中 DNA との共有結合試験

SD ラット（雄 4 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを単回経口（原体：49.1 mg/kg 体重、溶媒：MC）投与し、6 時間後にと殺し、摘出した腎臓から、タンパク質及び DNA を分離し、それぞれに結合した放射能が測定された。陽性対照として ^{14}C で標識したジメチルニトロソアミンが腹腔内投与された。

その結果、^{14}C-クロロタロニル投与群のタンパク質中放射能は陽性対照と同程度であったが、DNA 中には認められず、クロロタロニルは腎臓の DNA に共有結合しないと考えられた。（参照 8、15）

（６）腎細胞構成物への放射能分布（ラット）

SD ラット（雄 12 匹）に ^{14}C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 6 時間後にと殺した後、摘出した腎臓の組織を分画し、細胞内画分の放射能が測定された。

腎臓内放射能の 81.2%TRR が可溶性画分に 18.7%がオルガネラ画分に含まれており、オルガネラ画分中の放射能の 54.5%がミトコンドリア画分に結合していた。（参照 5、15）

（７）GGT 阻害剤 AT-125 の作用性検索（ラット）

SD ラット（一群雄 3 匹）に GGT 阻害剤である AT-125 を 10 mg/kg 体重で腹腔内投与した後、^{14}C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿を採取して、代謝物について検討された。

尿中の放射能量は AT-125 処理群と無処理群で差が認められなかったが、pH 2 条件下で酢酸エチルで抽出可能な尿中放射能（投与後 0～6 又は 6～12 時間）は AT-125 投与群で 10.4%～17.4%であるのに対し、対照群では 73.3%～76.0%であった。AT-125 投与群の尿中の非抽出画分は pH 8 条件下でも抽出されない両性成分であり、非抽出画分にクロロタロニルのジグルタチオン抱合体が 42%TRR 以上、トリグルタチオン抱合体が約 15%TRR 以上認められた。

AT-125 は GGT 活性を阻害し、この阻害によりクロロタロニルのグルタチオン抱合体の尿中排泄が増加したことから、クロロタロニルの主要代謝経路としてグルタチオン抱合が関与すると考えられた。（参照 15）

（８）代謝物Ⅵの腎臓、血液及び尿中への分布試験（ラット）

SD ラット（雄）に ^{14}C-代謝物 VI を 115 mg/kg 体重（クロロタロニル換算で 57 mg/kg 体重）で単回経口又は腹腔内投与し、6 時間後にと殺し、腎臓、血液及び尿中の放射能分布が測定された。また、尿中の代謝物の同定・定量も実施された。

クロロタロニルの腹腔内投与における急性毒性試験［8.（1）］の LD_{50}（雌：12.7 mg/kg 体重）を超える用量の ^{14}C-代謝物 VI が投与されたが、明確な毒性症状は認められず、グルタチオン抱合による毒性の軽減が示唆された。

腎臓、血液及び尿において、経口投与で 0.20%TAR、0.40%TAR 及び 0.64%TAR、腹腔内投与で 3.22%TAR、3.96%TAR 及び 5.35%TAR の放射能が認められた。尿中の代謝物として経口投与では 14.1%TAR のチオール体が検出され、腹腔内投与ではチオール体はほとんど検出されなかった（1%TAR 未満）。経口投与における

尿中放射能中のチオール体は 5.1%TRR がジチオール体、9.0%TRR がトリチオール体で、腹腔内投与ではジメチルチオール体のみ 1%TRR 未満検出された。経口投与と腹腔内投与でチオール代謝物の尿中放射能に差があったことから、経口投与において代謝物 VI（モノチオール体）は更にグルタチオン抱合を受け、吸収前にチオール体に分解されると考えられた。（参照 15）

（９）ミトコンドリアの機能に対する代謝物Ⅵ及びⅦの影響評価（ラット）

SD ラット（雄）の肝臓及び腎臓を摘出し、それぞれのミトコンドリア懸濁液を調製して、ミトコンドリアタンパク質に代謝物 VI（クロロタロニルのモノ又はジグルタチオン抱合体）、VII_a 又は VII_b を肝臓では 1 mg につき 382 nmol、腎臓では 0.5 mg につき 191 nmol 添加し、更に呼吸基質及び ADP を添加してインキュベートし、ミトコンドリアへの呼吸阻害の程度（受容体制御比率、ACR）が検討された。

代謝物 VII_a 又は VII_b を添加した肝臓ミトコンドリアの ACR はそれぞれ 1.0 で、無処理対照群の 4.8 に対して有意な減少を示したことから、ミトコンドリア呼吸阻害作用を持つことが認められた。これらチオール同族体のグルタチオン抱合体である代謝物 VI において、ミトコンドリア呼吸阻害作用は認められなかった。腎臓ミトコンドリアについても同様の結果であったが、代謝物 VII_a（ACR：2.8）のミトコンドリア呼吸阻害作用は無処理対照群（ACR：3.7）に対して軽度であった。クロロタロニルのグルタチオン抱合体（代謝物 VI）はチオール同族体（代謝物 VII）へ代謝され、腎毒性を示すと考えられた。（参照 15）

（１０）腎ミトコンドリアの機能に対する代謝物Ⅵ及びⅦの影響評価（イヌ）

ビーグル犬及び雑種犬（計雄 4 匹）の腎臓を摘出し、腎臓ミトコンドリア懸濁液を調製して、腎臓ミトコンドリアタンパク質に代謝物 VI（クロロタロニルのモノ又はジグルタチオン抱合体）、VII_a 又は VII_b を 0.5 mg につき 191 nmol 添加し、更に呼吸基質及び ADP を添加してインキュベートし、ミトコンドリアへの呼吸阻害の程度（受容体制御比率、ACR）が検討された。

ジチオール同族体を添加した腎臓ミトコンドリアの ACR は 1.05 で、無処理対照群の 4.61 に対して有意な減少を示したことから、代謝物 VII_b が強度のミトコンドリア呼吸阻害作用を持つことが認められた。代謝物 VII_a（ACR：2.32）のミトコンドリア呼吸阻害作用は無処理対照群（ACR：3.99）に対して軽度であった。チオール同族体のグルタチオン抱合体である代謝物 VI において、ミトコンドリア呼吸阻害作用は認められなかった。クロロタロニルのグルタチオン抱合体（代謝物 VI）はチオール同族体（代謝物 VII）へ代謝され、腎毒性を示すと考えられた。（参照 15）

（１１）反復投与による腎臓中蓄積に係る検証

クロロタロニルの反復経口投与時の腎臓での蓄積性について、ラットを用いた単回及び反復経口投与による体内運命試験［1.(5)］及び［1.（2)］で得られた結果を用いてシミュレーションモデルによる検討が実施された。反復投与による腎臓中放射能分布は単回投与の繰り返しと一致すると仮定して 5 回反復投与のシミュレーションを行った結果、ラットを用いた体内運命試験［1.（2)］で得られた腎臓中放射能濃度はシミュレーションにより得られた予測濃度より 13%～21%低く、ラット腎臓中においてクロロタロニルの蓄積性はないものと考えられた。（参照 15）

（１２）無菌ラットにおける代謝経路の評価

無菌 SD ラット（雄 10 匹）に ^{14}C-クロロタロニル（溶媒：0.75%MC 水溶液）を 50.1 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿中のチオール誘導体を定量して、チオール誘導体の生成に対する腸内細菌の影響が検討された。

無菌ラットでは非無菌ラット［1.（5)］に比べ、投与後 96 時間に糞中に排泄された放射能はほぼ同量であったが、尿中放射能は 1/2、血液中では 1/3、腎臓中では 1/2 であった。また、無菌ラットの尿中における代謝物 VII_b 及び VII_c 含量は非無菌ラットの 2%以下であり、腸内細菌が代謝物 VI（グルタチオン抱合体）を経由するクロロタロニルの代謝に影響を及ぼすことが考えられた。（参照 15）

（１３）肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験（ラット）

SD ラット（一群雄 5 匹）を用いた 7 日間強制経口（原体：0、1.5、15 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験が実施された。最終投与 24 時間後に体重を測定し、と殺して試料が採取された。陽性対照として PB 経口投与群（80 mg/kg 体重/日）が設定された。

クロロタロニル投与群において、体重並びに肝及び腎重量に有意な増加は認められなかった。

各投与群で認められたタンパク含量及び酵素活性は表 107 に示されている。

肝臓では、80 mg/kg 体重/日投与群でチトクローム b5 の、15 mg/kg 体重/日以上投与群で GST の有意な増加が認められた。

腎臓では、80 mg/kg 体重/日投与群で glyoxylate reductase の有意な減少が、15 mg/kg 体重/日以上投与群で UGT の有意な増加が、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で GST の有意な増加が認められた。

クロロタロニル投与により、肝臓及び腎臓の代謝酵素が誘導されると考えられた。（参照 15）

表 107　タンパク含量及び酵素活性

臓器	試験項目	対照群	投与群(mg/kg 体重/日)			陽性対照群
			1.5	15	80	
肝臓	ミクロソーム総タンパク(mg)	431±26 (100)	386±22 (90)	334±28 (77)	334±41 (77)	596±31** (138)
	CYP [a]	0.456 ±0.014 (100)	0.422 ±0.010 (93)	0.455 ±0.018 (98)	0.460 ±0.020 (101)	1.06± 0.05*** (233)
	チトクローム b5 [a]	0.253 ±0.011 (100)	0.254 ±0.017 (97)	0.298 ±0.019 (118)	0.316 ±0.014* (125)	0.364 ±0.011*** (144)
	Aminopyrine *N*-demethylase [b]	5.84±0.65 (100)	5.96±0.42 (102)	6.35±0.31 (109)	6.03±0.44 (103)	9.56 ±0.19*** (164)
	AH [b]	0.447 ±0.020 (100)	0.450 ±0.023 (101)	0.437 ±0.028 (98)	0.411 ±0.011 (92)	0.697 ±0.044*** (156)
	ECOD [b]	0.539 ±0.034 (100)	0.484 ±0.021 (90)	0.554 ±0.065 (103)	0.481 ±0.028* (89)	1.42 ±0.05*** (263)
	UGT [b]	0.618 ±0.045 (100)	0.463 ±0.033 (75)	0.554 ±0.054 (90)	0.800 ±0.142 (129)	0.775 ±0.048 (125)
	GST [c]	1.45 ±0.08 (100)	1.57 ±0.09 (108)	2.19± 0.09*** (151)	2.24± 0.14*** (155)	3.25± 0.16*** (224)
	Glyoxylate reductase [d]	31.6±1.3 (100)	32.7±1.9 (104)	33.7±1.0 (107)	33.3±1.0 (106)	35.9±1.4 (114)
腎臓	ミクロソーム総タンパク(mg)	29±2 (100)	25±1 (86)	23±1* (79)	29±1 (100)	26±1 (90)
	CYP [a]	ND	ND	ND	ND	ND
	チトクローム b5 [a]	ND	ND	ND	ND	ND
	Aminopyrine *N*-demethylase [b]	ND	ND	ND	ND	ND
	AH [b]	ND	ND	ND	ND	ND
	ECOD [b]	0.175 ±0.013 (100)	0.200 ±0.014 (100)	0.266 ±0.011* (129)	0.188 ±0.009 (107)	0.179 ±0.006 (102)
	UGT [b]	2.19 ±0.15 (100)	2.63 ±0.13 (120)	4.25 ±0.27*** (194)	5.97 ±0.41*** (273)	2.07 ±0.13 (95)
	GST [c]	0.247 ±0.007 (100)	0.348 ±0.025** (141)	0.409± 0.010*** (166)	0.558± 0.021*** (226)	0.254 ±0.013 (103)
	Glyoxylate reductase [d]	66.0 ±2.8 (100)	69.9 ±6.0 (106)	61.7 ±2.0 (93)	43.7 ±3.3*** (66)	60.7 ±1.5 (92)

ND：検出限界以下
Dunnet の多重比較検定　*: p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001
[a]：nmol/mg タンパク、[b]：nmol/min/mg タンパク、[c]：μmol/min/mg タンパク、[d]：unit/mg タン

パク
数値は平均値±標準偏差、（　）内は対照群に対する比（%）

（１４）肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 5 匹）を用いた 7 日間強制経口（原体：0、0.75、7.5 及び 87.5 mg/kg 体重、2 回/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与による肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験が実施された。最終投与 24 時間後に体重を測定し、と殺して試料が採取された。陽性対照として PB 経口投与群（80 mg/kg 体重/日）が設定された。

各投与群で認められたタンパク含量及び酵素活性は表 108 に示されている。

87.5 mg/kg 体重投与群において腎比重量増加が有意に認められた以外は対照群との差は認められなかった。クロロタロニル投与により、肝臓及び腎臓の代謝酵素は誘導されなかった。（参照 15）

表 108 タンパク含量及び酵素活性

臓器	試験項目	対照群	投与群(mg/kg 体重/日)			陽性対照群
			1.5	15	80	
肝臓	ミクロソーム総タンパク(mg)	64±8 (100)	51±3 (80)	54±2 (84)	56±4 (88)	90±5** (141)
	UGT [a]	0.370 ±0.067 (100)	0.431 ±0.025 (116)	0.427 ±0.079 (115)	0.513 ±0.070 (139)	0.489 ±0.028 (132)
	GST [b]	4.74 ±0.24 (100)	4.12 ±0.24 (87)	4.97 ±0.25 (105)	4.47 ±0.15 (94)	5.04 ±0.18 (106)
	Glyoxylate reductase [c]	22.0 ±0.6 (100)	22.8 ±1.1 (103)	22.6 ±1.1 (103)	22.8 ±0.9 (103)	20.5 ±0.6 (93)
腎臓	ミクロソーム総タンパク(mg)	10±1 (100)	10±1 (100)	11±1 (110)	10±1 (100)	9±0 (90)
	UGT [a]	0.492 ±0.062 (100)	0.561 ±0.138 (114)	0.460 ±0.083 (93)	0.626 ±0.062 (127)	0.726 ±0.084 (148)
	GST [b]	0.140 ±0.007 (100)	0.119 ±0.007 (0.85)	0.223 ±0.083 (160)	0.234 ±0.011 (167)	0.130 ±0.009 (93)
	Glyoxylate reductase [c]	42.0 ±2.4 (100)	35.7 ±1.8 (85)	40.0 ±0.9 (95)	39.1 ±1.7 (93)	40.8 ±1.2 (97)

Dunnet の多重比較検定　**: p<0.01
[a]：nmol/min/mg タンパク、[b]：μmol/min/mg タンパク、[c]：unit/mg タンパク
数値は平均値±標準偏差、（　）内は対照群に対する比（%）

（１５）腎細胞増殖への影響試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 90 日間混餌（原体：0、1.5、3、

15 及び 80 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 109 参照）投与による腎細胞増殖への影響試験が実施された。

表 109　腎細胞増殖への影響試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		1.5	3	15	80
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.49	3.0	14.9	79.6
	雌	1.51	3.0	14.8	79.7

いずれの投与群においても一般状態、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎絶対及び比重量の増加が認められた。

病理組織学的検査において、80 mg/kg 体重/日投与群の雄で再生上皮（軽度）の増加が、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の上皮過形成が認められたが、雌ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

いずれの投与群においても、PCNA 標識率（雄：0%～0.005%、雌：0.005%～0.024%）は非常に低かった。上皮過形成が認められた雄の投与群においても PCNA 標識率の上昇が認められなかったことは、染色時期が細胞増殖時期と一致しなかった可能性が考えられた。（参照 15）

（１６）腎臓の病理組織学的検査①

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に 4 日間混餌（原体：1,750 ppm、平均検体摂取量：223 mg/kg 体重/日）投与又は 1、2、3 若しくは 4 日間強制経口（原体：0 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 懸濁液）投与し、混餌投与群では投与 4 日後に、強制経口投与群では最終投与 24 時間後にと殺して、腎臓の病理組織学的検査が実施された。

4 日間混餌投与群及び 2 日間以上強制経口投与群において、広範な近位尿細管上皮空胞変性が認められた。混餌投与群においては強制経口投与群に比べて、尿細管への影響がより多く認められた。（参照 8）

（１７）腎臓の病理組織学的検査②

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に 1、2、3 又は 4 日間強制経口（原体：0 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 懸濁液）投与し、最終投与 24 時間後にと殺して、腎臓の病理組織学的検査が実施された。

一般状態、体重及び摂餌量において、検体投与の影響は認められなかった。4 日間投与群において、腎比重量増加が認められた。

近位曲尿細管第 2 分節の一部において、時間依存的な影響が認められ、投与 1 日後に単一好酸性細胞（single hypereosinophilic cells）が、投与 2～4 日後に近

位尿細管第 2 分節全体に影響を及ぼす水腫性変性が認められた。好酸性単球における所見の重篤度は反復投与により徐々に減少したが、水腫性変性では増加した。また、投与 2～4 日後に近位尿細管第 2 分節において、分裂細胞数の増加が認められた。（参照 8）

（１８）腎臓の病理組織学的検査③

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に、1 又は 2 日間強制経口（原体：0 及び 175 mg/kg 体重、8 時間間隔で 2 回/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、最終投与 4 時間後［1 日間投与群（投与群 ii）］又は 16 時間後［対照群 i、1 日間投与群（投与群 iii）及び 2 日間投与群（投与群 iv）］にと殺して、眼及び腎臓について病理組織学的検査が実施された。

投与群 iv において体重減少が認められた。投与群 iii 及び iv においては軽度の軟便が認められた。

腎臓において投与群 iii 及び iv で尿細管上皮細胞空胞化が、投与群 ii の数例並びに投与群 iii 及び iv の全例で近位曲尿細管における局所性上皮腫大及び点状細胞質空胞が認められた。各所見の発生頻度及び重篤度は、1 日間投与群（投与群 ii 及び iii）より 2 日間投与群（投与群 iv）において高く、症状は最終投与 4 時間後（投与群 ii）より最終投与 16 時間後（投与群 iii）において重度であった。投与群 iv では、小空胞の癒着及び複数の点状大空胞が認められた。眼において検体投与による影響は認められなかった。（参照 8）

（１９）腎臓の病理組織学的検査④

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に 2 若しくは 4 日間混餌（原体：0 及び 1,750 ppm、平均検体摂取量：それぞれ 193 及び 182 mg/kg 体重/日）投与又は 2 日間強制経口（原体：0 及び 179 mg/kg 体重/日、8 時間間隔で 2 回/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、混餌投与群では投与 2 又は 4 日後に、強制経口投与群では投与 2 日後にと殺して、腎臓の病理組織学的検査が実施された。

