

吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		体重低下、運動失調、半閉眼、曲背位、嗜眠 死亡例なし
		>6.14	>6.14	

クロチアニジンの代謝物について、SD ラット及び NMRI マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 8 に示されている。なお、TZNG、TMG 及び MAI の雄についても例数は少ないが、雌とほぼ同様の LD₅₀ 値を示唆する結果が得られた。(参照 27~31)

表 8 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
TZNG	SD ラット (雌 5 匹)	/	1,480	体重低下、嗜眠、眼瞼閉鎖 剖検で肺の暗赤色化、蒼白化、拡張 1,350 mg/kg 体重以上で死亡例
TZMU	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,420	1,280	嗜眠、眼瞼閉鎖 剖検で肺の拡張及び暗色化、胃粘膜の黄色化、盲腸の埋伏、肝臓の蒼白化及び斑紋 雌雄とも 1,152 mg/kg 体重以上で死亡例
TMG	SD ラット (雌 5 匹)	/	567	嗜眠、眼瞼閉鎖 剖検で肺及び肝臓の暗色化、肺及び空腸の拡張、腎の斑紋 650 mg/kg 体重以上で死亡例
MG	SD ラット (雌雄各 5 匹)	550	446	鼻部の汚れ、流涎、弓背位、円背位 剖検で肺の暗赤色化及び拡張、胃の拡張及び蒼白化、小腸の肥大、腎盂拡張 雄 530 mg/kg 体重以上、雌 435 mg/kg 体重以上で死亡例
MAI	NMRI マウス (雌 5 匹)	/	758	体重低下、眼瞼閉鎖、嗜眠 剖検で肺の暗赤色化及び拡張、胃の異常内容物、小腸表面の緑色化 650 mg/kg 体重以上で死亡例

斜線：試験実施せず

(2) 急性神経毒性試験① (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、100、200 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：0.4% Tween80 添加 0.5% MC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦、活動性低下、運動失調、瞳孔ピンポイント化、雌で鼻部及び口部の着色、被毛の汚れが、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体温低下、雌で自発運動量減少が認められた。全投与群の雄で自発運動量減

少が認められた。

本試験において、全投与群の雄及び 200mg/kg 体重以上投与群の雌において、自発運動減少が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重未満、雌で 100 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 32)

(3) 急性神経毒性試験② (ラット)

Fischer ラット(一群雄 12 匹)を用いた強制経口(原体:0、20、40 及び 60 mg/kg 体重、溶媒:0.4%Tween80 添加 0.5%MC 水溶液)投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群でもクロチアニジン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、神経毒性に対する無毒性量は、雄で 60 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 33)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対し軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。(参照 34~35)

Hertlay モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 36)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体:0、150、500 及び 3,000 ppm:平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 9 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.0	27.9	202
	雌	10.9	34.0	254

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

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 500 ppm (雄:27.9 mg/kg 体重/日、雌:34.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37~38)

表 10 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制

	・N-Demeth 増加、O-Demeth 増加、 PROD 増加、EROD 増加、 ・脾色素沈着	
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、325、650、1,500 及び 2,250 ppm : 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		325 ppm	650 ppm	1,500 ppm	2,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.2	19.3	40.9	58.2
	雌	9.6	21.2	42.1	61.8

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で削瘦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 650 ppm (雄 : 19.3 mg/kg 体重/日、雌 : 21.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

表 12 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
2,250 ppm	・体重増加抑制 ・Ht、WBC、Lym、分葉好中球数 減少 ・ALT 減少	・WBC、Lym 減少 ・TP 減少
1,500 ppm 以上	・削瘦	・削瘦、 ・Alb、ALT 減少
650 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 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 13 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		150 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量	雄	9.2	60.0	177
	雌			

