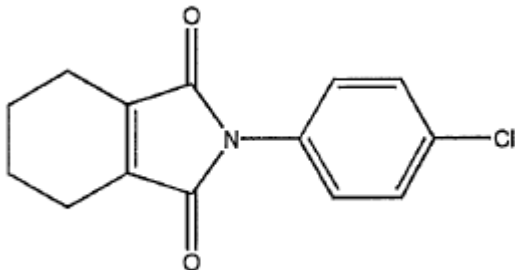


## 水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

## クロルフタリム

## I. 評価対象農薬の概要

## 1. 物質概要

化学名	N-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキセン-1,2-ジカルボキシミド				
分子式	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub>	分子量	261.7	CAS No.	88402-43-1
構造式					

## 2. 作用機構等

クロルフタリムは、光要求型のフェニルフタルイミド系除草剤であり、その作用機構は、クロロフィル生合成経路上の葉緑体及びミトコンドリアの酵素であるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) の阻害である。本邦での初回登録は 1981 年である。

製剤は水和剤が、適用作物は花き、樹木、芝等がある。

原体の生産量は、4.9 t (21 年度\*)、5.1 t (22 年度)、7.0 t (23 年度)であった。

\*年度は農薬年度 (前年 10 月～当該年 9 月)、出典：農薬要覧-2012-(社) 日本植物防疫協会

### 3. 各種物性

クロルフタリムの各種物性を表1に示した。

表1 クロルフタリムの物理化学的性状

外観・臭気	薄黄緑色、固体・結晶、 無臭 (22℃)	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}OC} = 590 - 3,100$ (25℃)
融点	158.2-159.1℃	オクタノール ／水分配係数	$\log P_{ow} = 3.38$ (25℃)
沸点	約 200℃で分解のため測 定不能	生物濃縮性	BCF=120 (0.92 µg/L)
蒸気圧	$1.21 \times 10^{-5}$ Pa (20℃)	密度	1.4 g/cm <sup>3</sup> (20℃)
加水分解	半減期 93 時間 (pH4、25℃) 44 時間 (pH4、35℃) 82 時間 (pH5、25℃) 4.8-6.2 時間 (pH7、25℃) 2.3 時間 (pH7、35℃) 11-18 分 (pH9、25℃) 3.5 分 (pH9、35℃)	水溶解度	2.15 mg/L (20℃)
水中光分解性	半減期 67 時間 (東京春季光換算 18 日) (滅菌蒸留水、pH5.9、25℃、631 W/m <sup>2</sup> 、290-800 nm) 16 時間 (東京春季光換算 6.9-9.1 日) (滅菌緩衝液、pH5、25℃、135-180 W/m <sup>2</sup> 、290-1,400 nm) 5.7 時間 (東京春季光換算 1.5 日) (滅菌井戸水、pH7.8、25℃、52.2 MJ/m <sup>2</sup> /day、300-800 nm)		

## II. 試験結果概要

クロルフタリムの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物/分解物等の名称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 動物体内運命試験

SD ラットを用いて、クロルフタリムのフェニル環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「フェニル環標識体」という。）を単回経口投与又は単回経皮投与し、動物体内運命試験が実施された。

#### (1) 単回経口投与代謝試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）にフェニル環標識体を 2,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度、吸収、分布、代謝及び排泄が調査された。この試験は、血中放射能濃度及び p-クロロアニリン（代謝物 3）が代謝物であることの確認が主目的であり、総分布量や総排泄量の調査を目的としていない。

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度の推移

血中放射能濃度の推移は表 2 のとおりである。経口経路では、雌雄とも 24 時間で最高血中濃度 (Cmax) に達し、緩やかに減衰した。

表 2 血中放射能濃度の推移

投与群		2,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌
Tmax (hr)		24	24
Cmax (µg/mL)		258.2	266.1
T <sub>1/2</sub> (24-48) (hr)		37.2	31.3
AUC (0-48hr)、 (µg/hr/mL)		9,780	9,876
全血中濃度、クロルフタリム換算 µg/mL			
経過時間	1 時間	68.6	69.4
	2 時間	104.8	84.3
	4 時間	131.3	144.4
	8 時間	189.8	198.9
	16 時間	238.6	239.9
	24 時間	258.2*	266.1
	48 時間	165.1	156.4