経口投与群では、軟便、糞量の減少、努力呼吸及び赤色の鼻汁が、体重減少（15%）及び摂餌量減少（40%）を伴って認められた。混餌投与群では、僅かな体重増加抑制が認められた。

検体投与群の全例で、尿細管上皮細胞空胞化、核濃縮、近位上皮細胞の刷子縁消失及び尿細管上皮変性が認められた。（参照 8）

（２０）腎臓の病理組織学的検査⑤

Fischer ラット（匹数不明）に 13 週間経口（原体：175 mg/kg 体重/日）投与し、投与 4 及び 7 日並びに 2、4、6、8、10、12 及び 13 週後に動物をと殺して、腎臓の病理組織学的検査が実施された。

投与 4 日後に近位尿細管空胞変性が認められ、投与 2 週以降は好塩基性尿細管

病巣及び/又は増殖性間質線維症への進行を伴って認められた。（参照 8）

（２１）単回投与における腎臓への影響試験①

Fischer ラット（一群雄 4 匹）に単回強制経口（原体 : 0 及び 1,000 mg/kg 体重）投与し、投与 24、48 又は 96 時間後に動物をと殺して、腎臓の病理組織学的検査及びチオール濃度測定が実施された。試験終了時に血液生化学的検査が実施された。12 時間間隔で投与後 48 時間まで尿が採取された。

体重及び腎重量において、検体投与の影響は認められなかった。

投与 24 及び 48 時間後に ALT 及び ALP の減少が、投与 24 時間後に CK の減少が認められた。血漿中の Cre 及び Ure 濃度に影響は認められず、尿量及び GGT 活性は増加しなかった。チオール濃度測定により投与 48 時間後に腎臓中グルタチオン及びシステイン濃度の上昇が認められた。投与後 24 及び 48 時間の尿中において、Glu、TP 及び *N*-アセチルグルコサミニダーゼ活性が対照群に比べて 2～3 倍増加した。

近位尿細管曲部第 2 分節において、好酸性細胞（eosinophilic cells）の増加、空胞化、尿細管細胞壊死及び分裂細胞増加が時間依存的に認められた。クロロタロニルの急性投与により中程度の腎尿細管傷害を誘発すると考えられた。（参照 8）

（２２）単回投与における腎臓への影響試験②

Fischer ラット（一群雄 5 匹）に単回強制経口（原体 : 0 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1%CMC）投与し、投与 96 又は 144 時間後にと殺して、血液生化学的検査及び腎臓の病理組織学的検査が実施された。24 時間間隔で投与 144 時間後まで尿が採取され、尿検査及び NMR による分析が実施された。

体重、腎重量及び血液生化学的検査結果において、検体投与の影響は認められなかった。

投与後 96 及び 144 時間の尿中において、Glu、TP、*N*-アセチルグルコサミニダーゼ活性及び GGT 活性が対照群に比べて 2～3 倍増加した。尿の NMR 分析により、内因性代謝物の変化（酢酸及び乳酸の排泄増加並びにクエン酸、コハク酸及びα-ケトグルタル酸の排泄減少）が認められ、腎尿細管における影響と一致した。

投与 96 時間後に近位尿細管第 2 分節における空胞化が顕著に認められたが、投与 144 時間後に回復及び再生が認められた。（参照 8）

（２３）腎細胞増殖の評価

Fischer ラット（匹数不明）に 90 日間混餌（原体 : 0 及び 175 mg/kg 体重/日）投与し、一群 7 匹ずつ投与 7、28 及び 91 日後にと殺する 3.5 日前に BrdU を含む浸透ポンプが埋め込まれ、腎臓における細胞増殖についての検討並びに胃及び腎臓の病理組織学的検査が実施された。

投与 54 日以降に暗黄色の尿が認められた。体重は投与 1 週後に減少し、投与 2 週以降増加したが、投与 13 週後では対照群に比べて 4%低値であった。

腎絶対及び比重量増加並びに腎細胞増殖が全検査時点で認められた。投与 7 日後に細胞増殖は最大となりその後経時的に減少した。

前胃において、肉眼的病理検査では、検体投与群の全例で肥厚及びびらんが、並びに投与 7 日後の 4/14 例で潰瘍が認められ、病理組織学的検査では、粘膜下水腫、角質化及び扁平上皮過形成が認められた。腎臓において病理組織学的検査では、細胞質空胞化、核濃縮、核融解及び細胞腫大で特徴付けられる近位尿細管曲部変性、細胞壊死、尿細管細胞過形成及び肥厚が認められた。（参照 8）

（２４）前胃及び腎臓への影響試験（ラット）

Fischer ラット（一群雄 90 匹、各時点 10 匹ずつと殺）を用いた混餌［原体投与（目標値）：175 mg/kg 体重/日］投与による前胃及び腎臓への影響試験（90 日間）が実施された。本試験では、90 日間亜急性毒性試験（ラット）②及び③［10.（2）及び（3）］、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①及び②［11.（7）及び（8）］等で認められた前胃及び腎臓に関する毒性所見について、発生メカニズム考察のため、経時変化が検討された。

前胃及び腎臓で認められた経時変化は表 110 に示されている。

投与群において体重増加抑制（投与 7 日以降）及び摂餌量減少（投与 4 日以降）が認められ、腎絶対重量は投与 7 日を除く全ての採取時に、腎比重量は全ての採取時に有意に増加した。

前胃では投与 4 日以降、刺激性変化が発現した。腎臓では投与 7 日までは近位尿細管曲部上皮の変性を特徴とした変化が、投与 2 週以降では近位尿細管曲部上皮過形成及び尿細管肥大を特徴とした変化がそれぞれ認められた。（参照 15）

表 110　前胃及び腎臓で認められた経時変化

所見		採取時間								
		4 日	7 日	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	90 日
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10
前胃	粘膜肥厚 b	0	0	0	8	9	10	9	10	10
	粘膜びらん b	0	10	8	4	2	4	0	0	0
	潰瘍	10	1	0	4	0	0	0	0	0
	びらん	0	4	8	9	6	4	3	0	2
	扁平上皮過形成	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	扁平上皮角化亢進	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	近位尿細管曲部上皮細胞空胞化	10	10	0	0	0	3	0	0	0
	近位尿細管曲部上皮細胞核濃縮	10	10	0	0	0	3	0	0	0
	近位尿細管曲部刷子縁消失	9	10	0	0	0	0	0	0	0
	近位尿細管曲部上皮再生	0	10	5	3	10	10	10	10	10
	近位尿細管曲部上皮過形成	2	0	0	5	10	10	10	9	10
	尿細管肥大	0	0	7	8	10	10	10	9	10
	明細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	3	10
	近位尿細管曲部上皮細胞空胞変性									
	軽度	0	0	2	0	2	9	6	6	2[a]
	中程度、高度	10	10	0	0	0	0	0	0	0
	好塩基性尿細管									
	軽度	0	0	2	0	3	2	1	0	1[a]
	中程度	0	0	0	0	2	5	7	10	8[a]
	間質線維増生	0	0	0	0	0	0	4	8	6[a]

注）統計検定は実施されていない。
[a]：検査動物数は 9 例（1 例は死後融解による）
[b]：肉眼的病理検査結果

（２５）胃、十二指腸及び腎臓の病理組織学的検査

Fischer ラット（一群雄 6 匹）に 28 日間混餌（原体 : 0、1.5、15 及び 175 mg/kg 体重/日）投与し、投与 7、14、21 及び 28 日後にと殺して、胃、十二指腸、腎臓及び異常がみられた臓器・組織について病理組織学的検査が実施された。通常の組織染色に加え、胃では BrdU 染色が、腎臓では PCNA 染色が実施された。

一般症状、体重及び摂餌量において、検体投与の影響は認められなかった。15 mg/kg 体重/日以上投与群で胃及び腎重量増加が認められた。

肉眼的病理検査では、175 mg/kg 体重/日投与群で胃の白色化が認められた。病理組織学的検査では、前胃において 175 mg/kg 体重/日投与群の全検査日及び 15 mg/kg 体重/日投与群の投与 21 及び 28 日後に、水腫、びらん、炎症性細胞浸潤、角質増殖及び扁平上皮過形成が認められた。腎臓においては、175 mg/kg 体重/日投与群の全検査日での全例及び 15 mg/kg 体重/日投与群の投与 28 日後での 1 例で、近位尿細管上皮細胞空胞化が認められた。

175 mg/kg 体重/日投与群の全検査日及び 15 mg/kg 体重/日投与群の投与 7、14 及び 21 日後において、腎臓の PCNA 標識率が用量依存的に増加した。175 mg/kg 体重/日投与群の全検査日及び 15 mg/kg 体重/日投与群の投与 21 及び 28 日後において、胃の BrdU 染色細胞数が用量依存的に増加した。（参照 8）

（２６）胃及び腎臓の増殖性病変解析試験（ラット）

Fischer ラット（一群雄 6 匹）を用いた 28 日間混餌（原体 : 0、1.5、15 及び 175 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 111 参照）投与による胃及び腎臓の増殖病変解析試験が実施された。

表 111　胃及び腎臓の増殖性病変解析試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		1.5	15	175
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.48	14.9	175

いずれの投与群においても一般症状、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 112 に、BrdU 及び PCNA 免疫染色結果は表 113 にそれぞれ示されている。

前胃における BrdU 標識数は扁平上皮の再生増殖部で高い陽性率を示し、反復投与の刺激によるびらん等の退行性病変に対する反応性及び再生性の細胞増殖活性の持続が確認された。腎臓の近位尿細管曲部上皮における PCNA 陽性細胞数は投与 7 日（175 mg/kg 体重/日投与群）又は 14 日（15 mg/kg 体重/日投与群）をピークに徐々に減少する傾向を示したことから、この変化は近位尿細管曲部上皮細

胞のクロロタロニルに対する一過性の適応反応と考えられた。（参照 11、15）

表 112　各投与群で認められた毒性所見

投与群	雄
175 mg/kg 体重/日	・近位尿細管曲部上皮細胞空胞化[a]
15 mg/kg 体重/日以上	・腎及び胃絶対及び比重量増加 ・胃の白色化[§] ・前胃浮腫、出血[§]、びらん[a]、炎症性細胞浸潤、扁平上皮の過形成[a]及び角化亢進[a]
1.5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。
[a]：15 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

表 113　BrdU 及び PCNA 免疫染色結果

臓器 (染色法)	投与群 (mg/kg 体重/日)	検査時期			
		7 日	14 日	21 日	28 日
前胃 (BrdU 免疫染色)	0	4	7	5	5
	1.5	5	5*	4	9
	15	7	6*	20	20*
	175	267***	319***	305***	250***
腎臓 (PCNA 免疫染色)	0	0.58	0.72	0.90	0.94
	1.5	0.50	0.84	1.17	0.87
	15	1.21***	1.98**	1.35**	1.10
	175	6.86***	4.31***	3.10***	2.78***

Student's t-test(等分散)、Aspin-Welch's t-test(不等分散)片側検定
*:p<0.05、**: p<0.01、***: p<0.001

（２７）ラット胃腸粘膜細胞によるクロロタロニルの代謝（*in vitro*）

SD ラット（雄）の胃腸粘膜の表面に位置する細胞（胃扁平上皮細胞、胃腺細胞及び小腸細胞、いずれも非滅菌）を切削し、^{14}C-クロロタロニルを含む生理食塩水中で 37℃、6 時間インキュベートして、代謝物の検索が実施された。

代謝物 I が対照群から 2.7%TAR、細胞存在下においても少量（定量結果なし）検出された。胃扁平上皮細胞存在下では未変化のクロロタロニルは約 30%に減少し、代謝物 VI のうちモノ及びジグルタチオン抱合体に対応するピークが検出された。胃腺細胞及び小腸細胞存在下では未変化のクロロタロニルは検出されず、代謝物 VI のうちモノ及びジグルタチオン抱合体に対応するピークが、小腸細胞存在下では更にトリ及びテトラグルタチオン抱合体に対応するピークがそれぞれ検出された。ラットの胃腸粘膜表面の細胞中の細菌がクロロタロニルのグルタチオン抱合体及び同様の挙動を示す極性代謝物への代謝に寄与していると考えられた。（参照 15）

（２８）ラット胃腸粘膜表面から漿膜表面への移行試験（*in vitro*）

SD ラット（雄）から摘出した腸断片の嚢中に ^{14}C-クロロタロニル（溶媒：0.75%MC）を注入し、緩衝液中で 37℃、6 時間インキュベートして、クロロタロニル及びその代謝物の腸嚢（粘膜側）内の緩衝液中（漿膜側）への移行について検討された。

約 7%TAR が粘膜側から漿膜側へ移行し、漿膜側で未変化のクロロタロニルは検出されず代謝物が数種認められたことから、腸壁から吸収される物質は未変化のクロロタロニルではなく、代謝物であると考えられた。代謝物は同定されなかった。（参照 15）

＜腎腫瘍及び前胃腫瘍の発生機序のまとめ＞

得られた毒性試験及び機序検討試験の結果から、ラット及びマウスで増加した腎尿細管腫瘍は、尿細管 S2 において腎尿細管を傷害する代謝物が生成され、その持続的な細胞傷害とそれに対する細胞増殖が関与していると考えられた。尿細管傷害の機序として、グルタチオン抱合体（代謝物 VI）から生成するメルカプツール酸体から CS-リアーゼ（β-リアーゼ）によって生じるチオフェノール体の持続的暴露が関与していると考えられた。また、ラット及びマウスで増加した前胃の扁平上皮癌は、本剤の有する持続的な前胃粘膜扁平上皮への直接刺激作用が関与していると考えられた。

（２９）90 日間亜急性毒性試験（クロロタロニル及び代謝物VIの比較試験、ラット）

Fischer ラット（一群雄 15 匹）を用いた反復強制経口（クロロタロニル：0 及び 75 mg/kg 体重/日、代謝物 VI：0 及び 150 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。本試験では、90 日間亜急性毒性試験（ラット）②及び③［10. (2)及び(3)］、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①及び②［11. (7)及び(8)］等で認められた所見を考慮し、病理組織学的検査は胃及び腎臓でのみ実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 114 に示されている。

クロロタロニル投与群で認められた胃の毒性所見は、代謝物 VI 投与群では認められず、クロロタロニルの胃粘膜に対する局所的な慢性刺激による影響と考えられた。（参照 8、15）

表 114　90 日間亜急性毒性試験（クロロタロニル及び代謝物Ⅵの比較試験、ラット）で認められた毒性所見

クロロタロニル (75 mg/kg 体重/日)	代謝物 VI (150 mg/kg 体重/日)
・暗黄色尿(14/15 例) ・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・腎絶対及び比重量増加 ・近位尿細管曲部上皮過形成(14/15 例)§及び肥大(14/15 例)§ ・近位尿細管上皮巨大核(3/15 例)§ ・胃扁平上皮過形成(14/15 例)§及び角化亢進(3/15 例)§ ・前胃びらん(5/15 例)§及び潰瘍(9/15 例)§ ・好塩基性尿細管集簇巣(12/15 例)§ ・近位尿細管空胞変性(13/15 例)§ ・尿細管拡張(9/15 例)§ ・尿細管円柱(12/15 例)§ ・間質線維化(13/15 例)§	・死亡 1 例 [喘鳴、呼吸困難、外陰部の黄色汚れ、触知体温低下、眼の異常] ・腎絶対及び比重量増加 ・近位尿細管曲部上皮過形成(15/15 例)§及び肥大(11/15 例)§ ・好塩基性尿細管集簇巣(15/15 例)§ ・近位尿細管空胞変性(5/15 例)§ ・尿細管拡張(8/15 例)§ ・尿細管円柱(9/15 例)§ ・間質線維化(13/15 例)§

[　]内は切迫と殺動物の所見
§：統計検定が実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

（３０）食道及び胃の細胞増殖活性検索試験（イヌ）

1 年間慢性毒性試験（イヌ）［11. (4)］における対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群において得られた食道及び胃（噴門部、胃底部及び幽門部）のパラフィンブロックから切片を作成し、抗 PCNA 抗体を用いた免疫染色法により細胞増殖活性検索試験が実施された。

PCNA 標識率において、いずれの組織にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

イヌの食道及び胃では検体投与による細胞増殖活性に対する影響は認められず、ラットの前胃で認められた病変に類似する作用はイヌでは認められないと考えられた。（参照 15）

（３１）細胞形質転換及び腫瘍誘発性試験

Fischer ラット胎児由来細胞（F1706 及び H4536）に原体を 0.00001、0.0001 及び 0.001 μg/mL で添加して細胞形質転換試験が実施され、結果は陰性であった。

また、原体を 0.001 μg/mL 添加し培養された細胞を Fischer ラット新生児に皮下移植して腫瘍誘発性について検討された。移植後 3 か月において、腫瘍の発生は認められなかったことから、クロロタロニルは形質転換誘起性を有さないと考えられた。（参照 15）

（３２）細胞形質転換及び腫瘍誘発性試験（代謝物Ⅰ）

Fischer ラット胎児由来細胞（F1706 及び H4536）に代謝物Ⅰを 0.1、1 及び 10

μg/mL で添加して細胞形質転換試験が実施され、結果は陰性であった。

また、代謝物 I を 10 mg/mL 添加して培養された細胞を Fischer ラット新生児に皮下移植して腫瘍誘発性について検討された。移植後 3 か月において、H4536 細胞では腫瘍の発生は認められなかった。F1706 細胞では遅発性腫瘍の発生が認められたが、この腫瘍の発生は細胞移植時に自然形質転換を起こした細胞が僅かに混入していたことが原因と考えられたことから、代謝物 I は形質転換誘起性を有さないと考えられた。（参照 15）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クロロタロニル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したクロロタロニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 48 時間の吸収率は、15.7%～32.0%と算出された。残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、経時的に減少したが、腎臓では肝臓に比べ最高濃度に達する時間が長くなる傾向がみられた。投与放射能は投与後 168 時間でほとんど排泄され、主に糞中に排泄された。未変化のクロロタロニルのほか、主要代謝物として I 及び III が認められ、ほかに尿中から代謝物 VI、VII 及び VIII が認められた。

^{14}C で標識した代謝物 I のラットを用いた動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 96 時間の吸収率は、26%～30%と算出された。残留放射能濃度は肝臓で最も高く、投与放射能は主に糞中に排泄された。

^{14}C で標識したクロロタロニルの畜産動物を用いた体内運命試験の結果、泌乳ヤギでは未変化のクロロタロニルは認められず、可食部に 10%TRR を超える代謝物として I が認められた。産卵鶏では残留放射能は肝臓でのみ残留放射能が認められたが、投与後速やかに消失した。代謝物 I の投与においては、いずれの動物においても主要成分として代謝物 I が認められた。