(mg/kg 体重/日)	雌	10.6	71.0	200
--------------	---	------	------	-----

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

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、本試験での無毒性量は、雌雄で 1,000 ppm (雄 60.0 mg/kg 体重/日、雌：71.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 40)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・脳比重量 ¹ 増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・脳比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、325、650、1,500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 15 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		325 ppm	650 ppm	1,500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	16.6	36.3	46.4
	雌	8.5	15.0	40.1	52.9

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

2,000 ppm 投与群雌で認められた副腎比重量増加は、絶対重量に有意差がみられず、関連した病理組織学的変化も観察されなかったので、投与に関連した変化とは考えなかった。また、650 ppm 以上投与群の雌雄で認められた ALT 減少は、関連した病理組織学的変化が観察されなかったので、投与に関連した毒性影響とは考えなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で耳局部紅斑等が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (36.3 mg/kg 体重/日)、雌で 650 ppm (15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 16 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
2,000 ppm	・耳局部的紅斑、体重減少	・摂餌量減少

¹体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

	・ Ht、WBC、Lym、分葉好中球数減少 ・ ALT 減少	・ RBC、Hb、Ht、WBC、Neu 減少
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	・ 耳局部的紅斑
650 ppm 以下		毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 80 匹)を用いた混餌(原体:0、150、500、1,500 及び 3,000 ppm:平均検体摂取量は表 17 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 17 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.1	27.4	82.0	157
	雌	9.7	32.5	97.8	193

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(腫瘍性病変以外)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ リン増加 ・ 腺胃浮腫、出血 ・ 肝臓好酸性細胞巣増加 ・ 腎盂鉍質沈着、腎盂移行上皮過形成	・ 腺胃浮腫、びらん ・ 肝臓好酸性細胞巣増加
1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制、摂餌量減少	・ 体重増加抑制、摂餌量減少
500ppm 以上	500ppm 以下毒性所見なし	・ 卵巣間質腺過形成
150ppm		毒性所見なし

甲状腺において認められた腫瘍性病変及び発生頻度は、表 19 に示されている。1,500 ppm 以上投与群雌に甲状腺 C 細胞腺腫の所見数増加が認められた。しかし、用量相関性が認められず、また前がん病変である C 細胞過形成の所見数に有意な増加が認められなかったため、検体投与に起因したものとは考えなかった。

表 19 甲状腺において認められた腫瘍性病変及び発生頻度

性別	雄					雌				
	0	150	500	1,500	3,000	0	150	500	1,500	3,000
投与量(ppm)	0	150	500	1,500	3,000	0	150	500	1,500	3,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80

甲状腺 C 細胞過形成	15	8	12	14	19	19	24	19	19	15
甲状腺 C 細胞腺腫	8	13	17*	16	5	7	13	9	17*	16*
C 細胞癌	5	1	1	1	3	2	2	1	1	1
C 細胞腺腫/癌合計	13	14	18	17	8	9	15	10	18	17

Fisher-Irwin exact の検定、* : P<0.05

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の雌で卵巣間質腺過形成が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (27.4mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (9.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 42)

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、350、1,250 及び 2,000/1,800² ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 20 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,250 ppm	2,000/1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.5	47.2	171	252
	雌	17.0	65.1	216	281

各投与群で認められた主な所見は表 21 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 350 ppm (雄: 47.2 mg/kg 体重/日、雌: 65.1 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 43)

表 21 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000/1,800ppm	・ 摂餌量減少	・ 摂餌量減少 ・ 卵巣比重量増加
1,250ppm 以上	・ 体重増加抑制、異常発声 ・ 腎比重量減少、肝細胞肥大	・ 体重増加抑制、異常発声
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

² 試験開始時は 1,250 ppm を最高用量と設定していたが、より高い用量が必要であると考え、当初設定していた 700 ppm 投与群を、投与 5 週時より 2,000 ppm、投与 11 週より 2,500 ppm、投与 35 週より雄 2,000 ppm、雌 1,800 ppm と変更した。検体摂取量は雄で 2,000、雌で 1,800 ppm の飼料投与時の値を用いて計算した。