5 匹の平均値、\* : 4 匹の平均値 (異常値を示した 1 個体を除外)

##### b. 吸収率

単回経口投与後のクロルフタリムの吸収率は、排泄試験 ((1)④) の尿中及び呼気中への排泄量並びに血液、臓器及び組織中の残留放射能量の和から、

少なくとも 24%以上と算出された。なお、排泄試験における総回収率が 44～46%と低いことを考慮すると、吸収率はこれを上回るおそれがあると考えられた。

## ② 分布

単回経口投与後、最高血中濃度 (Cmax) を示した 24 時間及び 48 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 のとおりである。

投与した放射能は雌雄ともに広く組織に分布した。雌雄とも消化管、脾臓、膀胱、副腎、脾臓及び脂肪、さらに雌では卵巣における濃度が比較的高かった。

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度及び投与量に対する割合

		臓器・組織中濃度 ( $\mu\text{g}$ クロロフタリム当量/mL)				投与量に対する割合 (%TAR)			
		雄		雌		雄		雌	
性別									
経過時間		24h	48h*	24h	48h*	24h	48h*	24h	48h*
血液	血漿 <sup>1)</sup>	230.1	—	265.3	—	—	—	—	—
	全血	358.4	165.1	410.7	156.4	1.27	—	1.53	—
臓器・ 組織	肝臓	275.0	104.4	301.7	114.8	0.57	0.22	0.70	0.30
	副腎	875.3	—	744	—	0.01	—	0.02	—
	脾臓	1,291	—	1,170	—	0.12	—	0.13	—
	生殖器 <sup>1)</sup>	105.5	35.5	637.9	97.8	0.06	0.02	0.01	<0.01
	脾臓	503.9	—	1,167	—	0.03	—	0.01	—
	膀胱	1,148	—	755.7	—	0.04	—	0.02	—
	全脂肪	662.4	—	534.6	—	1.65	—	1.43	—
	消化管	2,878	—	2,662	—	5.53	—	5.12	—

1) 雄：精巣、雌：卵巣

\*：血漿中濃度推移試験の投与 48 時間後の成績

—：試料採取されず

## ③ 代謝

糞、尿中の代謝物の同定の情報は得られていない。

単回経口投与後 24 時間の血液を採取し、代謝物 3 (*p*-クロロアニリン) について分析した結果、その血漿中濃度は表 4 のとおりであった。代謝物 3 は血漿のトリクロロ酢酸 (TCA) 不溶沈渣画分への分布が高く、これらの血漿及び各画分中の代謝物 3 濃度に性差は認められなかった。

代謝経路としては、イミド環の加水分解による開環、その後、生成するアミド結合の加水分解や酸化分解を経てアニリン体 (代謝物 3) が生成し、更に CO<sub>2</sub> に無機化されることが考えられた。

**表 4 血漿中放射能濃度**

測定試料	濃度 (µg クロルフタリム当量/mL)	
	雄	雌
血漿中の放射能	230.1	265.3
血漿中代謝物 3	34.6	29.3
TCA 上澄*	10.8	8.8
TCA 沈渣*	23.8	20.5

\* : 10%トリクロロ酢酸 (TCA) で沈殿させた。

**④ 尿中及び糞中排泄**

経口投与後 24 時間の糞、尿、呼気中への放射能の排泄率は表 5 のとおりである。

雌雄とも 24 時間までに少なくとも投与放射能の 20.5~24.9%が排泄された。呼気中の揮散性有機物質及び CO<sub>2</sub>は微量であった。

**表 5 経口投与後の糞、尿及び呼気中における排泄率並びに総回収率 (%TAR)**

投与量 (mg/kg)		投与量に対する割合 (%)					
		2,000					
性別		雄			雌		
経過時間 (hr)		0-12	12-24	累計	0-12	12-24	累計
糞		0.10	10.5	10.6	--	--	4.41*
尿		4.53	7.97	12.5	--	12.6	14.5
呼気	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	<0.01	0.01	0.01	<0.01	0.01	0.01
	気散性物質	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
小計		23.1			18.9		
ケージ洗浄液		1.76			1.60		
総合計		24.9			20.5		