^{14}C で標識したクロロタロニルの植物体内運命試験の結果、未変化のクロロタロニルのほか、10%TRR を超える代謝物として I（にんじん茎葉部）が認められた。

^{14}C で標識したクロロタロニルの後作物における植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として I（にんじん根部及び頂部、豆基部及びさや並びに小麦わら）、II（にんじん根部）及び III（レタス、にんじん根部及び頂部並びに小麦穀粒及びわら）が認められた。

クロロタロニルを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、クロロタロニルの最大残留値は、キウィー（果皮）における 42.5 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、茶（荒茶）における 5.2 mg/kg であった。

クロロタロニル投与によるクロロタロニル及び代謝物 I を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、クロロタロニルは乳汁では認められず、組織での最大残留値は肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪の 0.05 μg/g であった。代謝物 I の最大残留値は、乳汁で 1.30 μg/g、組織で腎臓の 0.7 μg/g であった。

クロロタロニル及び代謝物 I の混合物投与によるクロロタロニル及び代謝物 I を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、クロロタロニルの最大残留値は乳汁で 0.04 μg/g、組織で筋肉の 0.35 μg/g であった。代謝物 I の最大残留値は、乳汁で 0.89 μg/g、組織で腎臓の 9.0 μg/g であった。

各種毒性試験結果から、クロロタロニル投与による影響は、主に腎臓（近位尿細管上皮過形成等）及び前胃（粘膜上皮過形成、角化亢進等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びマウスにおいて前胃乳頭腫及び扁平上皮癌並びに腎尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物Iを用いた各種毒性試験の結果、代謝物I投与による影響は主に血液（貧血）、肝臓（肝細胞壊死：イヌ）及び腎臓（尿細管変性：イヌ、重量増加）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験において代謝物 I、II 及び III が、畜産動物を用いた体内運命試験において代謝物 I が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 II はラットにおいて認められなかったが、10 %TRR を超えて認められたのは後作物試験におけるにんじん（根部）のみであった。代謝物 I 及び III はいずれもラットでも検出される代謝物であるが、代謝物 I については親化合物よりも毒性が強く畜産物残留試験における残留濃度が親化合物に比べて高かったことから、暴露評価対象物質は農産物中ではクロロタロニル（親化合物のみ）、畜産物中ではクロロタロニル及び代謝物 I と設定した。

クロロタロニル及び代謝物 I の各試験における無毒性量等は表 115 及び 116 に、単回経口投与等により惹起される可能性のある毒性影響等は表 117 及び 118 に示されている。

クロロタロニルについて、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①において無毒性量 0.7 mg/kg 体重/日が得られているが、本試験の最小毒性量は 2.7 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②では 2.08 mg/kg 体重/日の無毒性量が得られており最小毒性量では同様の所見が認められていることから、この差は用量設定の違いによるものと考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットにおける無毒性量を 2.08 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると判断した。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験②の 1.86 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 0.018 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量（ADI）と設定した。

また、クロロタロニ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、ラットを用いた腎臓の病理組織学的検査②及び③において 175 mg/kg 体重で腎臓の病理組織学的所見が認められ無毒性量が得られなかったが、ラットを用いた単回投与毒性試験①及び②の総合評価において無毒性量 60 mg/kg 体重が得られていることから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.6 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

クロロタロニル

ADI	0.018 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験②
（動物種）	マウス
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.86 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.6 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	単回経口投与毒性試験①及び②並びに腎臓の病理組織学的検査②及び③の総合評価
（動物種）	ラット
（期間）	1、2、3 又は 4 日間
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	60 mg/kg 体重
（安全係数）	100

代謝物 I については、クロロタロニルより最小の無毒性量が低く、毒性プロファイルが異なることから、クロロタロニルに加え、代謝物 I に関しての ADI 及び ARfD を設定することが適当と考えられた。代謝物 I に関し、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 3 世代繁殖試験の 0.75 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 4.5 mg/kg 体重/日であった。一方、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量は 0.83 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 1.8 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会農薬専門調査会はこれらの試験で認められた毒性所見及び用量の差を総合的に評価し、無毒性量を 0.83 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0083 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、代謝物 I の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 2.5 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 0.025 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

代謝物Ⅰ（2,5,6-トリクロロ-4-ヒドロキシイソフタロニトリル）

ADI	0.0083 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.83 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.025 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～18 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	2.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

＜参考＞

＜JMPR（2009 年）＞

クロロタロニル

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.6 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	単回投与毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	60 mg/kg 体重
（安全係数）	100

代謝物 I

ADI	0.008 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	0.03 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～18 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜EPA（1999 年）＞

cRfD	0.02 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	発がん性試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	2 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD	設定の必要なし

＜APVMA（2009 年）＞

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	不明

（参照 6、8、10）

表 115　クロロタロニルの各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験①	0、467、700、 1,050、1,580 ppm 雄：30.8、46.6、 73.5、109 雌：34.9、50.9、 75.7、111			雄：109 雌：111 雌雄:毒性所見なし	雄：109 雌：111 雌雄:毒性所見なし
	90 日間 亜急性毒性 試験②	雄：37.1、75.2、 164、352、705、 1,410 雌：40.5、76.4、 166、354、703、 1,420	－ 腎重量増加	－ 体重増加抑制、胃 炎、腎比重量増加等	雄：－ 雌：－ 雌雄:近位尿細管上 皮過形成等	雄：－ 雌：－ 雌雄:腎重量増加及 び急性巣状胃炎
	90 日間 亜急性毒性 試験③	雄：1.5、3.0、 10.3、40.7 雌：1.5、3.1、 10.2、40.7	雄：10.3 雌：10.2 雌雄：腎重量増加 雄:近位尿細管上皮 過形成	3 腎尿細管上皮過形 成等	雄：3.0 雌：3.1 雌雄:前胃部粘膜の 過形成及び角化亢 進等	雄：3.0 雌：3.1 雌雄:前胃部粘膜の 過形成及び角化亢 進
	90 日間 亜急性	0、30、300、3,000 ppm			雄：22.0 雌：24.2	雄：22.0 雌：24.2

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	神経毒性 試験	雄：0、2.1、22.0、232 雌：0、2.4、24.2、243			雌雄：体重増加抑制等 （亜急性神経毒性は認められない）	雌雄：体重増加抑制等 （亜急性神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性 試験①	0、4、10、20、30、40、60 ppm 雄：0、0.17、0.42、0.87、1.29、1.72、2.55 雌：0、0.20、0.51、1.05、1.57、2.06、3.07			雄：2.55 雌：3.07 雌雄：毒性所見なし	雄：2.55 雌：3.07 雌雄：毒性所見なし
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、15、60、240、1,200 ppm 雄：0、0.7、2.7、10.6、54 雌：0、0.9、3.3、13.9、70	2.7（全身毒性） 腎重量増加等 0.7（局所毒性） 前胃上皮過形成及び角化亢進等		雄：0.7 雌：0.9 雌雄：前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成等 （前胃の乳頭腫又は扁平上皮癌）	
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	雄：0、2.10、4.19、15.8、181 雌：0、2.08、4.16、15.7、182	1.8（全身毒性） 尿細管上皮過形成等 1.8（局所毒性）	2 腎重量増加、近位尿細管過形成等 （前胃乳頭腫及び	雄：2.10 雌：2.08 雌雄：前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進等	雄：2.10 雌：2.08 雌雄：前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			前胃粘膜上皮過形成	癌)	(前胃乳頭腫及び扁平上皮癌並びに尿細管腺腫及び腺癌)	(前胃扁平上皮癌及び尿細管腺癌)
	2 年間 発がん性 試験	雄:0、40.5、81.1、178 雌:0、40.1、80.3、176	雄:－ 雌:－ 雌雄:尿細管上皮過形成等 (前胃扁平上皮癌)	－ 尿細管上皮過形成等 (胃乳頭腫及び腎臓における腺腫及び腺癌)	雄:－ 雌:－ 雌雄: 前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進、尿細管上皮過形成等 (前胃乳頭腫及び扁平上皮癌並びに尿細管腺腫及び腺癌)	雄:－ 雌:－ 雌雄:前胃粘膜過形成及び角化亢進、腎尿細管上皮過形成等 (前胃扁平上皮癌及び尿細管腺癌)
	2 世代 繁殖試験	0、500、1,500、3,000 ppm		親動物:－ 児動物:115 親動物:腎及び前胃組織過形成 児動物:体重増加抑制	親動物 P 雄:－ P 雌:－ F_1 雄:－ F_1 雌:－ 児動物 P 雄:103	親動物 P 雄:－ P 雌:－ F_1 雄:－ F_1 雌:－ 児動物 P 雄:103

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
		P 雄：0、34.1、103、211 P 雌：0、38.5、118、239 F_1 雄：0、34.0、105、215 F_1 雌：0、40.7、122、254			P 雌：118 F_1 雄：105 F_1 雌：122 親動物 雌雄：前胃扁平上皮細胞過形成等 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）	P 雌：118 F_1 雄：105 F_1 雌：122 親動物 雌雄：前胃扁平上皮過形成等 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	0、25、100、400	母動物及び胎児：100 母動物：死亡率増加、体重増加抑制等 胎児：着床後胚吸収増加	母動物及び胎児：100 母動物：死亡率増加及び体重増加抑制 胎児：総吸収胚率増加	母動物：100 胎児：100 母動物：死亡、体重増加抑制等 胎児：早期吸収胚率上昇 （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：400 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、7.5、15、50、275、750 ppm 雄：0、1.2、2.5、8.5、47.7、124 雌：0、1.4、3.0、9.8、51.4、141	47.7 腎重量増加及び腎上皮過形成		雄：2.5 雌：3.0 雌雄：前胃扁平上皮過形成及び角化亢進	雄：2.5 雌：3.0 雌雄：前胃粘膜扁平上皮過形成等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 年間 発がん性 試験①	0、750、1,500、3,000 ppm 雄 : 0、119、251、517 雌 : 0、134、279、585	－ 腎重量増加等 (尿細管腺腫及び癌)	－ 腎重量増加等 (胃及び腎臓における腫瘍)	雄 : － 雌 : － 雌雄 : 食道扁平上皮角化亢進、尿細管上皮過形成等 (前胃乳頭腫及び扁平上皮癌並びに尿細管腺腫及び腺癌)	雄 : － 雌 : － 雌雄 : 前胃扁平上皮粘膜過形成等 (尿細管腺癌)
	2 年間 発がん性 試験②	0、10/15、40、175、750 ppm 雄 : 0、1.86、5.35、23.2、99.7	1.9 前胃扁平上皮過形成及び角化亢進	5.35 腎尿細管過形成 (発がん性は認められない)	雄 : 1.86 雄 : 前胃粘膜角化亢進及び扁平上皮過形成 (発がん性は認められない)	雄 : 1.86 雄 : 前胃粘膜角化亢進及び扁平上皮過形成 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、5、10、20	母動物 : 10 胎児 : 20 母動物 : 体重増加抑制 胎児 : 毒性所見なし	母動物 : 10 胎児 : 20 母動物 : 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物 : 10 胎児 : 20 母動物 : 死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物 : 10 胎児 : 20 母動物 : 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
イヌ	16 週間 亜急性 毒性試験	0、250、500、750 ppm 雄 : 0、8.8、16.0、24.7 雌 : 0、8.5、18.0、25.7			雄 : 24.7 雌 : 25.7 雌雄 : 毒性所見なし	雄 : 24.7 雌 : 25.7 雌雄 : 毒性所見なし
	90 日間 亜急性毒性 試験	0 、 15 、 150 、 750/500	15 体重増加抑制及び Chol 増加	15 体重増加抑制	雄 : 15 雌 : 15 雄 : 体重増加抑制等 雌 : Chol 増加等	
	1 年間慢性 毒性試験	0、15、150、500	150 体重増加抑制等	150 体重増加抑制	雄 : 15 雌 : 15 雌雄 : 腎近位尿細管曲部上皮色素沈着	雄 : 150 雌 : 150 雌雄 : 体重増加抑制等
	2 年間慢性 毒性試験①	0、1,500、15,000、30,000 ppm 雄 : 0、45.0、430、880 雌 : 0、44.1、445、769			雄 : － 雌 : － 雌雄 : 甲状腺比重量増加等	雄 : － 雌 : － 雌雄 : 甲状腺及び腎臓絶対及び比重量増加等
	2 年間慢性 毒性試験②	0、60、120 ppm 雄 : 0、1.83、3.60 雌 : 0、1.54、3.58			雄 : 3.60 雌 : 3.58	雄 : 3.60 雌 : 3.58

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
					雌雄:毒性所見なし	雌雄:毒性所見なし
	2 年間慢性毒性試験①及び②の総合評価				雄：3.60 雌：3.58	
ADI (cRfD)			NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2 UF：100 cRfD：0.02	NOAEL：1.86 SF：100 ADI：0.018	NOAEL：1.86 SF：100 ADI：0.018
ADI (cRfD)設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	マウス 2 年間発がん性試験②	マウス 2 年間発がん性試験②

ADI：一日摂取許容量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、UF：不確実係数、NOAEL：無毒性量
注）－：無毒性量は設定できない。斜線：試験記載なし。
1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 116　代謝物Ⅰの各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	69 日間 亜急性毒性 試験	0、10、20、40、75、125、250、500、750 ppm 雄：0、10.4、20.8、40.3、67.8、118、220、465、387[a] 雌：0、10.3、19.8、37.0、73.6、115、222[b]、460[c]、641[a]	10 過敏性亢進、貧血等	20 体重増加抑制、貧血等	雄：20.8 雌：10.3 雄：体重増加抑制等 雌：Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少	雌雄：20 雌雄：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性試験	雌雄：0、0.5、3.0、15/10[d]、30/20[e]、30/0[f]	3 死亡率増加、貧血等	3.0 体重増加抑制、貧血等 (発がん性は認められなかった)	雌雄：3.0 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：3.0 雄：体重増加抑制 雌：貧血等
	1 世代 繁殖試験	0、10、20、30、60、120 ppm 雄：0、0.6、1.2、1.7、3.6、7.3 雌：0、0.7、1.4、2.2、4.2、8.6	親動物：8 児動物：2 親動物：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制	親動物：1.5 児動物：6.0 親動物：記載なし 児動物：体重増加抑制	親動物： P 雄：7.3 P 雌：8.6 児動物： F_1 雄：1.7 F_1 雌：2.2 親動物： 雌雄：毒性所見なし 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響	親動物： P 雄：7.3 P 雌：8.6 児動物： F_1 雄：1.7 F_1 雌：2.2 親動物： 雌雄：毒性所見なし 児動物 雌雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
					は認められない)	は認められない)
	3 世代 繁殖試験	0、10、60、125 ppm 雄：0、0.75、4.5、9.5 雌：0、0.9、5.3、11	親動物及び児動物： 0.67 親動物及び児動物： 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：0.5 児動物：6.25 親動物:児動物の体重減少 児動物:毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物： 雄：0.75 雌：0.9 親動物及び児動物： 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物： 雄：0.75 雌：0.9 親動物： P 雌及び F_2 雌雄：体重増加抑制 児動物： F_1、F_2 及び F_3：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	0、5、15、25	母動物及び胎児：5 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児：5 母動物:体重増加抑制等 胎児:吸収胚数増加等 (催奇形性は認められない)	
マウス	2 年間 発がん性試験	0、375、750、1,500 ppm	－ 肝絶対及び比重量増加	－ 肝比重量増加 (発がん性は認められ	雄：124 雌：170 雌雄：体重増加抑制	雄：124 雌：170 雌雄：体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(発がん性は認められない)	ない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
		雄：0、59.9、124、277 雌：0、78.6、170、405				
ウサギ	発生毒性試験	0、1、2.5、5.0	母動物：1 胎児：2.5 母動物：死亡及び流産数増加 胎児：早期吸収胚数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：5 母動物:死亡及び流産数増加 胎児：毒性所見なし	母動物：2.5 胎児：2.5 母動物：死亡、流産、低体温及び活動低下 胎児:早期吸収胚数の増加 (催奇形性は認められない)	母動物：2.5 胎児：5.0 母動物:活動低下、流産等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験	0、50、100、200 ppm 雌雄：0、1.25、2.5、5	2.5 肝臓の胆汁うっ滞、実質変性、急性び漫性壊死等	2.5 腎尿細管変性及び空胞化	雌雄：2.5 雌雄:肝臓の胆汁うっ滞、実質変性、急性び漫性壊死及び限局性壊死並びに腎尿細管変性	
	1 年間 慢性毒性試験	0、30、60、120 ppm 雄：0、0.83、1.8、3.3 雌：0、0.95、1.9、3.4	0.83 雄：RBC 減少及び Glu 増加 雌：体重増加抑制及び Glu 増加		雄：0.83 雌：0.95 雄：RBC 減少等 雌：体重増加抑制等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)[1)]			
			JMPR	米国	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ADI (cRfD)			NOAEL：0.8 SF：100 ADI：0.008	NOAEL：2 SF：100 cRfD：0.02	NOAEL：0.83 SF：100 ADI：0.0083	
ADI (cRfD)設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		イヌ 1 年間慢性毒性試験	

ADI：一日摂取許容量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

注）－：無毒性量は設定できない。斜線：試験記載なし。

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

a：投与 1 週のデータ

b：投与 1～7 週のデータ

c：投与 1～6 週のデータ

d：投与 30 週以降、雌雄とも 15 mg/kg 体重/日から 10 mg/kg 体重/日に投与量を下げた。

e：投与 29 週以降、雄の半数について 30 mg/kg 体重/日から 20 mg/kg 体重/日に投与量を下げた。

f：投与 29 週以降、雄の残りの半数及び雌の全例について 30 mg/kg 体重/日から対照用飼料に切り替えた。

表 117　クロロタロニ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等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	215、464、1,000、 2,150、4,640、10,000	雄：215 下痢
	急性毒性試験	6,800、8,800、 11,500、15,000	雌雄：－ 雌雄：体重減少(発現用量不明)
	急性毒性試験	投与量詳細不明	雌雄：－ うっ滞、流涙、呼吸困難等
	単回経口投与毒性試験 ①	0、20、180、1,000	雄：180 雌：20 雄：立毛 雌：近位尿細管上皮細胞空胞化
	単回経口投与毒性試験 ②	0、20、60、250	雌雄：250 毒性所見なし
	単回経口投与毒性試験①及び②の総合評価		雄：250 雌：60
	2 世代繁殖試験	0、500、1,500、3,000 ppm --- P 雄：0、34.1、103、 211 P 雌：0、38.5、118、 239	雄：103 雌：118 P 親動物の雌雄：体重増加抑制
	発生毒性試験	0、25、100、400	母動物：100 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
	腎臓の病理組織学的検査②	0、175	雄：－ 雄：近位曲尿細管第 2 分節における単一好酸性細胞
	腎臓の病理組織学的検査③	0、175	雄：－ 雄：近位曲尿細管における局所性上皮腫大及び点状細胞質空胞
	単回投与における腎臓への影響試験①	0、1,000	雄：－ 雄：近位尿細管曲部第 2 分節における好酸性細胞の増加、空胞化、尿細管細胞壊死及び分裂細胞増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
	単回投与における腎臓への影響試験②	0、1,000	雄：－ 雄：近位尿細管曲部第 2 分節における空胞化
マウス	急性毒性試験	雄：6,800、7,500、8,200、9,000、9,900、10,900、12,000、13,200、14,500、16,000 雌：4,500、5,200、6,000、6,900、8,000、9,100、10,500、12,100、13,900、16,000	雌雄：－ 雌雄：動作不活発、体重減少等(発現用量不明)
ARfD			NOAEL：60 SF：100 ARfD：0.6
ARfD 設定根拠資料			ラット単回投与毒性試験①及び②並びに腎臓の病理組織学的検査②及び③の総合評価