1.3. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、150、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 22 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.8	31.2	163
		雌	11.5	36.8	189
	F ₁ 世代	雄	10.7	34.3	196
		雌	12.2	39.0	237

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

最高用量の 2,500 ppm 群でのみ、精子前進性低下が認められたが、精子運動性に世代間に共通した大きな変化はなく、精子細胞数、精子数、精子形態及び生殖器の病理組織学的所見に変化は見られず、繁殖能にも変化が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいものと考えられた。児動物でみとめられた陰開口及び包皮分離の遅延は体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験において、親動物では、P 世代において雌の 500 ppm 以上投与群で体重増加抑制が、児動物では、F₁ 世代において雌雄の 500 ppm 以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 150 ppm (P 雄：9.8 mg/kg 体重/日、P 雌：11.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：10.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：12.2 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 44)

表 23 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	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳、胸腺比重量増加 ・腎、脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎、脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・副腎、脳、精巣、精巣上体、胸腺比重量増加 ・腎、脾、前立腺、精囊絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・副腎、脳、肝、胸腺比重量増加 ・脾絶対重量減少
	500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	500 ppm 以下毒性所見なし	500 ppm 以下毒性所見なし
	150ppm		毒性所見なし		

児動物	2,500 ppm	・脳比重量増加	・膈開口遅延 ・脳比重量増加 ・脾比重量減少	・体重低下 ・脳比重量増加 ・脾比重量減少	・体重低下 ・脳比重量増加 ・脾比重量減少
	500ppm 以上	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延	・体重増加抑制	500 ppm 以下毒性所見 なし	500 ppm 以下毒性所見 なし
	150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、40 及び 125 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。

母動物では、40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与に起因した変化は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 125 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 45)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、10、25、75 及び 100 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。

母動物では 100 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、流産増加、75 mg/kg 体重以上投与群で排便減少、着色尿増加が認められた。

胎児では 100 mg/kg/日体重投与群の雌雄で低体重、腎臓低形成、尾椎椎体癒合、75 mg/kg 体重以上投与群で肺中葉欠損、化骨遅延の発現頻度上昇が認められた。

胎児における腎臓低形成は 1 母体に偏った発現であり、肺中葉欠損及び尾椎椎体癒合の発現率は背景データの範囲内であったので、投与に関連した影響ではないと考えられた。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児で 25 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 46)

1.4. 遺伝毒性試験

クロチアニジンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施された。試験結果は CHL 細胞を用いた染色体異常試験以外は、全て陰性であった (表 24)。CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発が認められたが、マウ

スを用いた小核試験の結果が陰性であった点、及びラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験においても陰性であった点を考慮し、総合的に判断すれば、クロチアニジンは生体において遺伝毒性を発現しないものと考えられた。(参照 47~51)

表 24 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 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)	156~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	156~1,250 µg/mL (-S9) 938~1,880 µg/mL (+S9)	陽性 (±S9)
<i>in vivo/in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット雄 4~6 匹	2,500、5,000mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス雌雄 5 匹	25、50、100 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は全て陰性であった (表 25)。(参照 52~56)

表 25 遺伝毒性試験結果概要 (代謝分解物)

試験	被験物質	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	TZNG	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株)	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		TZMU		8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		TMG		8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		MG		8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		MAI		8~5,000 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