\*:4 匹の平均、申請者算出

-- : 測定サンプル数が 2 匹のため記載せず

**(2) 単回経皮投与代謝試験**

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) にフェニル環標識体を 2,000 mg/kg 体重で単回経皮投与 (96 時間閉塞貼付) し、血中濃度、吸収、分布、代謝及び排泄について調査された。

**① 吸収**

**a. 血中濃度の推移**

血中放射能濃度の推移は表 6 のとおりである。経皮経路では、雌雄とも 12 時間で C<sub>max</sub> に達し、緩やかに減衰した。経皮吸収性は雌が雄に比べて高い

傾向を示した。

**表 6 血中放射能濃度の推移**

投与群		2,000 mg/kg 体重	
性別		雄	雌
Tmax (hr)		12	12
Cmax (µg/mL)		30.3	51.8
T <sub>1/2</sub> (24-48) (hr)		66.4	47.0
AUC (0-48hr)、µg/hr/mL		1,632	2,607
全血中濃度、クロルフタリム換算 µg/mL			
経過時間	1 時間	2.5	3.0
	2 時間	6.0	6.5
	6 時間	17.2	29.5
	12 時間	30.3	51.8
	24 時間	28.8	49.2
	48 時間	22.5	34.4
	72 時間	16.4	21.9

**b. 吸収率**

単回経皮投与後のクロルフタリムの吸収率は、投与 96 時間後までの排泄試験 ((2)④) の尿中、糞中、ケージ洗浄液、血液及び臓器・組織中（消化管内内容物を含む。）の残留放射エネルギーの和から、雄で 21.6%、雌で 24.7%と算出された。

**② 分布**

単回経皮投与後、96 時間後の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 7 のとおりである。

投与した放射能は雌雄ともに広く組織に分布した。雌雄とも皮膚(投与部位・周囲及びその皮下)、副腎、膀胱及び脂肪、雌では卵巣における濃度が比較的高かった。

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度及び投与量に対する割合

		臓器・組織中濃度 ( $\mu\text{g}$ クロルフラリム当量/mL)		投与量に対する割合 (%)	
		雄	雌	雄	雌
性別					
経過時間		96h	96h	96h	96h
血液	全血	31.5	36.1	0.09	0.11
	臓器・組織				
	肝臓	28.4	26.7	0.04	0.04
	腎臓	41.3	40.6	0.01	0.01
	副腎	3,834	1,599	0.03	0.02
	生殖器 <sup>1)</sup>	9.5	445.4	<0.01	0.01
	脾臓	10.5	15.9	<0.01	<0.01
	膀胱	73.4	49.0	<0.01	<0.01
	全脂肪	33.4	66.5	0.07	0.14
皮膚	投与部位	1,795	2,092	0.62	0.88
	投与周囲	1,305	1,707	1.24	1.43
皮下	投与部位	37.2*	44.3	0.01	0.02

1) 雄：精巣、雌：卵巣

\*n=2

### ③ 代謝

糞、尿中の代謝物の同定の情報は得られていない。

単回経皮投与後 96 時間の血液を採取し、代謝物 3 について分析した結果は定量限界未満 (<1.02  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) であった。

### ④ 尿中及び糞中排泄

経皮投与後 96 時間の糞、尿中への放射能の排泄率は表 8 のとおりである。

雌雄とも 96 時間までに投与放射能の 17.6~19.9%が糞尿中に排泄され、主要排泄経路は糞中で投与量の 11.5~12.4%であった。

表 8 経皮投与後の糞及び尿中の排泄率並びに総回収率 (%TAR)