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できない。

表 118　代謝物Ⅰの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	100、316、1,000、3,160、10,000	雄：－ 行動不活発、振戦、腎臓における近位尿細管局部拡張等（発現用量不明）
	急性毒性試験	100、147、215、316、464、618	雄：－ 雄：体重増加
	急性毒性試験	投与量詳細不明	150 mg/kg 体重以上投与で死亡例（死亡例：振戦、強度の攣縮並びに流涎に続く運動失調、痙攣、鼻からの出血及びチアノーゼ）
	発生毒性試験	0、5、15、25	胎児：5 胎児：早期及び後期吸収胚数増加
ウサギ	発生毒性試験	0、1、2.5、5.0	胎児：2.5 胎児：早期吸収胚数の増加
ARfD			NOAEL：2.5 SF：100 ARfD：0.025
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定できない。

＜別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称＞

記号		略称	化　学　名
I		DS-3701 / SDS-3701 DAC-3701	2,5,6-トリクロロ-4-ヒドロキシイソフタロニトリル
II		DS-19221 SDS-19221	3-シアノ-2,4,5,6-テトラクロロベンズアミド
III		DS-46851 SDS-46851	3-カルボキシ-2,5,6-トリクロロベンズアミド
IV		DS-47525 SDS-47525	2-ヒドロキシ-5-シアノ-3,4,6-トリクロロベンズアミド
V	V_a	DS-47523 SDS-47523	3-シアノ-2,4,5-トリクロロベンズアミド
	V_b	DS-47524 SDS-47524	3-シアノ-2,5,6-トリクロロベンズアミド
VI		SDS-66382 (グルタチオン抱合体)	5-(2,4-ジシアノ-3,5,6-トリクロロフェニル)グルタチオン （そのほか、ジ、トリグルタチオン抱合体）
VII	VII_a	SDS-13353	2,5,6-トリクロロ-4-チオイソフタロニトリル
	VII_b	SDS-3939	2,5-ジクロロ-4,6-ビスメルカプトイソフタロニトリル
	VII_c		トリチオクロロイソフタロニトリル
VIII			2,5-ジクロロ-4,6-ジメチルチオイソフタロニトリル （そのほか、モノ、トリチオメチル体）
IX			モノ、ジ、トリクロロイソフタロニトリル
X			4-メトキシ-2,5,6-トリクロロイソフタロニトリル
XI		IPN	イソフタロニトリル
A		SDS-66471 （推定代謝物）	5-クロロ-2,4,6-トリスメルカプトイソフタロニトリルトリスアンモニウム塩
B		SDS-66473 （推定代謝物）	S,S',S''-(2,4-ジシアノ-6-クロロフェニル)トリシステイン
C		SDS-66474 （推定代謝物）	S,S'-(2,4-ジシアノ-3,6-ジクロロフェニル)ジシステイン
原体混在物 a		－	－
原体混在物 b		－	－
原体混在物 c		－	－
原体混在物 d		－	－
原体混在		－	－

物 e		

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACR	受容体制御比率
ADP	アデノシン二リン酸
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
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）]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン *O*-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積

略称	名称
NMR	核磁気共鳴装置
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
$T_{1/2}$	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
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲(玄米) 昭和 62 年度	1	0.4SC g ai /箱 灌注	2	127			<0.005	<0.005
水稲(稲わら) 昭和 62 年度	1	0.4SC g ai /箱 灌注	2	127			<0.01	<0.01
水稲(玄米) 昭和 61 年度	1	0.4SC g ai /箱 灌注	2	145			<0.01	<0.01
水稲(稲わら) 昭和 61 年度	1	0.4SC g ai /箱 灌注	2	145			<0.04	<0.04
水稲(玄米) 平成 16 年度	2	0.8SC g ai /箱 灌注	2	96 119	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
水稲(稲わら) 平成 16 年度	2	0.8SC g ai /箱 灌注	2	96 119	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
水稲(玄米) 昭和 48 年度	1	0.375WP g ai/ 箱灌注	1	129	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	0.625WP g ai/ 箱灌注	2	121	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	0.75WP g ai/ 箱灌注	2	101	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稲(稲わら) 昭和 48 年度	1	0.375WP g ai/ 箱灌注	1	129	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
	1	0.625WP g ai/ 箱灌注	2	121	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
	1	0.75WP g ai/ 箱灌注	2	106	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
水稲(玄米) 昭和 57 年度	2	種子浸漬[b] WP + 0.75WP g ai /箱灌注	2	138 160	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002
	2	種子浸漬[b] WP + 0.75WP g ai /箱灌注×2	3	131 154	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002
水稲(稲わら) 昭和 57 年度	2	種子浸漬[b] WP + 0.75WP g ai /箱灌注	2	138 160	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006
	2	種子浸漬[b] WP + 0.75WP g ai /箱灌注×2	3	131 154	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006
小麦 (露地) (玄麦) 昭和 58 年度	2	20,000D (作条処理)	1	203 203			<0.025 <0.025	<0.025 <0.025
	2	30,000D (全面処理)	1	203 203			<0.025 <0.025	<0.025 <0.025

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) 平成 14 年度	2	30,000D (全面処理)	1	217 316	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
大麦 (露地) (玄麦) 昭和 57 年度	2	20,000D (作条処理)	1	203 203	<0.003 <0.003	<0.003 <0.003	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
	2	30,000D (全面処理)	1	203 203	<0.003 <0.003	<0.003 <0.003	<0.004 <0.004	<0.004 <0.004
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 15 年度	1	2,000[b]D[a]	4	7[b] 14[b] 21	0.22 0.08 0.07	0.22 0.08 0.07	0.26 0.08 0.07	0.26 0.08 0.07
	1			7[b] 14[b] 19	0.13 0.09 0.06	0.12 0.09 0.06	0.14 0.09 0.06	0.14 0.09 0.06
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 15 年度 平成 16 年度	1	2,000[b]D[a]	2	14[b] 21 28			0.07 0.04 0.02	0.07 0.04 0.02
	1			14[b] 21 28			0.02 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01
	1			14[b] 21 28			0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01
	1			14[b] 21 28			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 17 年度	1	1,320WDG[a]	3	14[b] 21 28	0.04 0.03 0.01	0.04 0.03 0.01	0.05 0.03 0.02	0.05 0.03 0.02
	1			14[b] 21 28	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.04 0.02 <0.01	0.04 0.02 <0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 昭和 52 年度	1	1,250WP[a]	3	16[b]	0.043	0.040	0.038	0.032
	1		4	7[b]	0.044	0.043	0.061	0.048
	1		3	14	0.062	0.060	0.026	0.023
	1		4	7[b]	0.127	0.124	0.085	0.071
あずき (露地) (乾燥子実)	1	1,130WDG[a]	3	7[b] 14 21	0.15 0.05 0.04	0.15 0.05 0.04	0.13 0.05 0.04	0.12 0.05 0.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 15 年度	1	1,500WDG[a]		7[b] 15 22	0.09 0.04 0.01	0.09 0.04 0.01	0.10 0.04 0.02	0.10 0.04 0.02
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 平成 7 年度	1	800SC	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	400SC		22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
らっかせい (露地) (乾燥子実) 平成 17 年度	2	1,600SC	4	3[b] 7[b] 14	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005		
らっかせい (露地) (乾燥子実) 昭和 62 年度	1	1,200SC	4	9[b] 15 23			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
らっかせい (露地) (乾燥子実) 昭和 61 年度	1	1,200SC	4	14 21			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
らっかせい (乾燥子実) 昭和 48 年度	1	1,880WP	1	47 49			<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
			4	47 49			<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
	1	2,090WP	1	30 51			<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
			4	16 37			<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和 50 年度	1	1,250WP	7[b]	7 14	0.003 0.001	0.003 0.001	0.0008 0.0012	0.0006 0.0012
			10[b]	7 14	0.005 0.002	0.004 0.002	0.0013 0.0014	0.0012 0.0014
	1		7[b]	7 14	0.010 0.002	0.009 0.002	<0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005
			10[b]	7 14	0.007 0.004	0.006 0.004	0.0009 0.0007	0.0009 0.0006
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和 61 年度	1	1,600SC	5	7 14			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和 62 年度	2	1,600SC	5	7 14 21			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
ばれいしょ (露地) (塊茎)	1	1,650WDG	5	7 14 21	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 0.001	<0.001 <0.001 0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 9 年度	1			7 14 21	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	0.002 <0.001 <0.001	0.002 <0.001 <0.001
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 15 年度	2	1,600SC	5	3[b] 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 16 年度	2	2,670[b]SC	5	1[b] 3[b] 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ばれいしょ (露地) (塊茎) 平成 17 年度	2	1,060SC	5	1[b] 3[b] 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
やまのいも (ながいも) (露地) (塊茎) 昭和 49 年度	1	3,750[b]WP	6	23[b] 43 63	0.010 0.005 0.002	0.010 0.005 0.002		
	1	2,500[b]WP	3	23[b] 43 63	0.007 0.003 0.001	0.006 0.003 0.001		
やまのいも (ながいも) (塊茎) 昭和 52 年度	2	3,120～ 3,750[b]WP	4	30 40 50	<0.0002 <0.0002 <0.0002	<0.0002 <0.0002 <0.0002		
			7[b]	30 40 50	<0.0002 <0.0002 <0.0002	<0.0002 <0.0002 <0.0002		
やまのいも (露地) (塊茎) 昭和 62 年度	1	800SC	6	27[b] 45 60			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
やまのいも (露地) (塊茎) 平成 17 年度	2	1,000SC	6	7[b] 14[b] 21[b]	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和 51 年度	1	1,500[b]WP	3	21[b] 32[b] 40[b]	0.93 0.40 0.06	0.92 0.40 0.06	0.857 0.065 0.542	0.856 0.055 0.502
			5[b]	21[b] 32[b] 40[b]	1.45 0.18 0.09	1.41 0.17 0.08	0.950 0.051 0.060	0.941 0.047 0.053
	1		3	21[b] 31[b] 41[b]	0.77 0.34 0.63	0.72 0.30 0.62	0.537 0.409 0.040	0.503 0.379 0.033
			5[b]	20[b] 30[b] 40[b]	1.66 0.77 1.15	1.64 0.70 1.14	0.602 0.710 0.130	0.517 0.649 0.115