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロチアニジン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験が実施され、血液中濃度は低用量単回経口投与 2 時間後、静脈投与直後に最高値に達し、消失半減期は経口投与で 2.9~4.0 時間、静脈投与で 1.8~2.4 時間であった。クロチアニジンの組織残留は、低用量単回投与群で投与 2 時間後に胃の 11.2 $\mu\text{g/g}$ を最高とし、高用量単回投与群では 7 日後に肝臓の 1.34 $\mu\text{g/g}$ を最高とし、経時的に減少した。主な排泄経路は尿中であり、投与 7 日後までに低用量単回投与群で 92.0~95.8% TAR が尿から、4.4~6.0% TAR が糞から排泄され、高用量単回投与群で 90.6~93.4% TAR が尿から、4.6~8.2% TAR が糞から排泄された。反復投与群では投与後 14 日までに尿に 92.3~95.5% TAR、糞に 5.5~10.0% TAR 排泄された。主要代謝物は尿中で TZNG が 4.9~17.5% TAR、MNG が 5.3~9.6% TAR、MTCA が 4.9~9.8% TAR、糞中で TMG が 1.5~3.6% TAR 検出された。主要代謝経路は、ニトログアニジノ基とチアゾリルメチル部分の開裂、ニトログアニジノ基の加水分解、N 脱メチル化、グルタチオンによるチアゾール環塩素の置換であると考えられた。

イネ、トマト、茶を用いた植物体内運命試験の結果、イネ、トマトで代謝を受け、主要代謝物はイネで TZMU、MG、トマトで MNG 及び TZNG であった。茶では代謝物は僅かしか検出されなかった。

土壌中運命試験では、クロチアニジンの土壌中半減期は湛水土壌の好氣的条件下で約 50~70 日、嫌氣的条件下で約 40 日、畑地土壌の好氣的条件下で約 190~210 日、嫌氣的条件下で約 220 日であった。土壌表面光分解試験の結果、分解物はいずれも 1.3% TAR 以下であった。土壌吸着試験の結果では、吸着係数 K_{ads} は 1.12~14.8、有機炭素含有率により補正吸着係数 K_{oc} は 90.0~250 であった。土壌カラムリーチング試験の結果では、処理土壌を含む深さ 6 cm までの画分に、処理放射能の大部分が認められた。

加水分解及び水中光分解試験の結果、遮光下でクロチアニジンは安定であり、推定半減期は 25°C 条件下では pH9.0 緩衝液で 1.5 年、河川水中で 9 年であったが、光照射により急速に分解し、推定半減期は蒸留水中で 40~42 分、河川水中で 46~58 分であった。主要分解物は加水分解試験では TZMU、ACT、CTNU 及び二酸化炭素であり、水中光分解試験で TZMU、MAI、TMG、MG 及び二酸化炭素であった。

火山灰・壤土、沖積・砂質埴土、火山灰・軽埴土、壤質・砂土を用いて、クロチアニジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）において、クロチアニジンの推定半減期は、容器内試験では約 10~67 日、圃場試験では約 4~65 日であり、クロチアニジン及び分解物を含めた推定半減期は、容器内試験では約 45~200 日、圃場試験では約 7~65 日であった。

水稻、野菜、果実、豆類及び茶を用いて、クロチアニジン、TZNG、TZMU、MNG、TMG を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、クロチアニジンの

最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 38.0 mg/kg であったが、14 日及び 21 日後にはそれぞれ 7.93 mg/kg、3.28 mg/kg と減衰した。TZNG、TZMU、MNG、TMG の最高値は、全て茶であり、それぞれ 0.167 mg/kg、1.21 mg/kg、0.44 mg/kg、0.70 mg/kg であった。また、最終散布 42 日後のぶどうで TZNG(0.105 mg/kg)、MNG(0.113 mg/kg)が検出された。茶及びぶどう以外の作物での代謝物の残留値は全て 0.1 mg/kg 未満であった。

急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で >5,000 mg/kg 体重、マウスの雄で 389 mg/kg 体重、雌で 465 mg/kg 体重であった。経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で >2,000 mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で >6.14 mg/L であった。代謝物 TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の急性経口 LD₅₀ は、ラットの雌でそれぞれ、1,480 mg/kg 体重、1,280 mg/kg 体重、567 mg/kg 体重、446 mg/kg 体重、758 mg/kg 体重であった。