	投与量に対する割合 (%)											
投与量 (mg/kg)	2,000											
性別	雄						雌					
経過時間(hr)	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96	0-6	6-12	12-24	24-48	48-72	72-96
糞 (累計)	<0.01	0.11 (0.11)	0.77 (0.88)	5.14 (6.02)	3.52 (9.54)	1.98 (11.5)	<0.01	0.19 (0.19)	1.79 (1.98)	5.13 (7.11)	3.44 (10.6)	1.80 (12.4)
尿 (累計)	<0.01	0.36 (0.36)	1.12 (1.48)	2.55 (4.03)	1.36 (5.39)	0.71 (6.10)	0.05	0.80 (0.85)	1.62 (2.47)	2.58 (5.05)	1.66 (6.71)	0.80 (7.51)
小計	17.6						19.9					
組織・ 臓器	2.74						3.22					
血液	0.09						0.11					
投与皮 膚の覆 い	66.0						52.4					
ケージ 洗浄液	1.13						1.55					
総合計	87.6						77.2					

## 2. 環境中運命試験

クロルフタリム原体について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果は表 9 のとおりである。クロルフタリムは土壌中で速やかに分解 ( $DT_{50} = 40 \sim 50$  日) し、水中では酸性よりも塩基性で容易に加水分解され、分解の主たる要因は光照射による分解ではなく、加水分解であった。



表9 クロルフタリムの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>	
好氣的土壤中運命試験	フェニル環標識体使用	砂壤土（米国、メリーランド州）	18~27℃、暗条件、365日間	50日	代謝物3： 6.8%TAR（1日後）	
		埴壤土（米国、メリーランド州）		40日	代謝物3： 8.2%TAR（1日後）	
		壤土（米国、メリーランド州）		50日	代謝物3： 6.6%TAR（0日後）	
加水分解運命試験	非標識体使用	pH 1.2	塩酸緩衝液	37℃、145時間	92.8時間	代謝分解物は未分析
				25℃、96時間	92.6時間	代謝分解物は未分析
		pH 4	フタル酸緩衝液	35℃、64.5時間	43.5時間	
				pH 7	リン酸緩衝液	25℃、6.50時間
		35℃、3.25時間	2.25時間			
		pH 9	ホウ酸緩衝液	25℃、0.267時間	0.193時間	代謝分解物は未分析
				35℃、0.111時間	0.058時間	
		加水分解運命試験	フェニル環標識体使用	25℃、720時間	pH 5	酢酸緩衝液
pH 7	リン酸緩衝液				6.2時間	代謝物2：84.4%TAR（24時間） 代謝物3：59.7%TAR（336時間）
pH 9	ホウ酸緩衝液				0.3時間	代謝物2：95.9%TAR（2時間）
水中光分解運命試験	非標識体使用	光強度： 631 W/m <sup>2</sup> 波長(測定範囲)： 290~800 nm	pH：5.9 滅菌精製水		17.7日 <sup>2)</sup>	代謝分解物は未分析。 分解の主たる要因は、光照射区と暗所対照区との比較より光照射による分解ではなく、加水分解であると考えられた。

試験項目	試験条件			DT <sub>50</sub>	主な代謝分解物と最大検出量 <sup>1)</sup>
水中光分解運命試験	フェニル環標識体使用	光強度： 135～180 W/m <sup>2</sup> 波長(測定範囲)： 290～ 1,400 nm	pH 5.0 酢酸緩衝液	6.9～9.1 日 <sup>2)</sup>	[照射区]代謝物 3：5.7% TAR(24時間) なお、暗所対照区でも19.4%TAR(24時間)検出され、光分解、加水分解を明確に分けることは不可能。
水中光分解運命試験	フェニル環標識体使用	光照射照度： 52.2 MJ/m <sup>2</sup> /day 波長(測定範囲)： 300～800 nm	pH 7.80 自然水(滅菌井戸水)	1.5日 <sup>2)</sup>	代謝物 2：73.1 %TAR (120時間) なお、暗所対照区でも44.8%TAR(144時間)検出され、光分解、加水分解を明確に分けることは不可能。