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (露地) (葉部) 昭和 51 年度	1	1,500[b]WP	3	21[b] 32[b] 40[b]	9.4 2.4 1.9	9.2 2.2 1.85	4.10 2.06 1.42	3.88 1.98 1.36
			5[b]	21[b] 32[b] 40[b]	26.0 8.3 13.5	24.4 8.0 13.2	10.0 8.17 0.661	9.52 7.77 0.631
	1		3	21[b] 31[b] 41[b]	20.4 11.6 15.8	20.2 11.5 15.7	18.8 8.43 6.54	17.7 8.17 6.21
			5[b]	20[b] 30[b] 40[b]	16.0 33.2 4.2	15.6 33.2 4.1	13.9 16.2 4.16	13.3 15.5 3.97
てんさい (露地) (根部) 昭和 62 年度	1	400SC	4[b]	30[b]			<0.005	<0.005
	1			42[b]			<0.005	<0.005
てんさい (露地) (葉部) 昭和 62 年度	1	400SC	4[b]	42[b]			1.61	1.61
てんさい (露地) (根部) 平成 16 年度	1	800SC	3	30[b] 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	400SC		27[b] 41[b] 56	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
さとうきび[a] (茎) 昭和 48 年度	1	2,810WP	1	201			<0.0004	<0.0004
			2	191			<0.0004	<0.0004
	1		1	78			<0.0004	<0.0004
			2	67			0.0028	0.0024
だいこん (露地) (根部) 平成 10 年度	1	400SC	3	30[b] 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	600～ 1,200SC		30[b] 44[b] 59	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成 10 年度	1	400SC	3	30[b] 45 60	3.08 0.05 <0.01	3.06 0.05 <0.01	2.26 0.17 <0.01	2.19 0.16 <0.01
	1	600～ 1,200SC		30[b] 44[b] 59	15.8 0.74 <0.01	15.6 0.74 <0.01	16.0 0.89 <0.01	15.9 0.88 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (露地) (根部) 昭和 52 年度	1	40,000D 土壌混和	1	75	0.003	0.002	0.0013	0.0010
	1			62	<0.001	<0.001	0.0008	0.0006
	1	40,000D 土壌混和 + 9,380WP[a]	2	54	0.002	0.002	0.0020	0.0015
	1	40,000D 土壌混和 +37,500WP[a]		42	<0.001	<0.001	0.0019	0.0013
かぶ (露地) (葉部) 昭和 52 年度	1	40,000D 土壌混和	1	62	<0.001	<0.001	0.0039	0.0028
	1	40,000D 土壌混和 +37,500WP[a]	2	42	0.005	0.005	0.0082	0.0074
かぶ (露地) (葉部) 平成 22 年度	1	40,000D 土壌混和	1	53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 47 年度	1	2,500[b]WP	3[b]	1[b] 7 14			7.73 5.00 4.37	7.68 4.79 4.20
			5[b]	1[b] 7 14			5.38 3.74 1.25	5.17 3.47 1.20
	1	1,880[b]WP	2	1[b] 7 14			12.5 0.975 0.256	11.4 0.948 0.246
			5[b]	1[b] 7 14			11.0 1.98 0.957	10.9 1.93 0.907
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 49 年度	1	40,000D 土壌混和	1	70	<0.004	<0.004	<0.0005	<0.0005
		80,000[b]D 土壌混和		70	<0.004	<0.004	<0.0005	<0.0005
	1	30,000D 土壌混和	1	84	<0.004	<0.004	<0.0005	<0.0005
		60,000[b]D 土壌混和		84	<0.004	<0.004	<0.0005	<0.0005
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 53 年度	1	40,000D 土壌混和	1	83	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
		80,000[b]D 土壌混和		83	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 57 年度	1	1,410[b]WP	2	14 21 30	0.027 0.016 <0.005	0.026 0.016 <0.005	0.048 0.010 0.013	0.048 0.008 0.010
	1			14 21	2.95 0.090	2.95 0.086	3.06 0.082	2.91 0.078
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	800SC	2	14 21 30	0.29 0.30 0.02	0.28 0.30 0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1			14 21 31	0.30 0.54 <0.01	0.30 0.54 <0.01	0.08 0.02 <0.01	0.08 0.02 <0.01
はくさい (露地) (茎葉) 平成 13 年度	1	1.5D g ai/株 + 800SC × 4	5[b]	7 14 21	0.98 0.94 0.18	0.98 0.93 0.18	0.74 0.91 0.17	0.73 0.88 0.16
	1			7 14 21	0.28 0.03 <0.01	0.28 0.03 <0.01	0.31 0.02 <0.01	0.31 0.02 <0.01
はくさい (露地) (茎葉) 平成 14 年度	1	1.5D g ai/株 + 1,320[b]WDG[a] × 2	3	7 14 21	0.77 0.17 0.12	0.74 0.17 0.11	0.30 0.17 0.19	0.30 0.16 0.18
	1			7 14 21	0.27 0.05 0.02	0.27 0.04 0.02	0.32 0.06 0.02	0.32 0.06 0.02
キャベツ (露地) (茎葉) 昭和 53 年度	1	40,000D 土壌混和	1	99	<0.001	<0.001	0.002	0.002
		80,000[b]D 土壌混和		99	<0.001	<0.001	0.001	0.001
	1	40,000D 土壌混和		69	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		80,000[b]D 土壌混和		69	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
キャベツ (露地) (茎葉) 昭和 54 年度	1	40,000D 土壌混和+ 2,410～ 2,940[b]WP × 1 又は 2	2	14 21	0.452 <0.006	0.438 <0.006	0.048 0.004	0.041 0.004
			3[b]	14 21	<0.006 0.006	<0.006 0.006	0.039 0.009	0.031 0.008
	1	40,000D 土壌混和+ 2,500[b]WP × 1 又は 2	2	14 21	0.010 0.010	0.010 0.010	0.037 0.006	0.034 0.006
			3[b]	14 21	0.006 <0.006	0.006 <0.006	0.047 0.013	0.047 0.012
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 61 年度	1	800SC	2	14 21			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 62 年度	1	800SC	2	7[b] 14 21			0.191 0.025 0.017	0.182 0.024 0.016
	1			7[b] 14 21			0.090 0.126 0.017	0.086 0.121 0.016
キャベツ (露地) (葉球) 平成 3 年度	1	180earo[a]	4[b]	3[b] 7[b] 14 21	0.041 0.014 0.011 <0.005	0.040 0.014 0.010 <0.005	0.174 0.090 <0.005 <0.005	0.164 0.088 <0.005 <0.005
	1		3[b]	3[b] 7[b] 14 21	0.042 0.005 <0.005 <0.005	0.040 0.005 <0.005 <0.005	0.013 <0.005 <0.005 <0.005	0.012 <0.005 <0.005 <0.005
キャベツ (露地) (葉球) 平成 14 年度	1	1.0D g ai/株 + 964SC × 2	3[b]	7[b] 14 21	2.54 0.54 0.42	2.50 0.54 0.40	2.43 0.60 0.42	2.37 0.59 0.42
	1			7[b] 13 21	0.10 0.01 <0.01	0.10 0.01 <0.01	0.10 <0.01 <0.01	0.10 <0.01 <0.01
キャベツ (露地) (葉球) 平成 16 年度	1	1.5D g ai/株+ 990～1,320[b] WDG[a]× 2	3[b]	14 21 28	0.09 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01	0.10 <0.01 <0.01	0.10 <0.01 <0.01
	1	1.5D g ai/株+ 1,980[b] WDG[a] × 2		14 21 28	0.69 <0.01 <0.01	0.65 <0.01 <0.01	0.90 <0.01 <0.01	0.90 <0.01 <0.01
みずな (施設) (茎葉) 平成 6 年度	2	12,000SC 土壌灌注	1	29	0.002	0.002		
				29	0.008	0.007		
	2	24,000[b]SC 土壌灌注	1	29	0.020	0.017		
				29	0.022	0.021		
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 15 年度	1	12,000SC 土壌灌注 + 1,000SC × 2	3	8[b] 15[b] 30	3.6 3.73 0.07	3.55 3.66 0.06		
	1			4[b] 20[b] 35	3.53 <0.05 <0.05	3.51 <0.05 <0.05		
ブロッコリー (露地)	1	12,000SC 土壌灌注	3	21 28 42	0.13 0.11 0.07	0.12 0.10 0.07	0.17 0.05 0.02	0.17 0.04 0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(花蕾) 平成 17、18 年度	1	+ 800SC× 2		21 28 42	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02 <0.01
ひろしまな (露地) (茎葉) 平成 16 年度	1	600SC	2	14[b] 21[b] 28 34	3.2 2.1 <0.1 <0.1	3.2 2.1 <0.1 <0.1		
	1			14[b] 21[b] 28 35	0.8 0.4 <0.1 <0.1	0.8 0.4 <0.1 <0.1		
なばな (露地) (茎葉) 平成 17 年度	1	800SC	3	21 28 35	0.05 0.02 0.01	0.05 0.02 0.01		
	1			21 28 35	0.02 0.03 <0.01	0.02 0.03 <0.01		
ごぼう[a] (露地) (根部) 昭和 51 年度	1	20,000D 土壌混和	1	237	0.06	0.06	0.0145	0.0137
	1			206	0.06	0.06	0.0036	0.0033
レタス (露地) (茎葉) 昭和 54 年度	1	2,500[b]WP	3	14 21	0.042 0.022	0.041 0.021	0.006 0.006	0.006 0.005
	1			14 21	0.095 0.057	0.094 0.054	0.009 <0.001	0.008 <0.001
レタス (露地) (茎葉) 昭和 55 年度	1	40,000[b]D 土壌混和 + 2,500[b]WP×2	3	14 21	0.075 0.026	0.074 0.026	0.006 0.004	0.005 0.004
	1			14 21	0.064 <0.006	0.063 <0.006	0.001 0.001	0.001 0.001
レタス (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	1,200SC	3	14 21			<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
レタス (露地) (茎葉) 昭和 62 年度	1	1,200SC	3	7[b] 14 21			0.714 0.006 0.008	0.642 0.006 0.008
	1		3	7[b] 14 23			0.583 0.245 0.126	0.580 0.242 0.108
レタス (露地) (茎葉) 平成 13 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2 + 1,000SC×3	5	14 21 28	0.08 0.08 <0.01	0.08 0.08 <0.01	0.25 0.13 0.02	0.24 0.13 0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (露地) (茎葉) 平成 15 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2 + 800SC×3	5	7[b] 14 21	0.04 <0.01 <0.01	0.04 <0.01 <0.01	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02 <0.01
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成 15 年度	1	800SC	3[b]	14[b] 21 28	0.06 <0.01 <0.01	0.06 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成 16 年度	1	800SC	2	14[b] 20[b] 28	4.76 0.04 0.01	4.76 0.04 0.01	6.89 0.13 0.02	6.88 0.13 0.02
ふき (施設) (葉柄) 平成 8 年度	1	600SC	2	21[b] 30[b] 45	0.30 0.27 0.04	0.28 0.26 0.04		
	1		2	21[b] 30[b] 45	0.39 0.05 <0.03	0.37 0.05 <0.03		
食用菊 (露地) (花弁) 平成 4 年度	1	1,200SC	4	7[b] 14[b] 21[b]	4.78 1.68 0.677	4.73 1.60 0.650		
	1		4	7[b] 14[b] 21[b] 28[b]	14.8 1.71 0.0679 0.0236	14.3 1.34 0.0666 0.0212		
食用菊 (露地) (花弁) 平成 5 年度	1	1,200SC	4	7[b] 14[b] 21[b] 28[b]	20.0 2.41 0.344 0.105	19.6 2.38 0.326 0.092		
やまごぼう[a] (露地) (根部) 平成 16 年度	2	400SC	3	30 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
たまねぎ (鱗茎) 昭和 46 年度	2	1,130～ 1,880[b]WP	4	5[b] 10 14			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			7[b]	5[b] 10 14			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	2		5	5[b] 10 20			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			7[b]	5[b] 10 20			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
たまねぎ	1	1,880～	7[b]	1[b] 7	0.011 0.012	0.010 0.012	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地) (鱗茎) 昭和 57 年度	1	2,500[b]WP	7	1[b] 7	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006
たまねぎ (露地) (鱗茎) 昭和 61 年度	1	800SC	7[b]	1[b] 7			<0.005 0.009	<0.005 0.008
たまねぎ (露地) (鱗茎) 昭和 62 年度	2	800SC	7[b]	3[b] 7 14			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 9 年度	1	1,650[b]WDG	6	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		6	7 14 21	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 平成 10 年度	1	1,200SC	7[b]	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		7[b]	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.04 <0.01 <0.01	0.04 <0.01 <0.01
ねぎ(葉ねぎ) (施設) (茎葉) 平成 12 年度	1	4,000SC 灌注＋ 800SC×2	3	14 21 30	0.73 0.06 <0.01	0.72 0.06 <0.01	0.64 0.14 0.01	0.64 0.14 0.01
ねぎ(葉ねぎ) (露地) (茎葉) 平成 12 年度	1	4,000SC 灌注＋ 600SC×2	3	14 21 30	0.14 0.04 0.01	0.14 0.04 0.01	0.22 0.05 0.02	0.22 0.05 0.02
ねぎ(根深ねぎ) (露地) (茎葉) 平成 13 年度	1	4,000SC 灌注＋ 800SC×2	3	14 21 30			0.22 <0.01 <0.01	0.22 <0.01 <0.01
	1	4,000SC 灌注＋ 600SC×2	3	14 21 30			0.37 0.28 0.21	0.36 0.28 0.20
ねぎ(根深ねぎ) (露地) (茎葉) 平成 16 年度	1	4,000SC 灌注＋ 1,320[b]WDG[a]×3	4	14 21 28	0.24 0.01 <0.01	0.23 0.01 <0.01	0.37 0.03 0.01	0.37 0.03 0.01
ねぎ(葉ねぎ) (施設) (茎葉) 平成 16 年度	1		4	14 21 28	1.43 0.23 0.03	1.41 0.22 0.02	1.92 0.53 0.10	1.92 0.52 0.10
ねぎ(葉ねぎ) (施設) (茎葉) 平成 20 年度	1	4,000SC 灌注＋ 800SC×3	4	14 21 28	0.22 0.06 0.02	0.22 0.06 0.02	0.29 0.10 0.03	0.28 0.10 0.03

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ(根深ねぎ) (露地) (茎葉) 平成 20 年度	1		4	14 21 28	2.30 1.62 1.33	2.28 1.60 1.32	2.73 2.42 0.99	2.69 2.40 0.97
にんにく (露地) (鱗茎) 昭和 55 年度	1	3,130[b]WP	6	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.06 0.03 0.02	0.06 0.03 0.02
	1	2,500[b]WP	6	7 14 21	0.043 0.037 0.024	0.042 0.036 0.023	0.06 0.11 0.02	0.06 0.10 0.02
にんにく (露地) (鱗茎) 昭和 62 年度	1	1,000SC	6	7 14 21			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
にんにく (露地) (鱗茎) 平成 17 年度	2	800SC	6	3[b] 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
アスパラガス (露地) (若茎) 昭和 48 年度	1	2,000[b]WP	3	234 275			<0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005
			6	224 265			<0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005
			9	193 234			<0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005
アスパラガス (露地) (若茎) 昭和 57 年度	1	6,250[b]WP	6	228	<0.02	<0.02	0.004	0.004
	1	5,000[b]WP	6	249	<0.02	<0.02	0.004	0.004
アスパラガス (露地) (若茎) 昭和 62 年度	1	3,200[b]SC	6	254			<0.005	<0.005
アスパラガス (露地) (若茎) 平成 6 年度	1	1,600[b]SC	3	3 7	0.53 0.01	0.52 0.01	0.27 <0.01	0.27 <0.01
			5	3 7	3.82 0.11	3.81 0.11	3.00 0.07	2.90 0.06
	1	2,000[b]SC	3	3 7	0.12 <0.01	0.12 <0.01	0.13 <0.01	0.13 <0.01
			5	3 7	0.47 0.05	0.47 0.05	0.40 0.02	0.38 0.02
アスパラガス (露地) (若茎) 平成 12 年度	1	2,000[b]SC	3	1 3 7	0.45 0.10 <0.01	0.44 0.10 <0.01	0.53 0.09 <0.01	0.50 0.09 <0.01
	1		3	1 3 7	0.65 0.04 <0.01	0.63 0.04 <0.01	0.60 0.04 <0.01	0.59 0.04 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラガス (露地) (若茎) 平成 14 年度	1	1,060SC (無人ヘリ 散布 [b])	3	1 3 7	0.75 0.39 0.02	0.74 0.39 0.02	0.90 0.71 0.07	0.88 0.69 0.07
アスパラガス (露地) (若茎) 平成 17 年度	1	1,060SC (無人ヘリ 散布 [b])	3	1 3 7	0.53 0.11 0.20	0.53 0.10 0.19	0.66 0.23 0.32	0.65 0.22 0.32
わけぎ (露地) (茎葉) 平成 16 年度	1	4,000SC 土壌灌注 ＋ 600SC×2	3	7[b] 14 21	2.56 0.50 0.19	2.54 0.48 0.19	2.31 0.94 0.20	2.28 0.93 0.20
	1		3	7[b] 14 21	2.90 1.10 0.79	2.89 1.07 0.78	5.34 1.35 1.20	5.26 1.34 1.19
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成 12 年度	1	800SC	3	13[b] 20 27	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01
	1		3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成 16 年度	1	1,650[b]WDG[a]	3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	1,980[b]WDG[a]	3	14 21 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
食用ゆり (露地) (鱗茎) 平成 5 年度	1	600SC	6	14 21	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006		
	1		6	14 21	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006		
		1,200SC	6	14 21	<0.006 <0.006	<0.006 <0.006		
にんじん (露地) (根部) 平成 7 年度	1	375～800SC	5	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	800SC	5	7 14 21	0.08 0.07 0.06	0.08 0.07 0.06	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01
にんじん (露地) (根部) 平成 11 年度	1	1,060SC	5	7 14 21	0.20 0.24 0.16	0.20 0.24 0.16	0.01 0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01
	1		5	7 14 21	0.02 0.01 0.02	0.02 0.01 0.02	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 平成 12 年度	1	1,410SC	5	7 14 21	0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		5	7 14 21	0.05 0.11 0.14	0.05 0.10 0.14	0.05 0.10 0.14	0.05 0.10 0.14
にんじん (露地) (根部) 平成 14 年度	1	1,410SC	5	7 14 21 28	0.09 0.10 0.09 0.12	0.08 0.10 0.08 0.12	0.09 0.13 0.11 0.11	0.09 0.13 0.10 0.10
セルリー (施設) (茎) 昭和 62 年度	1	800SC	2	7[b] 14[b] 21			1.68 1.64 0.25	1.67 1.51 0.24
セルリー (露地) (茎) 昭和 62 年度	1	800SC	2	7[b] 14[b] 21			2.83 0.95 0.08	2.76 0.84 0.07
セルリー (施設) (茎葉) 平成 18 年度	1	800～ 1,200SC	2	14[b] 21 28	0.82 0.62 0.19	0.80 0.61 0.18	1.05 0.84 0.26	1.02 0.81 0.26
	1		2	14[b] 21 28	9.35 4.40 3.95	9.18 4.30 3.79	11.4 4.58 4.43	11.1 4.58 4.38
みつば (株養成期：露地) (軟化期：施設) (茎葉) 平成 2 年度	1	800SC	1	1[b] 78 84 90	11.07 <0.002 <0.002 <0.002	10.98 <0.002 <0.002 <0.002		
			3	1[b] 78 84 90	27.35 <0.002 <0.002 <0.002	26.82 <0.002 <0.002 <0.002		
			4[b]	21[b] 27[b] 33[b]	0.020 0.030 0.031	0.020 0.030 0.028		
			5[b]	1[b] 78 84 90	39.53 <0.002 <0.002 <0.002	39.27 <0.002 <0.002 <0.002		
	1		1	1[b] 36[b] 42[b] 48[b]	23.12 <0.002 <0.002 <0.002	22.64 <0.002 <0.002 <0.002		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
			3	1[b] 36[b] 42[b] 48[b]	54.07 0.006 0.002 0.006	53.98 0.005 0.002 0.004		
			4[b]	22[b] 28[b] 34[b]	0.048 0.026 0.024	0.048 0.026 0.024		
			5[b]	1 36 42 48	78.72 0.009 0.004 0.003	71.26 0.008 0.004 0.003		
みしまさいこ (露地) (根) 平成 16 年度	1	1,500SC[a]	3	30	<0.05	<0.05		
	1	1,250SC[a]	3	30	0.06	0.06		
せんきゅう (露地) (塊茎) 平成 16 年度	1	530SC[a]	4[b]	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
	1		4[b]	7 14 21	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01		
トマト (露地) (果実) 昭和 48 年度	1	1,880[b]WP	6[b]	1 3 7			0.355 0.167 0.278	0.332 0.159 0.259
			10[b]	1 3 7			0.421 0.557 0.373	0.417 0.534 0.339
トマト (施設) (果実) 昭和 48 年度	1	1,880[b]WP	6[b]	1 3 7			1.64 0.917 1.000	1.48 0.875 0.945
			10[b]	1 3 7			1.22 0.988 0.313	1.18 0.956 0.306
トマト (施設) (果実) 昭和 48 年度	1	0.1 g ai/m^3	5[b]	1 3 7			0.148 0.241 0.161	0.141 0.227 0.155
			10[b]	1 3 7			0.439 0.559 0.358	0.409 0.513 0.365
	1		5[b]	1 3 7			0.395 0.305 0.404	0.370 0.305 0.396

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
			10[b]	1 3 7			0.948 0.517 0.759	0.868 0.477 0.741
トマト (施設) (果実) 昭和 49～50 年度	1	1,500FD[a]	4	1 7 14	0.620 0.715 0.192	0.610 0.702 0.187	0.500 0.177 0.216	0.490 0.168 0.214
			7[b]	1 7 14	1.37 0.378 0.755	1.28 0.344 0.688	1.25 0.267 0.613	1.19 0.251 0.589
	1		4	1 7 14	1.20 0.485 0.400	1.16 0.468 0.400	0.880 0.609 0.195	0.873 0.600 0.187
			7[b]	1 7 14	1.31 0.725 0.385	1.26 0.708 0.368	1.04 0.591 0.188	1.03 0.586 0.184
トマト (施設) (果実) 昭和 50～51 年度	1	0.114～0.225[b] g ai/m^3	5[b]	1 3 7	0.422 0.482 0.400	0.411 0.467 0.397	0.252 0.528 0.556	0.239 0.506 0.537
			7[b]	1 3 7	0.390 0.304 0.302	0.387 0.303 0.299	0.400 0.295 0.256	0.369 0.285 0.245
	1		5[b]	1 3 7	0.892 0.820 1.02	0.866 0.814 0.970	0.354 0.236 0.162	0.307 0.210 0.154
			7[b]	1 3 7	0.668 0.920 0.708	0.660 0.910 0.694	0.486 0.400 0.266	0.453 0.394 0.243
トマト (露地) (果実) 昭和 57 年度	1	3,130[b]WP	3	1 3 7	0.46 0.47 0.29	0.45 0.47 0.28	0.548 0.636 0.075	0.537 0.580 0.066
			5[b]	1 3 7	0.68 0.81 0.30	0.66 0.80 0.29	0.445 0.794 0.202	0.414 0.744 0.196
	1		3	1 3 7	0.71 2.58 0.31	0.70 2.55 0.31	0.144 1.18 0.119	0.140 1.14 0.116
			5[b]	1 3 7	0.75 3.11 0.56	0.74 3.08 0.56	0.155 1.67 0.141	0.147 1.56 0.134
トマト (施設) (果実) 昭和 58 年度	1	0.113WP g ai/m^3 蒸散処理 [b]	2	1 3 7	0.14 0.17 0.36	0.14 0.16 0.36	0.39 0.32 0.19	0.38 0.32 0.18

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) (果実) 昭和 59 年度	1	0.092 g ai/m^3	2	1 3 7	0.14 0.16 0.11	0.14 0.16 0.10	0.080 0.142 0.046	0.076 0.142 0.046
	1		2	1 3 7	0.17 0.16 0.24	0.16 0.16 0.24	0.161 0.156 0.099	0.152 0.154 0.088
トマト (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	800SC	2	1 3 7	0.18 0.17 0.26	0.18 0.16 0.26	0.364 0.110 0.358	0.354 0.106 0.352
	1		2	1 3 7	0.12 0.08 0.13	0.12 0.08 0.13	0.068 0.079 0.058	0.064 0.076 0.056
トマト (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	800SC	2	1 3 7			0.068 0.193 0.369	0.062 0.192 0.358
	1		2	1 3 7			0.682 0.745 0.405	0.655 0.744 0.396
	1		2	1 3 7			0.212 0.268 0.278	0.212 0.264 0.274
トマト (施設) (果実) 平成 4 年度	1	0.00855～ 0.00927 g ai/株 earo[a]	2	1 3 7	0.032 0.029 0.015	0.031 0.028 0.014	0.018 0.016 0.021	0.018 0.016 0.020
	1	344～ 374earo[a]	2	1 3 7	0.265 0.186 0.141	0.264 0.182 0.139	0.353 0.274 0.248	0.342 0.270 0.238
トマト (施設) (果実) 平成 8 年度	1	1,100WDG	2	1 3 7	0.13 0.13 0.10	0.12 0.12 0.10	0.16 0.13 0.08	0.15 0.12 0.08
	1	1,380WDG	2	1 3 7	1.12 0.95 0.83	1.11 0.92 0.82	1.04 0.95 0.79	0.99 0.92 0.76
トマト (施設) (果実) 平成 10 年度	1	1,200SC	4	1 3 7	0.31 0.18 0.32	0.30 0.18 0.32	0.37 0.37 0.09	0.36 0.37 0.08
	1	1,000SC	4	1 3 7	1.48 1.52 1.30	1.46 1.52 1.30	1.78 1.63 1.36	1.78 1.63 1.32
トマト (施設) (果実)	1	0.112 g ai/m^3	4	1 3 7	0.68 0.91 0.77	0.68 0.90 0.76	0.96 0.56 0.58	0.93 0.53 0.57