急性神経毒性に対する無毒性量はラットで 60 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 27.9 mg/kg 体重/日、イヌで 19.3 mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量はイヌで 15.0 mg/kg 体重/日、ラットで 9.7 mg/kg 体重/日、マウスで 47.2 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められない。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 9.8 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 125 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験が実施され、CHL 細胞を用いた染色体異常試験以外は、全て陰性であった。CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、染色体異常誘発が認められたが、ラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、生体において遺伝毒性を発現しないものと考えられた。

また、クロチアニジンの代謝物、TZNG、TZMU、TMG、MG、MAI の細菌を用いた復帰突然変異試験の試験結果は全て陰性であった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラット（雌）の慢性毒性/発がん性併合試験の 9.7 mg/kg 体重/日であった。なお、2002 年の農薬取締法に基づく登録保留基準設定時に中央環境審議会において設定された ADI 0.078 mg/kg 体重/日の根拠はイヌの慢性毒性試験の 325 ppm 投与群雄の 7.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。その際は同試験の 650 ppm 投与群雌雄で認められた ALT 減少を毒性影響としたものと考えられるが、当委員会における審議の結果、他の病理組織学的所見が観察されないことから、検体投与に関連した毒性影響ではないと結論した。よってイヌの無毒性量はラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量よりも大きくなったも

のである。(参照 57)

各種毒性試験結果から、クロチアニジン投与による影響は主に体重増加量に認められた。

各種代謝及び残留試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロチアニジン(親化合物のみ)と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 26 に示されている。

表 26 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ³
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：27.9 雌：34.0	雄：202 雌：254	雌雄：体重増加抑制 雄：脾臓色素沈着等
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：60.0 雌：71.0	雄：177 雌：200	雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性 /発がん性併合 毒性試験	雄：27.4 雌：9.7	雄：82.0 雌：32.5	雄：体重増加抑制等 雌：卵巣間質腺過形成 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物 P 雄：9.8 P 雌：11.5 F ₁ 雄：10.7 F ₁ 雌：12.2	親動物 P 雄：31.2 P 雌：36.8 F ₁ 雄：34.3 F ₁ 雌：39.0	親動物 雌：体重増加抑制 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖毒性は認められない)
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：125	母動物：40 胎児：-	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 ヶ月間発がん性試験	雄：47.2 雌：65.1	雄：171 雌：216	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：25 胎児：25	母動物：75 胎児：75	母動物：排便減少等 胎児：肺中葉欠損等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：19.3 雌：21.2	雄：40.9 雌：42.1	雌雄：消瘦等
	1 年間慢性毒 性試験	雄：36.3 雌：15.0	雄：46.4 雌：40.1	雌雄：耳局部紅斑等

-：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

³ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の9.7 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.097 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.097 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
ACT	5-aminomethyl-2-chlorothiazole
CTNU	<i>N</i> -(2-chlorothiazol-5-ylmethyl)- <i>N</i> ² -nitrourea
MAI	3-methylamino-1 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>c</i>]imidazole
MG	methylguanidine
MNG	<i>N</i> -methyl- <i>N</i> ² -nitroguanidine
MTCA	2-methylthiothiazole-5-carboxylic acid
NTG	nitroguanidine
TMG	<i>N</i> -(2-chlorothiazol-5-ylmethyl)- <i>N</i> ² -methylguanidine
TZMU	<i>N</i> -(2-chlorothiazol-5-ylmethyl)- <i>N</i> ² -methylurea
TZNG	<i>N</i> -(2-chlorothiazol-5-ylmethyl)- <i>N</i> ² -nitroguanidine
TZU	2-chlorothiazol-5-ylmethylurea