<sup>1)</sup> 炭酸ガス (CO<sub>2</sub>) を除く。

<sup>2)</sup> 水中光分解運命試験における DT<sub>50</sub> は、北緯 35 度 (東京)、春 (4 月～6 月) の太陽光下における推定半減期を示す。

### 3. 土壌残留性試験

火山灰埴壤土及び沖積埴壤土を用いてクロルフタリム原体について、土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表 10 のとおりである。

表 10 クロルフタリムの土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
容器内試験 4 mg/kg 30℃	火山灰埴壤土 (鳥取)	クロルフタリム	18 日
	沖積埴壤土 (埼玉)	クロルフタリム	33 日
圃場試験 水和剤 (50%) 800 g 製剤/10a	火山灰埴壤土 (鳥取)	クロルフタリム	18 日
	沖積埴壤土 (静岡)	クロルフタリム	33 日

## 4. 毒性試験

### (1) 一般薬理試験

クロルフトリム原体について、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は表 11 のとおりである。

表 11 クロルフトリムの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin の多 次元観察 法)	ICR マウス (一群雄 4 匹)	経口	5,000 (-)	検体投与による影響なし
	運動協調性 (回転棒試 験)	ICR マウス (一群雌 10 匹)	経口	500 (1,500)	運動協調性の低下
呼吸・循環 器系	血圧 心拍数 呼吸 心電図	SD ラット (雄 3 匹)	十二 指腸 内	5,000 (-)	検体投与による影響なし
消化器系	胃腸運動 (炭末輸送 能)	ICR マウス (一群雄 10 匹)	経口	5,000 (-)	検体投与による影響なし

### (2) 急性毒性試験

クロルフトリム原体、代謝物及び製剤について、ラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入、皮下、腹腔）が実施された。本試験の結果は表 12 のとおりである。

また、クロルフトリムと代謝物 3 について、当量(クロルフトリム : 1.0 g/kg、代謝物 3 : 0.49 g/kg) を雄ラットに単回経口投与して 2 日間観察して中毒症状及び生死の確認を行った。その結果、代謝物 3 では、死亡、一般状態の異常（自発運動低下、チアノーゼ、貧血等）、体重減少、白血球数増加、メトヘモグロビン発現、全臓器の暗褐色化、腎臓の腫大、胸水、肝臓と脾臓の萎縮、脾臓重量の減少が認められた。クロルフトリムでは影響は認められなかった。

表 12 急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
クロロフ タリム 原体	経口/7 日間/ 16,000、24,000	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	>24,000	>24,000
	経口/7 日間/ 10,000、15,000、18,000、 20,000、22,500	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	17,200	17,300
	経口/14 日間/5,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/7 日間/5,000	Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/5,000	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入 (ダスト) /7 日間 /0.243 mg/L	Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹)	>0.243	>0.243
	吸入 (ダスト) /14 日間/ 3.0 mg/L	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>3.0	>3.0
	皮下/7 日間/ 16,000、24,000	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	>24,000	>24,000
	皮下/7 日間/ 16,000、24,000	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	>24,000	>24,000
	腹腔内/7 日間 雄 : 2,310、3,000、3,900、 5,070、6,590、8,560、 11,100 雌 : 3,000、3,900、4,446、 5,070、5,780、6,590	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	5,580	5,080
	腹腔内/7 日間 雄 : 3,000、3,600、4,320、 5,180、6,220、7,470 雌 : 3,000、3,600、4,200、 5,040、5,880	ddy マウス (一群雌雄各 10 匹)	4,580	4,200
クロロフ タリム原 体、又は 代謝物 3	経口/2 日間 クロロフタリム : 1.0 g/kg [代謝物 3] : 0.49 g/kg	SD ラット (一群雄 16~17 匹)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クロロフタリムの投与による影響は認められなかった。</li> <li>・代謝物 3 の投与により、死亡、貧血等の症状が認められた。</li> </ul>	