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 11 年度	1		4	1 3 7	1.03 0.75 0.74	1.02 0.74 0.72	0.58 0.74 0.46	0.56 0.73 0.46
トマト (施設) (果実) 平成 11 年度	1	962WDG + 1,155WDG+ 1,350WDG×2	4	1 3 7	1.53 1.73 1.34	1.52 1.70 1.32	1.39 1.01 1.13	1.34 0.96 1.13
	1	1,370WDG	4	1 3 7	0.86 1.03 1.02	0.84 1.02 1.01	0.81 0.77 0.71	0.78 0.74 0.70
トマト (施設) (果実) 平成 11 年度	1	十分量 earo	4	1 3 7	0.09 0.03 0.03	0.08 0.03 0.03	0.05 0.02 0.03	0.05 0.02 0.03
	1		4	1 3 7	0.05 0.02 0.01	0.05 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01	0.03 0.02 0.01
トマト (施設) (果実) 平成 12 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2 +800SC×2	4	1 3 7	0.54 0.63 0.36	0.53 0.63 0.36	0.24 0.36 0.39	0.24 0.36 0.38
トマト (施設) (果実) 平成 14 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2 +1,070SC×4	6[b]	1 7 14	0.34 0.10 0.03	0.34 0.10 0.03	0.53 0.13 0.02	0.52 0.13 0.02
トマト (施設) (果実) 平成 14 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2 + 1,320WDG×4	6[b]	1 7 14	0.64 0.45 0.23	0.64 0.42 0.22	0.89 0.47 0.38	0.85 0.47 0.38
	1		6[b]	1 7 14	0.95 0.79 0.34	0.92 0.79 0.32	0.68 0.72 0.42	0.66 0.70 0.41
ミニトマト (施設) (果実) 平成 15 年度	1	12,000[b]SC 土壌灌注 [b]×2 + 800SC×4	6[b]	1[b] 3[b] 7	2.77 1.98 1.68	2.72 1.96 1.63	2.55 1.85 1.36	2.52 1.84 1.36
	1		6[b]	1[b] 3[b] 7	1.63 1.40 1.19	1.63 1.39 1.19	1.99 1.22 1.22	1.96 1.20 1.20
ピーマン (施設) (果実) 平成 11 年度	1	800SC	2	1 3 7	2.52 1.59 1.19	2.50 1.58 1.18	2.80 1.31 1.37	2.75 1.30 1.34
			3	1 3 7	3.46 2.64 2.05	3.44 2.63 2.04	3.14 3.09 2.05	3.13 3.06 2.00
			4[b]	1 3 7	4.22 3.07 2.28	4.21 3.06 2.27	2.25 2.59 2.22	2.23 2.57 2.19

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) (果実) 平成 12 年度	1	800SC	3	1 3 7	3.16 2.04 1.40	3.14 2.02 1.40	2.32 1.71 1.21	2.24 1.70 1.20
なす (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	0.092 g ai/m^3	4	1 3 7			0.35 0.155 0.094	0.34 0.153 0.091
なす (施設) (果実) 昭和 60～61 年度	1	0.092 g ai/m^3	4	1 3 7	0.31 0.16 0.11	0.30 0.16 0.11	0.25 0.11 0.14	0.24 0.11 0.14
	1		4	1 3 7	0.320 0.090 0.074	0.315 0.089 0.074	0.265 0.131 0.051	0.260 0.128 0.050
なす (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	800SC	4	1 3 7	0.32 0.14 0.05	0.31 0.14 0.05	0.62 0.21 0.07	0.58 0.20 0.07
	1		4	1 3 7	0.65 0.94 0.32	0.64 0.92 0.32	0.34 0.67 0.29	0.33 0.66 0.28
なす (施設) (果実) 平成 4 年度	1	0.00399～ 0.00966 g ai/ 株 earo	4	1 3 7	0.023 0.015 0.006	0.022 0.014 0.006	0.024 0.023 0.011	0.024 0.022 0.010
	1	180earo	4	1 3 7	0.066 0.027 0.012	0.065 0.026 0.012	0.072 0.051 0.008	0.071 0.050 0.008
なす (施設) (果実) 平成 13 年度	1	0.112 g/m^3	4	1 3 7	0.94 0.87 0.32	0.94 0.87 0.32	0.97 0.99 0.29	0.96 0.98 0.28
	1		4	1 3 7	0.87 0.71 0.08	0.84 0.70 0.08	0.81 0.50 0.05	0.79 0.48 0.05
なす (施設) (果実) 平成 16 年度	1	1,320WDG[a]	4	1 3 7	0.16 0.04 0.02	0.16 0.04 0.02	0.50 0.08 0.03	0.50 0.08 0.03
	1	1,980[b]WDG[a]	4	1 3 7	0.37 0.35 0.07	0.36 0.34 0.07	0.54 0.19 0.06	0.54 0.18 0.06
きゅうり (露地) (果実) 昭和 46 年度	1	1,390～ 2,500[b]WP	4	1 3 7			0.387 0.241 0.042	0.386 0.233 0.041
	1	2,500[b]WP	4	1 3 6			1.28 1.49 0.498	1.26 1.47 0.480

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 昭和 47 年度	1	0.14[b] g ai/m^3	5	1			0.297	0.275
				3			0.151	0.136
				7			0.020	0.020
			10[b]	1			0.592	0.551
				3			0.250	0.226
				7			0.113	0.108
きゅうり (施設) (果実) 昭和 47 年度	1	0.14[b] g ai/m^3	10[b]	1			1.24	1.21
				3			0.423	0.404
				7			0.393	0.393
きゅうり (施設) (果実) 昭和 47 年度	1	2,810～ 3,910[b]WP	4	1			0.268	0.257
				3			0.137	0.135
				7			0.019	0.018
			10[b]	1			0.437	0.410
				3			0.286	0.264
				7			0.027	0.025
	1	2,500[b]WP	5	1			1.96	1.95
				3			1.09	0.990
				7			0.480	0.461
			7[b]	1			2.35	2.35
				3			1.24	1.23
				7			0.859	0.750
きゅうり (露地) (果実) 昭和 47 年度	1	1,250～ 2,500[b]WP	7[b]	1			0.332	0.318
				3			0.231	0.228
				7			0.166	0.165
きゅうり (施設) (果実) 昭和 48 年度	1	0.15 g ai/m^3	13[b]	1	0.073	0.072	0.150	0.140
				3	0.194	0.193	0.355	0.338
				7	0.090	0.089	0.155	0.142
きゅうり (施設) (果実) 昭和 49 年度	1	2,510WP 蒸散処理	5	1	0.107	0.104	0.210	0.200
				3	0.092	0.088	0.117	0.110
				7	0.042	0.040	0.158	0.157
きゅうり (施設) (果実) 昭和 53 年度	1	0.0651/m^3 FD[a]	4	1	0.300	0.290	0.081	0.074
				3	0.286	0.279	0.330	0.323
				7	0.312	0.304	0.694	0.654
	1		4	1	0.026	0.025	0.200	0.188
				3	0.026	0.026	0.054	0.045
				7	0.480	0.480	0.037	0.036
きゅうり (施設) (果実) 昭和 57 年度	1	3,130[b]WP	4	1	2.22	2.08	0.700	0.684
				3	0.726	0.721	0.350	0.338
				7	0.177	0.160	0.141	0.138
			5	1	1.30	1.30	0.726	0.720
				3	0.500	0.492	0.381	0.371
				7	0.232	0.228	0.130	0.124

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	1,250～ 3,460[b]WP	4	1 3 7	1.07 0.592 0.183	0.940 0.590 0.181	0.486 0.220 0.035	0.459 0.219 0.034
			5	1 3 7	1.79 0.331 0.114	1.75 0.306 0.106	0.260 0.174 0.028	0.255 0.167 0.026
きゅうり (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	800SC	4	1 3 7	0.40 0.12 0.03	0.40 0.12 0.03	0.192 0.111 0.008	0.186 0.104 0.008
	1		4	1 3 7	0.32 0.04 <0.01	0.32 0.04 <0.01	0.185 0.029 0.004	0.175 0.028 0.004
きゅうり (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	800SC	4	1 3 7			0.214 0.168 0.053	0.210 0.161 0.050
	1		4	1 3 7			0.058 0.029 0.008	0.054 0.025 0.008
	1		4	1 3 7			0.255 0.129 0.028	0.247 0.123 0.026
きゅうり (施設) (果実) 昭和 60～61 年度	1	0.092 g ai/m^3	4	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		4	1 3 7	0.114 0.022 0.009	0.111 0.022 0.008	0.025 0.005 0.004	0.025 0.005 0.004
きゅうり (施設) (果実) 昭和 60 年度	1	0.092 g ai/m^3	4	1 3 7			0.335 0.033 <0.005	0.328 0.032 <0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成 3 年度	1	0.00717～ 0.00906 g ai/ 株 earo	3	1 3 7	0.013 0.007 <0.005	0.013 0.007 <0.005	0.018 0.009 <0.005	0.018 0.008 <0.005
	1	180earo	3	1 3 7	0.023 0.005 <0.005	0.022 0.005 <0.005	0.018 0.008 <0.005	0.018 0.008 <0.005
きゅうり (施設) (果実) 平成 8 年度	1	1,100WDG	4	1 3 7	0.72 0.46 0.10	0.72 0.45 0.10	0.95 0.49 0.15	0.92 0.48 0.14
	1		4	1 3 7	1.64 0.69 0.12	1.64 0.68 0.12	2.26 1.06 0.09	2.26 1.02 0.08

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 平成 12 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 800SC×2	4	1 3 7	0.21 0.08 <0.01	0.20 0.08 <0.01	0.24 0.07 <0.01	0.24 0.07 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 平成 14 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 800SC×2	4	1 3 7	0.78 0.17 0.04	0.76 0.17 0.04	0.62 0.19 0.04	0.62 0.19 0.04
きゅうり (施設) (果実) 平成 14 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 1,500WDG×4	6	1 3 7	0.46 0.23 0.03	0.44 0.23 0.03	0.46 0.21 0.04	0.44 0.21 0.04
	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 1,320WDG×4	6	1 3 7	0.68 0.34 0.02	0.66 0.33 0.02	0.92 0.23 0.06	0.90 0.22 0.06
きゅうり (施設) (果実) 平成 15 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 0.112 g ai/m^3×6	8	1 3 7	0.70 0.50 0.22	0.70 0.49 0.21	0.83 0.56 0.16	0.82 0.55 0.16
	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 0.112 g ai/m^3×8	10	1 3 7	0.06 <0.01 <0.01	0.06 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01	0.08 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 平成 16 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 600～ 1,000SC×8	10	1 3 7	0.49 0.13 0.09	0.48 0.12 0.09	0.49 0.17 0.11	0.49 0.17 0.11
	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 800SC×8	10	1 5 7	0.61 0.08 0.03	0.60 0.08 0.03	0.44 0.07 0.02	0.44 0.07 0.02
きゅうり (施設) (果実) 平成 16 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 0.112 g ai/m^3×8	10	1 3 7	0.41 0.46 0.32	0.40 0.44 0.32	0.47 0.35 0.25	0.46 0.34 0.25
きゅうり (施設) (果実) 平成 16 年度	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 990～ 1,650WDG×8	10	1 3 7	0.52 0.44 0.14	0.52 0.43 0.14	0.80 0.30 0.20	0.79 0.29 0.20
	1	12,000SC 土壌灌注×2+ 1,320WDG×8	10	1 5 10	0.56 0.12 0.02	0.56 0.12 0.02	0.64 0.12 0.03	0.64 0.11 0.03
ズッキーニ (露地) (果実) 平成 15 年度	1	1,200SC	3	1 3 7	0.26 0.05 <0.04	0.26 0.05 <0.04		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ズッキーニ (露地) (果実) 平成 16 年度	1	1,200SC	3	1 3 7	0.21 0.19 <0.04	0.20 0.18 <0.04		
かぼちゃ (露地) (果実) 昭和 55 年度	1	2,500[b]WP	3	7 14 21	0.95 0.55 0.03	0.92 0.54 0.03	0.49 0.31 0.02	0.48 0.31 0.02
	1		3	7 14 21	0.60 0.45 0.10	0.60 0.42 0.10	0.60 0.19 0.06	0.57 0.19 0.06
かぼちゃ (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	800SC	3	7 14 21			0.97 0.48 0.37	0.96 0.46 0.36
かぼちゃ (施設) (果実) 昭和 62 年度	1	800SC	3	7 14 21			0.28 0.17 0.34	0.28 0.17 0.34
	1		3	7 14 21			0.02 <0.01 <0.01	0.02 <0.01 <0.01
かぼちゃ (施設) (果実) 平成 15 年度	1	1,000SC	3	7 14 21	1.03 1.49 1.34	1.02 1.48 1.32	1.15 0.87 0.67	1.14 0.86 0.67
	1	800SC	3	7 14 21	0.09 0.40 0.10	0.08 0.40 0.10	0.10 0.19 0.03	0.10 0.18 0.03
かぼちゃ (施設) (果実) 平成 15 年度	1	1,650[b]WDG[a]	3	7 14 21	1.79 1.82 1.74	1.78 1.78 1.74	1.76 1.66 1.66	1.76 1.65 1.65
	1	1,320[b]WDG[a]	3	7 14 21	0.08 0.10 0.02	0.08 0.10 0.02	0.12 0.06 0.03	0.12 0.06 0.03
すいか (施設) (果実、果皮を除く) 昭和 54～55 年度	1	1,500FD[a]	5	1[b] 3 7	0.004 0.025 0.008	0.004 0.024 0.008	<0.001 <0.001 0.002	<0.001 <0.001 0.002
	1		5	1[b] 3 7	0.024 0.010 0.026	0.024 0.010 0.026	<0.004 <0.004 0.044	<0.004 <0.004 0.042
すいか (露地) (果実、果皮を除く) 昭和 58 年度	1	2,500[b]WP	5	1[b] 3 7	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.006 <0.003 0.009	0.005 <0.003 0.008
	1		5	1[b] 3 7	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	1,140SC	5	1[b] 3 7			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
すいか (露地) (果実) 昭和 62 年度	1	1,140SC	5	1[b] 3 7			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
すいか (施設) (果実) 平成 15 年度	2	1,330SC	5	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) (果肉) 昭和 51 年度	1	2,500WP	7	1 3 7	0.030 0.074 0.014	0.029 0.071 0.014	0.281 0.334 0.068	0.266 0.307 0.066
			11	1 3 7	0.084 0.058 0.019	0.080 0.057 0.018	0.206 0.428 0.072	0.196 0.355 0.066
	1		7	1 3 7	0.029 0.013 0.005	0.028 0.012 0.005	0.054 0.043 0.019	0.052 0.042 0.019
			10	1 3 7	0.039 0.035 0.014	0.038 0.034 0.013	0.112 0.068 0.043	0.106 0.065 0.042
メロン (施設) (果実) 昭和 53 年度	1	0.04 g ai/m^3	5	1 3 7	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001
			10	1 3 7	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 0.001 0.004	<0.001 0.001 0.004
	1		5	1 3 7	0.002 0.004 0.002	0.002 0.004 0.002	<0.001 0.002 0.002	<0.001 0.001 0.001
			10	1 3 7	0.004 0.002 <0.001	0.004 0.002 <0.001	0.001 0.002 0.002	0.001 0.002 0.002
メロン (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	1,140SC	5	1[b] 3 7			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
メロン (施設) (果実)	1	1,140SC	5	1[b] 3 7			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 62 年度	1	1,710SC	5	1[b] 3 7			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
メロン (施設) (果実) 平成 15 年度	2	1,320WDG[a]	5	1[b] 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
メロン (施設) (果実、ただし果皮を除く) 平成 16 年度	1	1,430SC	5	1[b] 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	1,190SC	5	1[b] 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
にがうり (施設) (果実) 平成 19 年度	1	600～ 1,200SC	4	1 3 7	0.27 0.30 0.03	0.26 0.28 0.03		
	1	1,200SC	4	1 3 7	0.48 1.22 0.44	0.46 1.20 0.42		
ゆうがお (露地) (果実) 平成 2 年度	1	600SC	3	1 3 7	0.0035 0.0033 <0.0008	0.0033 0.0033 <0.0008		
			5	1 3 7	0.0018 <0.0008 <0.0008	0.0017 <0.0008 <0.0008		
	1		3	1 3 7	<0.0008 <0.0008 <0.0008	<0.0008 <0.0008 <0.0008		
			5	1 3 7	0.0034 <0.0008 <0.0008	0.0032 <0.0008 <0.0008		
しょうが (露地) (塊茎) 昭和 54 年度	1	3,000[b]WP	2	30 45	0.40 0.35	0.40 0.35	0.063 0.095	0.061 0.094
			3	30 45 60	0.34 0.61 1.44	0.34 0.61 1.42	0.073 0.158 0.116	0.069 0.149 0.110
	1		2	30 44	0.20 0.09	0.20 0.08	0.069 0.030	0.066 0.028
			3	30 44 59	0.07 0.06 0.01	0.07 0.06 0.01	0.038 0.033	0.036 0.031
しょうが (露地) (塊茎) 昭和 62 年度	2	800SC	5	7[b] 14 21			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
しょうが (露地) (塊茎) 平成 17 年度	2	800SC	5	14 21 28	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
うど(露地) (軟化茎葉)平成 4 年度	2	600SC	3	214	<0.002	<0.002		
りんご (果実) 昭和 48 年度	1	4,500[b]WP	5[b]	7[b] 14[b] 28[b]			2.52 2.50 0.168	2.35 2.36 0.156
			7[b]	7[b] 14[b] 28[b]			3.08 0.493 0.687	3.05 0.462 0.643
	1	7,500[b]WP	5[b]	12[b] 18[b] 32[b]			5.71 0.810 0.523	5.32 0.790 0.501
			7[b]	9[b] 15[b] 29[b]			3.27 1.68 1.98	3.14 1.60 1.80
りんご (露地、無袋) (果実) 昭和 59 年度	1	4,500[b]WP	2	128	<0.01	<0.01	<0.003	<0.003
	1	6,000[b]WP	2	158	0.08	0.08	<0.003	<0.003
りんご (露地、無袋) (果実) 昭和 62 年度	1	2,800SC	3	14[b] 30[b] 45 60			3.48 1.38 0.54 0.47	3.36 1.34 0.50 0.46
	1	2,000SC	3	14[b] 29[b] 45 60			2.09 1.65 0.19 0.08	2.08 1.62 0.19 0.08
りんご (露地、無袋) (果実) 平成元年度	1	2,650SC	3	30[b] 45 60	0.355 0.031 0.013	0.352 0.030 0.012	0.06 0.03 0.01	0.06 0.03 0.01
	1		3	30[b] 45 58	1.04 0.675 0.270	1.00 0.670 0.268	2.21 0.80 0.49	2.20 0.80 0.47
りんご (露地、無袋) (果実) 平成 13 年度	1	5,500[b]WDG[a]	3	30[b] 45 60	1.19 0.60 0.56	1.19 0.59 0.53	1.14 0.49 0.58	1.12 0.48 0.58
	1	5,160WDG[a]	3	30[b] 45 60	0.33 0.04 0.02	0.32 0.04 0.02	0.65 0.11 0.12	0.64 0.11 0.12