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
Hb	ヘモグロビン
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
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
<i>N</i> -Demeth	アミノピリン <i>N</i> -デメチラーゼ
Neu	好中球数
<i>O</i> -Demeth	<i>p</i> -ニトロアニソール <i>O</i> -デメチラーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					クロチアニンジン		TZNG		TZMU		MNG		TMG	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 1998年	2	1.25 g ai/箱 ^{G+} 60 ^{SP} ×3	4	13~14	0.124	0.104	0.013	0.010	0.076	0.046	0.014	0.012	0.06	0.02
			4	20~21	0.135	0.109	0.015	0.011	0.062	0.040	0.019	0.012*	0.04	0.02
			4	27~28	0.095	0.077	0.012	0.008	0.041	0.028	0.011	0.008*	0.01	0.01
稲 (玄米) 1998年	2	1.25 g ai/箱 ^G + 100 ^G ×3	4	13~14	0.027	0.010*	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
			4	20~21	0.022	0.010*	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	0.06	0.02*
			4	27~28	0.014	0.007*	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
稲 (玄米) 1998年	2	1.25 g ai/箱 ^G + 60 ^D ×3	4	13~14	0.051	0.032	<0.004	<0.004	0.015	0.009	<0.009	<0.007	<0.01	<0.01
			4	20~21	0.050	0.028	0.005	0.004*	0.010	0.007	<0.009	<0.007	<0.01	<0.01
			4	27~28	0.046	0.023	0.005	0.004*	0.010	0.006*	<0.009	<0.007	<0.01	<0.01
稲 (玄米) 2001年	2	1.25 g ai/箱 ^G + 200 ^G ×3	4	7	0.02	0.01*								
			4	14	0.02	0.01*								
			4	21~22	<0.01	<0.01								
稲 (玄米) 2002,2003年	13	0.4g ai/箱 ^{SP+} 1.25g ai/箱 ^{G+} 40~60 ^{SP} ×3or 60~67 ^{SC} ×3or 67 ^{SC} ×4or 200 ^G ×3or200 ^D ×3	5~	7	0.55	0.10*								
			6*	14	0.16	0.08*								
				20~21	0.16	0.07*								
				28	0.17	0.06*								
稲 (玄米) 2005年	2	0.75 g ai/箱 ^G 40 ^{SC} ×3	4	14	0.15	0.13								
			4	21	0.18	0.14								
稲* (玄米) 1998-2002年	2	1.0 g ai/箱 ^G 75 ^{SG}	1	125-146	<0.005	<0.005								
			3	20-21	0.030	0.019								
			3	6-7	0.069	0.045								
			3	13-14	0.079	0.049								
稲* (玄米) 1998-2002年	2	1.0 g ai/箱 ^G 75 ^{SG}	3	20-21	0.056	0.040								
			4	7	0.037	0.031								
			4	14	0.063	0.051								
稲 (稲わら) 1998年	2	1.25 g ai/箱 ^G + 60 ^{SP} ×3	4	13~14	0.139	0.11	0.03	0.02*	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	0.38	0.21
			4	20~21	0.094	0.08	0.02	0.01*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16	0.10
			4	27~28	0.070	0.05	<0.02	<0.01	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	0.23	0.12
稲 (稲わら) 1998年	2	1.25 g ai/箱 ^{G+} 100 ^G ×3	4	13~14	0.179	0.12	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.33	0.07*
			4	20~21	0.118	0.08*	<0.02	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.10	0.03*
			4	27~28	0.092	0.05	<0.02	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.04	0.02*
稲 (稲わら) 1998年	2	1.25 g ai/箱 ^{G+} 60 ^D ×3	4	13~14	0.159	0.11	<0.02	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.12	0.05*
			4	20~21	0.10	0.08	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.16	0.05*
			4	27~28	0.053	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.21	0.09*
稲 (稲わら) 2001年	2	1.25 g ai/箱 ^G + 200 ^G ×3	4	7	1.25	0.95*								
			4	14	0.73	0.43*								
			4	21~22	0.23	0.18*								
稲 (稲わら) 2002,2003年	13	0.4g ai/箱 ^{SP+} 1.25g ai/箱 ^{G+} 40~60 ^{SP} ×3or 60~67 ^{SC} ×3or 67 ^{SC} ×4or 200 ^G ×3or200 ^D ×3	5~	7	3.89	1.26								
			6*	14	2.78	0.86								
				20~21	2.18	0.59								
				28	0.84	0.27*								
稲 (稲わら) 2005年	2	0.75 g ai/箱 ^G 40 ^{SC} ×3	4	14	0.70	0.40								
			4	21	0.19	0.10								
稲* (稲わら) 1998-2002年	2	1.0 g ai/箱 ^G 75 ^{SG}	1	125-146	<0.04	<0.03								
			3	20-21	<0.04	<0.03								