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) 又は LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	
			雄	雌
クロルフト タリム製 剤 (50% 水和剤)	経口	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経口	CFLP マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>5,000
	吸入	SD ラット (一群雌 5 匹)	>0.98	2.65

### (3) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロルフトリム（原体、製剤）について、ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。本試験の結果は表 13 のとおりである。

表 13 クロルフタリムの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性/48時間	NZW ウサギ (一群雄 5 匹、雌 1 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性/7日間	NZW ウサギ (一群雄 5 匹、雌 4 匹)	点眼/0.1 mL(0.0454 mg)	刺激性なし
	皮膚感作性/48時間	Hartley モルモット (検体群:雌雄各 5 匹、 対照群:雌雄各 3 匹)	Buehler 法/ 感作:100%液 惹起:100%液	感作性なし
製剤 (50%水和剤)	皮膚刺激性/96時間	NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 5 匹)	貼付/0.5g	刺激性なし
	眼刺激性/7日間	NZW ウサギ (一群雄 1 匹、雌 5 匹)	点眼/0.1mL 相当(60 mg)	非常に軽度の刺激性
	皮膚感作性/72時間	Hartley/Dunkin モルモット (検体群:雌 20 匹、 対照群:雌 10 匹)	Maximisation 法/ 感作: 皮内投与 1.0%液、0.1 mL、 経皮貼付 50%液、0.4 mL、 惹起: 経皮貼付 25%液 0.2 mL(体側後部)、 経皮貼付 50%液 0.2 mL(体側前部)	感作性なし
製剤 (50%水和剤の 1000 倍希釈液)	眼刺激性/7日間	NZW ウサギ (一群雌 6 匹)	点眼/0.1 mL	刺激性ほとんどなし

#### (4) 亜急性毒性試験

クロルフタリム原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

##### ① 90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) (A)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体:0、320、800、2,000、5,000 及び 7,000 ppm ; 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

**表 14 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		320	800	2,000	5,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	46	110	350	380
	雌	16	53	120	360	390

各投与群において認められた毒性所見は表 15 のとおりである。

血液学的検査において、雄の 7,000 ppm 投与群で白血球百分比のうちリンパ球比の低値、分葉核好中球比及び単球比率の高値がみられたが、総白血球数は対照群と同様で、関連する他のパラメータにも変化はなく、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、雄の 5,000 ppm 以上投与群及び雌の 800 ppm 以上投与群で GOT の低下が、雌の全投与群で GPT の低下が、雄の 5,000ppm 以上投与群で乳酸脱水素酵素の低下が、雄の 800 ppm 以上投与群においてアルカリフォスファターゼの低下が認められた。これらの酵素はいずれも低下であることから、毒性学的意義がない変化と考えられた。また、雄の 5,000 ppm 投与群でカルシウムの増加が見られたが、ごくわずかな変動であることから毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量検査では、下垂体、甲状腺及び肺の絶対重量又は相対重量の変動が見られたが、関連する病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、800 ppm 以上の投与群の雌雄でチアノーゼ、Ht 及び Hb の低下、肝臓絶対重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雄雌ともに 320 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 15 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）（A）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血による切迫屠殺(3 例)</li> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・尿中ビリルビンの増加</li> <li>・肝臓相対重量、脾臓相対重量及び腎臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・尿酸、尿中ビリルビンの増加</li> <li>・血糖の低下</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例)</li> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）、腎臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ、眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長</li> <li>・尿酸、尿中ビリルビンの増加</li> <li>・血糖の低下</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> <li>・脾臓のうっ血及びヘモジデリン沈着</li> </ul>
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・貧血による切迫屠殺(1 例)</li> <li>・チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb の低下、MCV の増加、血液凝固時間の延長*</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）、腎臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ</li> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht、Hb 及び MCHC の低下、血液凝固時間の延長</li> <li>・尿酸の増加</li> <li>・血糖の低下</li> <li>・肝臓・脾臓重量の増加（絶対・相対）</li> </ul>
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb の低下、血液凝固時間の延長</li> <li>・T-Chol 及び TP の増加</li> <li>・肝臓絶対・相対重量及び脾臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チアノーゼ</li> <li>・Ht 及び Hb の低下</li> <li>・尿酸の増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加</li> </ul>
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