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地、無袋) (果実) 昭和 63 年度	1	1,600SC	3	21[b] 30[b] 45 60	0.341 0.312 0.003 0.003	0.338 0.306 0.003 0.003	0.74 0.80 <0.01 <0.01	0.72 0.78 <0.01 <0.01
	1		3	21[b] 30[b] 45 60	0.528 0.433 0.039 0.020	0.526 0.431 0.038 0.019	0.79 0.57 0.06 0.04	0.71 0.53 0.06 0.04
日本なし (露地、無袋) (果実) 平成元年度	1	2,120SC	3	20[b] 29[b] 44	0.258 0.253 0.051	0.248 0.242 0.050	0.98 0.14 0.08	0.94 0.14 0.08
	1		3	21[b] 30[b] 45	0.080 0.035 0.016	0.079 0.034 0.016	0.07 0.02 0.02	0.06 0.02 0.02
西洋なし (露地、無袋) (果実) 平成 3 年度	1	2,120SC	3	23[b] 31 40	0.80 0.30 0.04	0.78 0.28 0.04	0.60 0.26 0.04	0.58 0.26 0.04
	1		3	21[b] 30 39	0.20 0.19 0.09	0.20 0.19 0.09	0.50 0.31 0.08	0.50 0.30 0.08
西洋なし (露地、無袋) (果実) 平成 19 年度	1	2,380～ 4,750WDG[a]	3	21[b] 30 40	0.46 0.77 0.06	0.46 0.75 0.06	0.66 0.67 0.07	0.64 0.66 0.07
	1	3,600WDG[a]	3	21[b] 30 40	1.48 0.59 0.74	1.48 0.58 0.74	1.36 0.63 0.88	1.34 0.62 0.87
マルメロ (露地、無袋) (果実) 平成 9 年度	1	1,000SC	4	30 45 59	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
	1	1,200SC	4	30 45 59	0.29 <0.02 <0.02	0.28 <0.02 <0.02	0.10 0.02 0.01	0.10 0.02 0.01
もも (果肉) 昭和 46 年度	1	5,000[b]WP	5	1 3 7			0.254 0.144 0.090	0.229 0.136 0.077
			7[b]	1 3 7			0.429 0.238 0.147	0.352 0.188 0.111
もも (果皮)	1	5,000[b]WP	5	1 3 7			154 66.9 34.4	140 62.0 26.7

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
昭和 46 年度	1		7[b]	1 3 7			194 55.7 101	187 54.0 97.6
もも (無袋) (果肉) 昭和 54 年度	1	10,000[b]WP	7[b]	1 3 7	0.060 0.344 0.272	0.059 0.337 0.271	0.149 0.056 0.022	0.140 0.054 0.022
	1	3,750[b]WP	7[b]	1 3 7	0.560 0.700 0.315	0.542 0.690 0.308	0.109 0.195 0.167	0.104 0.195 0.166
もも (無袋) (果皮) 昭和 54 年度	1	10,000[b]WP	7[b]	1 3 7	76.5 82.5 75.5	76.5 81.2 73.2	78.8 22.7 53.0	76.6 22.0 51.8
	1	3,750[b]WP	7[b]	1 3 7	170 150 171	166 148 170	109 222 153	108 214 152
もも (露地、無袋) (果肉) 昭和 62 年度	1	2,000SC	6	1 3 7			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1	1,600SC	6	1 3 7			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
もも (露地、無袋) (果皮) 昭和 62 年度	1	2,000SC	6	1 3 7			8.84 2.91 3.04	8.80 2.86 2.99
	1	1,600SC	6	1 3 7			15.5 18.5 8.92	15.0 18.2 8.25
もも (露地、無袋) (果肉) 平成 16 年度	1	2,000SC	6	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		6	1 7 14	0.05 0.03 0.03	0.05 0.03 0.03	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ネクタリン (露地、無袋) (果実) 平成 15 年度	1	2,000SC	2	1 3 7 14	1.8 1.6 1.5 0.7	1.8 1.6 1.5 0.7		
ネクタリン (露地、無袋) (果実)	1	1,600SC	2	1 3 7 14	2.50 1.72 1.57 0.750	2.47 1.70 1.56 0.732		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
平成 16 年度			3[b]	1 3 7 14	4.84 3.18 1.92 1.04	4.81 3.17 1.88 1.02		
おうとう[a](施設、無袋) (果実) 平成 15 年度	1	4,320SC	3	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	8,900SC	3	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (露地、無袋) (果実) 平成 6 年度	1	853SC	2[b]	30	2.50	2.48	2.73	2.53
			3[b]	45 60	1.08 0.12	1.08 0.12	2.01 0.14	1.98 0.14
	1		2[b]	30	0.86	0.86	0.70	0.69
			3[b]	45 60	0.16 0.15	0.16 0.15	0.18 0.19	0.18 0.19
ぶどう(露地、有袋) (果実) 平成 8 年度	1	2,120SC	1	147			<0.01	<0.01
ぶどう(施設、無袋) (果実) 平成 21 年度	1	4,320WDG	1	164			<0.01	<0.01
かき (露地) (果実) 平成 5 年度	1	1,480SC	2	44	0.13	0.12	0.07	0.06
			3	30 44 62	0.37 0.12 0.05	0.36 0.12 0.05	0.43 0.19 0.09	0.42 0.18 0.08
	1	1,410SC	2	45	0.09	0.09	0.10	0.10
			3	30 45 60	0.16 0.17 0.05	0.16 0.16 0.05	0.32 0.19 0.03	0.32 0.18 0.03
キウィー (露地、無袋) (果肉) 昭和 61 年度	1	4,000SC	5	115	<0.005	<0.005	0.011	0.011
			7	56[b]	0.015	0.014	0.014	0.013
	1		5	108	0.008	0.007	0.009	0.008
			7	48[b]	0.019	0.018	0.028	0.027
キウィー (露地、無袋) (果皮) 昭和 61 年度	1	4,000SC	5	115	25.1	25.1	20.4	19.2
			7	56[b]	35.4	34.0	34.5	33.8
	1		5	108	42.5	40.2	33.3	32.0
			7	48[b]	77.0	71.2	79.4	75.2

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
パパイヤ (施設) (果実) 平成 14 年度	1	800SC	5	1 3 7	1.40 1.26 2.02	1.38 1.21 2.02		
パパイヤ (施設) (果実) 平成 15 年度	1	800SC	5	1 7 14	1.4 0.5 0.4	1.4 0.5 0.4		
パッションフルーツ (露地、無袋) (果実) 平成 12、13 年度	1	1,200SC	3	14 30 45	0.51 <0.05 <0.05	0.50 <0.05 <0.05	0.39 <0.01 <0.01	0.38 <0.01 <0.01
	1		3	13[b] 26 45	0.29 <0.05 <0.05	0.29 <0.05 <0.05	0.81 0.22 0.04	0.80 0.22 0.04
いちじく (露地) (果実) 平成 5 年度	1	427SC	2	1 3 7	0.05 <0.02 0.19	0.05 <0.02 0.19	0.09 0.03 0.30	0.09 0.02 0.29
			3[b]	1 3 7	0.05 <0.02 0.16	0.04 <0.02 0.16	0.08 0.02 0.24	0.08 0.02 0.24
	1		2	1 3 7	0.45 0.05 0.27	0.44 0.05 0.26	0.60 0.03 0.40	0.60 0.03 0.38
			3[b]	1 3 7	0.19 <0.02 0.19	0.19 <0.02 0.19	0.27 0.07 0.30	0.26 0.06 0.30
いちじく (露地) (果実) 平成 6 年度	1	427SC	2	1 3 7	0.70 0.23 <0.02	0.66 0.22 <0.02	0.55 0.20 <0.01	0.54 0.20 <0.01
			3[b]	1 3 7	0.56 0.30 <0.02	0.53 0.29 <0.02	0.40 0.23 <0.01	0.40 0.22 <0.01
	1		2	1 3 7	0.24 0.05 <0.02	0.24 0.05 <0.02	0.23 0.06 <0.01	0.22 0.06 <0.01
			3[b]	1 3 7	0.35 0.11 <0.02	0.34 0.11 <0.02	0.32 0.08 <0.01	0.30 0.08 <0.01
やまのいも (露地) (むかご) 平成 16 年度	1	1,200SC	6	14[b] 28[b] 42[b]	0.36 0.27 0.13	0.36 0.24 0.12		
	1			14[b] 28[b] 42[b]	2.17 1.94 0.28	2.00 1.90 0.24		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
しゃくやく (露地) (根部) 平成 17 年度	1	1,200SC	3	38[b] 45 52	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02		
	1		3	38[b] 45 52	0.19 <0.02 <0.02	0.18 <0.02 <0.02		
茶 (荒茶) 昭和 46 年度	1	3,000WP	1	7[b] 14 21			1.05 0.126 0.085	1.02 0.123 0.080
	1	2,250WP	3[b]	14			0.272	0.237
			4[b]	7[b]			1.52	1.33
茶 (浸出液) 昭和 46 年度	1	2,250～ 3,000WP	1	7[b] 14 21			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3[b]	14			<0.005	<0.005
			4[b]	7[b]			0.023	0.019
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 51 年度	1	2,500WP	1	7[b] 14 21	6.76 2.04 0.45	6.75 1.90 0.44	6.91 1.28 0.549	6.14 1.28 0.520
			2[b]	7[b] 14 21	13.0 3.35 0.83	12.2 3.23 0.82	15.1 2.20 0.773	15.0 2.18 0.741
			3[b]	7[b]	20.0	20.0	21.6	20.2
	1		1	7[b] 14 21	7.86 2.02 0.32	7.81 1.88 0.30	9.36 2.61 0.328	9.21 2.46 0.320
			2[b]	7[b] 14 21	18.8 3.88 1.83	18.6 3.87 1.82	18.9 4.78 1.60	17.3 4.59 1.55
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 51 年度	1	2,500WP	1	7[b] 14 21	0.11 0.07 0.02	0.11 0.06 0.02	0.089 0.017 0.008	0.082 0.016 0.007
			2[b]	7[b] 14 21	0.44 0.09 0.01	0.39 0.08 0.01	0.157 0.048 0.012	0.151 0.046 0.011
			3[b]	7[b]	0.58	0.57	0.424	0.422
	1		1	7[b] 14 21	0.07 0.02 0.01	0.06 0.02 0.01	0.017 0.008 <0.004	0.017 0.008 <0.004

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
			2[b]	7[b] 14 21	0.27 0.07 0.03	0.26 0.06 0.03	0.038 0.020 0.015	0.037 0.019 0.015
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 62 年度	1	800SC	2[b]	7[b] 14	13.96 2.85	13.88 2.47	9.84 2.09	9.48 2.06
	1		2[b]	7[b] 14	14.87 1.29	14.79 1.26	7.43 0.50	7.33 0.50
	1	1,140SC	2[b]	7[b] 14	18.28 7.08	17.53 6.76	14.8 7.74	14.6 7.52
	1		2[b]	7[b] 14	22.60 4.51	21.84 4.34	21.0 2.98	19.6 2.68
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 62 年度	1	800SC	2[b]	7[b] 14	1.29 0.14	1.22 0.12	1.24 0.28	1.16 0.26
	1		2[b]	7[b] 14	0.46 0.06	0.43 0.04	0.66 0.09	0.64 0.08
	1	1,140SC	2[b]	7[b] 14	1.11 0.41	1.09 0.40	1.66 0.42	1.42 0.41
	1		2[b]	7[b] 14	1.43 0.18	1.43 0.16	0.93 0.27	0.89 0.26
茶 (無被覆) (荒茶) 昭和 62 年度	1	800SC	2[b]	7[b] 14	9.40 4.57	9.34 4.38	8.81 4.24	8.72 4.08
	1		2[b]	7[b] 14	7.86 4.29	7.80 4.24	5.37 3.86	4.66 3.83
	1	1,140SC	2[b]	7[b] 14	22.14 3.94	20.98 3.76	17.9 4.13	17.0 3.90
	1		2[b]	7[b] 14	22.92 6.86	22.40 6.65	17.3 2.48	17.2 2.24
茶 (無被覆) (浸出液) 昭和 62 年度	1	800SC	2[b]	7[b] 14	1.02 0.42	0.98 0.38	0.90 0.39	0.90 0.36
	1		2[b]	7[b] 14	0.33 0.08	0.30 0.08	0.62 0.50	0.58 0.46
	1	1,140SC	2[b]	7[b] 14	3.75 0.22	3.50 0.20	2.49 0.33	2.41 0.33
	1		2[b]	7[b] 14	0.88 0.18	0.82 0.18	1.77 0.35	1.58 0.30
茶 (簡易被覆) (荒茶) 平成 8 年度	1	800SC	1	10 14 21 28	0.74 0.60 0.15 0.08	0.74 0.60 0.15 0.08	0.81 0.60 0.20 0.08	0.74 0.50 0.17 0.06
	1		1	10 14 21 28	3.91 0.76 0.05 0.02	3.80 0.74 0.05 0.02	3.02 0.61 0.02 <0.01	2.94 0.60 0.02 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (簡易被覆) (荒茶) 平成 8 年度	1	1,140SC	1	10 14 21 28	2.28 3.39 0.49 <0.01	2.22 3.32 0.48 <0.01	1.80 2.05 0.37 0.04	1.76 2.00 0.34 0.04
	1		1	10 14 21 28	3.73 0.15 0.03 0.01	3.57 0.14 0.03 0.01	2.97 0.10 0.03 <0.01	2.86 0.10 <0.01/0.03 <0.01
茶 (露地) (荒茶) 平成 13 年度	1	1,650WDG	1	6[b] 10 14	9.33 4.63 2.86	9.22 4.60 2.86	7.3 5.2 3.6	7.0 5.0 3.6
	1		1	7[b] 10 14	7.74 1.92 0.84	7.56 1.88 0.83	7.8 5.0 1.0	7.4 4.8 1.0
	1	2,200WDG	1	7[b] 10 14	11.9 3.31 1.84	11.8 3.28 1.82	15.5 3.8 1.1	14.6 3.8 1.0
茶 (露地) (浸出液) 平成 13 年度	1	1,650WDG	1	6[b] 10 14			0.4 0.1 0.1	0.4 0.1 <0.1/0.1
	1		1	7[b] 10 14			0.17 0.04 0.02	0.17 0.04 0.02
	1	2,200WDG	1	7[b] 10 14			0.22 0.06 0.04	0.22 0.06 0.04
しそ (施設) (葉) 平成 8 年度	1	600SC	4	1 3 7	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
	1		4	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
みょうが (露地) (花茎) 昭和 62 年度	1	600SC×2+ 1,200SC×2	4	14	0.004	0.004		
	1	600SC +800SC +1,200SC×2	4	14	0.004	0.004		

SC：フロアブル剤、D：粉剤、WP：水和剤、WDG：顆粒水和剤、FD：フローダスト剤、記号なし：くん煙顆粒剤、earo：エアゾルを使用した。

／：実施せず

・現在登録のない作物及び剤型の場合は、それぞれ、作物名及び剤型に[a]を付した。

・農薬の使用量、使用回数又は使用時期（PHI）等が登録された使用方法から逸脱している場合は、該当箇所に[b]を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に＜を付して記載した。

＜別紙 4：畜産物残留試験成績＞

① **ウシ①**

試料	試料採取日[a]	クロロタロニル 250 mg/kg 飼料投与群		代謝物 I 2.0 mg/kg 飼料投与群	
		残留値（μg/g）			
		クロロタロニル	代謝物 I	クロロタロニル	代謝物 I
乳汁	投与前	<0.06	0.05	<0.06	0.05
	2	<0.06	0.10	<0.06	0.19
	4	<0.06	0.27	<0.06	0.19
	8	<0.06	1.30	<0.06	0.75
	16	<0.06	0.62	<0.06	0.66
	18	<0.06	0.84	<0.06	0.94
	20	<0.06	0.96	<0.06	1.54
	22	<0.06	0.92	<0.06	0.96
	26	<0.06	1.19	<0.06	1.27
	30	<0.06	0.94	<0.06	1.12
	32	<0.06	0.97	<0.06	0.90
	34	<0.06	0.83	0.13[b]	1.26
	38	<0.06	1.00	<0.06	0.95
	44	<0.06	0.59	<0.06	1.16
	+1	－	0.60	－	1.30
	+3	－	0.42	－	1.10
	+6	－	0.37	－	0.90
	+10	－	0.23	－	0.56
	+15	－	0.19	－	0.32
肝臓	+15	0.05	0.05	0.05	0.1
腎臓	+15	0.05	0.7	0.05	1.2
筋肉	+15	0.05	0.05	0.05	0.05
脂肪	+15	0.05	0.05	0.05	0.05