作物名 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					クロチアニジン		TZNG		TZMU		MNG		TMG	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
	2	1.0g ai/箱 ^G 75 ^G	3	6-7	0.04	0.035*	/	/	/	/	/	/	/	/
			3	13-14	<0.04	0.03*								
			3	20-21	<0.04	<0.03								
	2	1.0g ai/箱 ^G 300 ^G 30 ^{SC}	4	7	0.07	0.048								
			4	14	0.06	0.040								
			4	21	0.04	0.028*								
未成熟とうもろこし* (生食用子実) 2004年	2	100-150 ^{SG}	2	7	<0.005	<0.005								
			2	21	<0.005	<0.005								
			2	42	<0.005	<0.005								
だいず (乾燥子実) 2003年	2	300 ^G + 120 ^{SP} ×3-4	4~	7	0.01	0.01*								
			5*	13-14	<0.01	<0.01								
だいず (乾燥子実) 2003年	2	300 ^G + 200 ^P ×3	4*	7	<0.01	<0.01								
			4*	13-14	<0.01	<0.01								
だいず (乾燥子実) 2004年	2	300 ^G + 160-200 ^{SC} ×3	4*	7	<0.01	<0.01								
			4*	14	<0.01	<0.01								
だいず (乾燥子実) 2005年	2	300 ^G + 66.6-96 ^{SC} ×3	4*	7	<0.01	<0.01								
			4*	13	<0.01	<0.01								
だいず* (乾燥子実) 2003年*	2	75-150 ^{SG}	2	6-7	<0.005	<0.005								
			2	13-14	<0.005	<0.005								
	2	0.4 ^{SC} g ai/kg(種子) 300 ^G 75-150 ^{SG}	4*	6-7	<0.005	<0.005								
			4*	13-14	<0.005	<0.005								
あずき (乾燥子実) 2004年	2	300 ^G + 120~240 ^{SP} ×3	4*	7	0.09	0.05								
			4*	14	0.08	0.05								
いんげん まめ (乾燥子実) 2004年	2	300 ^G + 120~195 ^{SP} ×3	4*	7	0.02	0.01*								
			4*	14	0.02	0.01*								
いんげん まめ* (乾燥子実) 2001年	2	100 ^{SG}	3	7	0.050	0.025*								
			3	14	0.040	0.022*								
いんげん まめ* (乾燥子実) 2005年	2	3.6 ^{SC} g ai/kg(種子) 300 ^G 87.5-100 ^{SG}	5*	7	<0.01	<0.01								
			5*	14	<0.01	<0.01								
ばれいしょ (塊茎) 1998年	2	300 ^G + 120 ^{SP} ×3	4	7	0.009	0.005*								
			4	14	0.016	0.007*								
ばれいしょ (塊茎) 2005年	2	300 ^G + 160-200×3 ^{SC}	4	7	0.01	0.01*								
			4	14	0.01	0.01*								
ばれいしょ (塊茎) 2005年	2	300 ^G + 400 ^{SP} ×3	4	7	0.01	0.01*								
			4	14	0.03	0.02*								
ばれいしょ* (塊茎) 1998年	2	450 ^G 100 ^{SG}	4	14	0.020	0.010*								
			4	21	0.014	0.009*								
ばれいしょ* (塊茎) 2005年	2	300 ^G 33.3 ^{SG}	4	14	0.02	0.01*								
			4	21	0.02	0.01*								
	2		4	28	0.01	0.01*								
			4	28	0.01	0.01*								