※対照群との有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。



### ② 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150、750 及び 3,000 ppm；平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、対照群と 3,000 ppm 群では、投与終了後、4 週間の回復試験群（雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 16 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	150	750	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	11.3	56.8	228.0
	雌	2.6	13.0	64.1	252.7

投与終了時に各投与群において認められた毒性所見は表 17 のとおりである。4 週間の回復期間後にはこれらの変化はおおむね観察されなかった。

本試験において、750 ppm 投与群の雌雄でメトヘモグロビンの増加等が、150 ppm 投与群の雌で体重増加量の減少が認められたことから、無毒性量は雄で 150 ppm(11.3 mg/kg/日)、雌で 30 ppm (2.6 mg/kg/日)であると考えられた。

表 17 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）（B）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> <li>・メトヘモグロビンの増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・T-Bil の増加</li> <li>・肝臓・腎臓・精巣重量の増加（絶対・相対）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> <li>・メトヘモグロビン及び RET の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・T-Bil、T-Cho の増加</li> <li>・肝臓絶対・相対重量及び腎臓相対重量の増加</li> </ul>
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトヘモグロビンの増加</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> <li>・メトヘモグロビンの増加</li> </ul>
150 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加量の減少</li> </ul>
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

### ③ 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、320、800、2,000、5,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 18 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		320	800	2,000	5,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	38	120	310	1,000	1,000
	雌	49	170	370	1,200	1,400

各投与群において認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

臓器重量検査において、雌雄の 5,000 ppm 以上投与群で脳絶対重量の低下が、雌の 2,000 ppm 以上投与群で脳相対重量の増加が、雌の 7,000 ppm 投与群で胸腺、肺及び顎下腺の相対重量の増加が、雄の 7,000 ppm 投与群及び雌の 2,000 ppm 投与群で心臓の絶対重量の低下又は相対重量の増加がみられたが、低体重による二次的影響であり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、800 ppm 以上の投与群の雌雄で眼の暗赤色化がみられ、雄で WBC の増加、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄雌ともに 320 ppm (雄：38 mg/kg 体重/日、雌：49 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

**表 19 90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Hb、Ht 及び MCHC の低下、MCV の増加</li> <li>・尿中ビリルビンの増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加</li> <li>・肝臓の黒緑色化</li> <li>・肝臓の胆汁色素の沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・BUN の低下</li> <li>・尿中ビリルビン、ウロビリノーゲン及びケトン体の増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓の黒色化</li> </ul>
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Hb 及び MCHC の低下、MCV の増加</li> <li>・尿中ビリルビン、ケトン体の増加</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化、チアノーゼ</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・BUN の低下</li> <li>・肝臓相対重量及び脾臓相対重量の増加</li> <li>・脾臓の黒色化</li> </ul>
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・WBC の増加</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・WBC の増加、RBC、Ht 及び Hb の低下</li> <li>・BUN の低下</li> <li>・肝臓相対重量の増加</li> </ul>
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・WBC の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼の暗赤色化</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毒性所見なし</li> </ul>

#### ④ 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたゼラチンカプセルによる強制経口（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

血液学的検査又は血液生化学的検査において、雄の300 mg/kg 体重/日以上投与群においてMCV、MCH及び遊離脂肪酸の増加が、雄の1,000 mg/kg 体重/日投与群でBUN及びクレアチニンの増加が、雄の全投与群及び雌の1,000 mg/kg 体重/日投与群でGOTの低下が、雌の1,000 mg/kg 体重/日投与群でCPKの低下及びγ-GTPの増加がみられたが、いずれも投与開始前の測定値と同程度の値であることから検体投与の影響ではないと考えられた。また、尿検査において、雄の1,000 mg/kg 体重/日投与群でナトリウムの低下が見られたが、同様の低下を示す個体が対照群にも認められたことから偶発的な変化と考えられた。