[a]：投与開始からの日数　+：最終投与後の日数

[b]：コンタミネーションが生じたと考えられた。

－：測定せず

② ウシ②

試料	試料採取日[a]	クロロタロニル/代謝物 I 25/0.2 mg/kg 飼料投与群		クロロタロニル/代謝物 I 75/0.6 mg/kg 飼料投与群		クロロタロニル/代謝物 I 250/2.0 mg/kg 飼料投与群	
		残留値 (μg/g)					
		クロロタロニル	代謝物 I	クロロタロニル	代謝物 I	クロロタロニル	代謝物 I
乳汁	投与前	<0.02 (4)	<0.03 (4)	<0.02 (4)	<0.03 (4)	<0.02 (4)	<0.03 (4)
	2	<0.02 (3), 0.03	<0.03 (2), 0.055, 0.06	<0.02 (4)	<0.03 (2), 0.04, 0.06	<0.02 (4)	<0.03, 0.06, 0.07
	4	<0.02 (4)	0.03 (2), 0.04 (2)	<0.02 (4)	0.04, 0.05, 0.06, 0.16	<0.02 (4)	0.14, 0.16, 0.17
	8	<0.02 (4)	0.03, 0.06, 0.09, 0.12	<0.02 (4)	<0.03, 0.10, 0.11, 0.13	<0.02 (4)	0.42, 0.48
	14	<0.02 (4)	0.03, 0.10, 0.16, 0.17	<0.02 (3), 0.04	0.16 (3), 0.17	<0.02 (2), 0.02 (2)	0.51, 0.63, 0.76
	18	<0.02 (3), 0.03	0.12, 0.17, 0.24, 0.30	<0.02 (4)	0.19, 0.22, 0.34, 0.35	<0.02 (3), 0.04	0.68, 0.69, 0.89
	22	<0.02 (4)	0.06, 0.09, 0.13, 0.18	<0.02 (4)	0.10, 0.15, 0.19, 0.70	<0.02 (4)	0.46, 0.63, 0.83
	26	<0.02 (4)	0.06, 0.10, 0.12, 0.18	<0.02 (4)	0.09, 0.10, 0.16, 0.18	<0.02 (4)	0.32, 0.54, 0.66
	30	<0.02 (2), 0.03 (2)	0.10, 0.15, 0.16, 0.28	<0.02 (4)	0.12, 0.25, 0.28, 0.40	<0.02 (4)	0.69, 0.70, 0.78
	+7	0.03, 0.04	0.06 (2)	<0.02, 0.04	0.10, 0.14	<0.02 (2)	0.22, 0.88
	+14	<0.02, 0.03	0.03, 0.04	<0.02 (2)	0.05, 0.27	<0.02, 0.03	0.05, 0.23
	+21	<0.02, 0.03	<0.03, 0.03	<0.02 (2)	<0.03, 0.03	<0.02 (2)	0.04, 0.09
	+30	0.02, 0.03	<0.03, 0.03	<0.02, 0.03	<0.03 (2)	<0.02 (2)	<0.03 (2)
肝臓	30	<0.05 (3), 0.07	<0.05, 0.09 (2), 0.15	<0.05 (2), 0.05, 0.08	0.16, 0.30, 0.50	0.04, 0.05, 0.07, 0.08	0.60, 0.67, 0.85, 1.80
	+32	<0.05 (2), 0.07, 0.12	<0.05 (2), 0.09	<0.05, 0.09	<0.05 (4)	<0.05 (2)	<0.05 (4), 0.1
腎臓	30	<0.05 (3), 0.10	0.66, 0.76	<0.05, 0.05 (3)	1.22, 1.47	<0.05 (3)	2.24, 4.40
	+32	<0.05 (2)	<0.05 (2), 0.07 0.09	<0.05 (2)	<0.05, 0.06 0.07, 0.08	<0.05 (2)	0.06, 0.08, 0.10, 0.18 (2)
筋肉	30	<0.05 (2)	0.09, 0.12	<0.05 (2)	0.19, 0.27	<0.05, 0.30, 0.35	0.34, 0.52, 0.98, 1.1
	+32	<0.05 (4)	<0.05 (3), 0.09	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

試料	試料採取日[a]	クロロタロニル/代謝物 I 25/0.2 mg/kg 飼料投与群		クロロタロニル/代謝物 I 75/0.6 mg/kg 飼料投与群		クロロタロニル/代謝物 I 250/2.0 mg/kg 飼料投与群	
		残留値 (μg/g)					
		クロロタロニル	代謝物 I	クロロタロニル	代謝物 I	クロロタロニル	代謝物 I
脂肪	30	0.05, 0.12, 0.16	<0.05, 0.06, 0.11, 0.12, 0.13, 0.14, 0.34	<0.05 (2), 0.08, 0.13, 0.34	0.30, 0.44, 0.76, 1.1	0.08, 0.12, 0.18, 0.22	1.6, 1.9, 2.7
	+32	<0.05 (3), 0.06	<0.05 (2), 0.13, 0.15	<0.05, 0.05, 0.06, 0.17	<0.05 (2), 0.07 0.12	<0.05 (3), <0.08	<0.05 (4)

注：各投与群につき 2 頭。1 頭につき 1～4 反復で測定された。
( )内の数値：同値の得られた回数
[a]：投与開始からの日数　+：最終投与後の日数

③　ウシ③

試料	試料採取日 [a]	クロロタロニル/代謝物 I 投与 代謝物 I の残留値（μg/g）			
		1.5/0.1 mg/kg 飼料(0.5×)投与群	3/0.2 mg/kg 飼料(1×)投与群	9/0.6 mg/kg 飼料(3×)投与群	30/2 mg/kg 飼料(10×)投与群
乳汁	1	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (3), 0.01	0.01 (2), 0.02 (2)
	2	<0.01 (4)	<0.01, 0.01 (3)	0.03 (3), 0.07	0.07, 0.09, 0.10, 0.12
	3	0.01 (2), 0.02 (2)	0.01, 0.02, 0.03 (2)	0.05, 0.07 (2), 0.11	0.14 (2), 0.16, 0.19
	4	0.01 (4)	0.02 (2), 0.03, 0.04	0.07, 0.10, 0.11, 0.14	0.21 (2), 0.24, 0.27
	5	0.01 (2), 0.02 (2)	0.02, 0.03 (2), 0.04	0.07, 0.10, 0.11, 0.16	0.20, 0.22, 0.24, 0.28
	6	0.01, 0.02 (3)	0.01, 0.02, 0.03 (2)	0.09, 0.13, 0.14, 0.20	0.27, 0.30, 0.33, 0.37
	7	0.01, 0.02 (3)	0.02, 0.03, 0.04, 0.05	0.11, 0.15 (2), 0.27	0.25, 0.30, 0.33, 0.44
	8	0.02 (2), 0.03 (2)	0.03, 0.04, 0.05, 0.06	0.12, 0.15, 0.18, 0.19	0.35, 0.39(2), 0.45
	9	0.02 (2), 0.03 (2)	0.03, 0.04, 0.05 (2)	0.11, 0.16 (2), 0.22	0.36 (2), 0.37, 0.48
	10	0.02, 0.03 (3)	0.04, 0.05 (2), 0.06	0.11, 0.15, 0.16, 0.22	0.39, 0.40 (2), 0.58
	11	0.02, 0.03 (2), 0.04	0.04, 0.05, 0.06 (2)	0.12, 0.15 (2), 0.22	0.38 (2), 0.41, 0.50
	12	0.02 (3), 0.03	0.02, 0.04 (2), 0.05	0.13, 0.18, 0.20, 0.25	0.37, 0.38, 0.41, 0.55
	13	0.02, 0.03(3)	0.03, 0.04, 0.05, 0.06	0.14, 0.19 (2), 0.28	0.38, 0.44, 0.45, 0.59
	14	0.02 (2), 0.03 (2)	0.03, 0.05, 0.06, 0.08	0.14, 0.18, 0.21, 0.28	0.44, 0.46, 0.48, 0.51
	15	0.02 (3), 0.03	0.03, 0.05, 0.06, 0.08	0.16, 0.21, 0.23, 0.29	0.40 (2), 0.42, 0.61
	16	0.02, 0.03 (3)	0.04, 0.05 (2), 0.06	0.14, 0.18, 0.21, 0.24	0.44, 0.47, 0.50, 0.63
	17	0.02, 0.03 (3)	0.04, 0.05 (2), 0.07	0.15, 0.21 (2), 0.31	0.41, 0.43, 0.47, 0.54

試料		試料採取日[a]	クロロタロニル/代謝物 I 投与 代謝物 I の残留値（μg/g）			
			1.5/0.1 mg/kg 飼料(0.5×)投与群	3/0.2 mg/kg 飼料(1×)投与群	9/0.6 mg/kg 飼料(3×)投与群	30/2 mg/kg 飼料(10×)投与群
		18	0.02, 0.03 (3)	0.04, 0.06, 0.07 (2)	0.16, 0.22, 0.23, 0.29	0.37, 0.41, 0.46, 0.52
		19	0.03 (3), 0.04	0.03, 0.06 (2), 0.07	0.16, 0.21, 0.23, 0.27	0.43, 0.48, 0.51, 0.54
		20	0.03 (3), 0.04	0.04, 0.06 (2), 0.07	0.15, 0.20, 0.22, 0.29	0.43, 0.45, 0.50, 0.51
		21	0.03 (3), 0.04	0.03, 0.05 (2), 0.06	0.12, 0.16 (2), 0.20	0.41, 0.46, 0.48, 0.50
		22	0.03 (3), 0.04	0.04, 0.05 (2), 0.07	0.13, 0.15 (2), 0.25	0.50, 0.53, 0.54, 0.55
		23	0.03 (3), 0.04	0.05, 0.06 (2), 0.08	0.14, 0.19, 0.20, 0.26	0.44, 0.46, 0.47, 0.51
		24	0.03 (2), 0.04 (2)	0.04, 0.07 (2), 0.08	0.15 (2), 0.17, 0.26	0.43, 0.51, 0.52, 0.60
		25	0.03 (3), 0.04	0.04, 0.06, 0.07, 0.08	0.17 (2), 0.18, 0.26	0.47, 0.49, 0.59, 0.65
		26	0.03 (2), 0.04 (2)	0.04, 0.06, 0.07, 0.10	0.16, 0.19 (2), 0.24	0.47, 0.48, 0.50, 0.59
		27	0.03 (2), 0.04 (2)	0.04, 0.06 (2), 0.10	0.19 (2), 0.21, 0.30	0.39, 0.44, 0.51, 0.58
		28	0.02 (2), 0.03, 0.04	0.04, 0.06 (2), 0.10	0.15, 0.20 (2), 0.30	0.45, 0.47, 0.48, 0.56
	クリーム	9	0.03 (3), 0.04	0.04, 0.05 (2), 0.06	0.12, 0.15, 0.17, 0.20	0.30, 0.36, 0.37, 0.40
		15	0.03 (3), 0.05	0.04, 0.06, 0.07, 0.09	0.15, 0.21, 0.22, 0.26	0.39, 0.40, 0.41, 0.50
		21	0.03 (3), 0.06	0.05 (2), 0.06 (2)	0.14, 0.18, 0.20, 0.25	0.46, 0.48, 0.50, 0.51
		27	0.03 (2), 0.04 (2)	0.04, 0.06 (2), 0.08	0.16, 0.17, 0.18, 0.24	0.40, 0.43, 0.47, 0.58
	脱脂乳	9	0.02 (2), 0.03 (2)	0.03, 0.04, 0.05 (2)	0.13, 0.16, 0.17, 0.22	0.33, 0.34, 0.46
		15	0.02, 0.03 (2), 0.04	0.03, 0.05, 0.06, 0.08	0.15, 0.18 (2), 0.24	0.38, 0.39 (2), 0.51
		21	0.02 (3), 0.03	0.03, 0.04 (2), 0.05	0.12, 0.14, 0.20, 0.22	0.39, 0.40, 0.42, 0.43

試料		試料採取日[a]	クロロタロニル/代謝物 I 投与 代謝物 I の残留値（μg/g）			
			1.5/0.1 mg/kg 飼料(0.5×)投与群	3/0.2 mg/kg 飼料(1×)投与群	9/0.6 mg/kg 飼料(3×)投与群	30/2 mg/kg 飼料(10×)投与群
		27	0.03 (4)	0.03, 0.05, 0.06, 0.08	0.19 (3), 0.28	0.37, 0.45, 0.52, 0.59
肝臓		29	0.02 (3), 0.03	0.02 (3), 0.04	0.13 (2), 0.18 (2)	0.37, 0.39, 0.47, 0.55
腎臓			0.13 (2), 0.14 (2)	0.13, 0.18, 0.22, 0.28	0.39, 0.49, 0.52, 0.55	0.76, 0.89, 0.95, 1.2
筋肉	腰部		<0.01 (4)	0.01 (3), 0.02	0.04 (2), 0.05, 0.07	0.10, 0.11, 0.15, 0.24
	大腿部		<0.01 (4)	0.01 (3), 0.02	0.04 (2), 0.05, 0.09	0.11, 0.14, 0.15 (2)
脂肪	大網		0.02 (2), 0.03 (2)	0.01, 0.03, 0.05, 0.07	0.01, 0.02, 0.05, 0.06	0.09, 0.14, 0.25, 0.36
	腎周囲		0.01 (2), 0.02 (2)	0.02, 0.03, 0.05 (2)	0.03, 0.06, 0.07, 0.08	0.47, 0.53, 0.81, 0.85

（ ）内の数値：同値の回数

[a]：投与開始からの日数

④　ウシ④

試料		試料採取の週 [a]	クロロタロニル/代謝物 I 投与 代謝物 I の残留値（μg/g）		
			4/0.032 mg/kg 飼料(1×)投与群	12/0.096 mg/kg 飼料(3×)投与群	20/0.16 mg/kg 飼料(5×)投与群
肝臓		0	1.5, 1.6, 2.1	3.0, 3.3, 4.1	5.7, 6.5
		3	0.32, 0.34, 0.54	0.99, 1.5, 1.6	2.7, 3.1
		5	0.29, 0.31	0.72, 1.2, 1.4	0.80, 1.0, 1.1
		10	0.01, 0.04, 0.05	0.06, 0.10, 0.15	0.11, 0.15, 0.21
腎臓		0	2.4, 2.9, 3.5	3.8, 4.9, 5.3	8.3, 9.0
		3	0.55, 0.70, 1.2	1.5, 2.6, 2.8	5.0, 5.1
		5	0.42, 0.55	1.3, 1.6, 2.5	1.2, 2.5, 2.6
		10	0.06, 0.12, 0.16	0.23, 0.34, 0.39	0.25, 0.40 (2)
筋肉		0	0.13, 0.22, 0.26	0.38, 0.43, 0.53	1.3, 1.4
		3	0.005, 0.04, 0.06	0.13, 0.14, 0.18	0.52, 0.56
		5	0.04 (2)	0.13, 0.14, 0.15	0.21, 0.24, 0.31
		10	<0.005 (3)	0.01 (2), 0.02	0.02, 0.03, 0.04
脂肪	腎周囲	0	0.18, 0.43 (2)	0.75, 1.0, 1.3	1.6, 1.9
		3	0.03, 0.06, 0.09	0.25, 0.31, 0.34	0.66, 0.84
		5	0.06 (2)	0.16, 0.20, 0.24	0.40, 0.49, 0.55
		10	<0.01 (3)	0.03, 0.02 (2)	0.03 (2), 0.05
	皮下	0	0.27, 0.44, 0.62	0.93, 1.8, 2.2	3.3, 3.6
		3	0.06, 0.08, 0.14	0.26, 0.28, 0.44	2.2, 3.2
		5	0.04, 0.17	0.13, 0.31, 0.48	0.23, 0.64, 1.2
		10	<0.005, 0.01, 0.02	0.02 (2), 0.05	0.03, 0.04, 0.05

（ ）内の数値：同値の回数

[a]：最終投与後の週、0 週は最終投与直後

＜参照＞

1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
3. 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 12 号）
4. 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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
5. 食品健康影響評価について（平成 23 年 9 月 21 日付け厚生労働省発食安 0291 第 7 号）
6. 農薬抄録　クロロタロニル（殺菌剤）（平成 23 年 1 月 21 日改訂）：株式会社 エス・ディー・エス　バイオティック、未公表
7. JMPR①:" Chlorothalonil", Pesticide residues in Food 1997. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group(1997)
8. JMPR②："Chlorothalonil", Pesticide residues in Food-2009 Evaluations Part II-Toxicological：103-154 (2009)
9. JMPR③："Chlorothalonil", Pesticide residues in Food-2010 Evaluations Part I-Residues. 269-494 (2010)
10. JMPR④："Chlorothalonil", Pesticide residues in Food-2010 Evaluations Addendum：3-18 (2010)
11. US-EPA：Reregistration Eligibility Decision for Chlorothalonil
12. A Teratology Study in Rabbits with Technical Chlorotalonil.（GLP 対応）：Bio/dynamics Inc.、1988 年、未公表
13. Chlorotalonil: Acute Reference Dose Study in the Fisher 344 Rat.（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG、Syngenta Central Toxicology Labolatory、2005 年、未公表
14. 食品健康影響評価について（平成 29 年 7 月 21 日付け厚生労働省発生食 0721 第 3 号）
15. 農薬抄録　クロロタロニル（殺菌剤）（平成 28 年 2 月 15 日改訂）：株式会社 エス・ディー・エス　バイオティック、一部公表
16. APVMA①："Chlorothalonil", Residues Evaluation Report. (2006)
17. APVMA②："Chlorothalonil", Residues Evaluation Report. (2009)

参　考

クロロタロニルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成３０年２月１４日～平成３０年３月１５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　クロロタロニルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

農薬「クロロタロニル」評価書の変更点

<table>
<tr><th>修正箇所</th><th>第 690 回食品安全委員会資料
（変更後）</th><th>意見・情報の募集時の資料
（変更前）</th></tr>
<tr><td>7 ページ 18 行目
～
9 ページ 11 行目</td><td>2010 年 4 月 1 日～2016 年 3 月 31 日の食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿</td><td>（追記）</td></tr>
<tr><td>136 ページ
別紙 1</td><td>
<table>
<tr><th>記号</th><th>略称</th><th>化　学　名</th></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
<tr><td>XI</td><td>IPN</td><td>イソフタロニトリル</td></tr>
<tr><td>A</td><td>SDS-66471
（推定代謝物）</td><td>5-クロロ-2,4,6-トリスメルカプトイソフタロニトリルトリスアンモニウム塩</td></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
</table>
</td><td>
<table>
<tr><th>記号</th><th>略称</th><th>化　学　名</th></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
<tr><td>XI</td><td>IPN</td><td>イソフタロニトリル</td></tr>
<tr><td></td><td><u>クロロタロニルシアノ基酸化物</u></td><td></td></tr>
<tr><td>A</td><td>SDS-66471
（推定代謝物）</td><td>5-クロロ-2,4,6-トリスメルカプトイソフタロニトリルトリスアンモニウム塩</td></tr>
<tr><td colspan="3">（略）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

※　修正箇所は、第 690 回会合資料におけるページ数、行数等

※　下線：修正部分