本試験においては、最高用量の1,000 mg/kg 体重/日投与群においても影響は認められなかったことから、無毒性量は雄雌ともに1,000 mg/kg 体重/日であるとと考えられた。

### （5）生殖発生毒性試験

クロロフタリム原体について、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

#### ① 催奇形性試験（ラット）

SDラット（一群雌24匹）の妊娠6～19日に強制経口（原体：0、75、150及び300 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は、表20のとおりである。

本試験において、母動物では300 mg/kg 体重/日投与群で死亡及び体重増加抑制傾向が、胎児では150 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の低値が認められたことから、無毒性量は母動物に対して150 mg/kg 体重/日、胎児に対して75 mg/kg 体重/日であるとと考えられた。催奇形性は認められなかった。

表20 催奇形性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・ 死亡(1例) ・ 体重増加の抑制傾向	・ 体重低値
150 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 体重低値
75 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

## ② 催奇形性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：5、20 及び 80 mg/kg 体重/日）投与した催奇形性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は、表 21 のとおりである。

20 mg/kg 体重/日群の 1 匹が削瘦を示し、妊娠 27 日に死亡したが、80 mg/kg 体重/日群では死亡は認められなかったことから、20 mg/kg 体重/日群の死亡と検体投与との関連は明らかではなかった。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少、体重増加の抑制、摂餌量の低下が認められ、胎児では 80 mg/kg 体重/日の投与群で体重低値が認められたことから、無毒性量は母動物に対して 5 mg/kg 体重/日、胎児に対して 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。

表 21 催奇形性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
80 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・眼瞼粘膜の蒼白、耳介の蒼白、削瘦</li><li>・早産</li><li>・体重減少</li><li>・摂餌量の低下</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重低値*</li></ul>
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重増加抑制</li><li>・摂餌量の低下</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・毒性所見なし</li></ul>
5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・毒性所見なし</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・毒性所見なし</li></ul>

※対照群との有意差はないが、投与に関連したものと判断された。

## (6) 遺伝毒性試験

クロルフタリム原体について、細菌を用いる復帰突然変異試験、枯草菌を用いる Rec Assay、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞における不定期 DNA 合成試験、マウスを用いる小核試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 22 のとおりである。

いずれの試験においても陰性の結果であったことから、クロルフタリム原体には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。

表 22 遺伝毒性試験の概要

試験の種類	供試動物・細菌	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) ; <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1,000~5,000 μg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1~10,000 μg/plate (+/- S9-Mix)	陰性
DNA 修復試験 (Rec Assay)	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	5,000 mg/disk	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~251 μg/mL	陰性
染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞	400~1,000 μg/mL (+/- S9-Mix)	陰性
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9-Mix : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 総合評価

<sup>14</sup>C で標識したクロルフタリムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口及び経皮投与されたクロルフタリムの吸収は比較的緩やかであり、体内吸収率は、経口では少なくとも 24%以上、経皮では 22~25%と推定された。体内分布は、経口、経皮経路ともに多くの器官に分布した。主な排泄経路は、経皮では糞中であつた。主要代謝経路は、イミド環の加水分解による開環、その後、生成するアミド結合の加水分解等でアニリン体（代謝物 3）が生成し、更に CO<sub>2</sub>に無機化されると考えられた。

各種毒性試験の結果から、クロルフタリムの投与による影響は、主に血液に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 23 に示す。

**表 23 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・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見
ラット	90 日間反復経口投与毒性試験(A)	雄：14 (46) 雌：16 (53) 雄：チアノーゼ、RBC、Ht 及び Hb の低下、血液凝固時間の延長、T-Cho 及び TP の増加、肝臓絶対・相対重量及び脾臓相対重量の増加 雌：チアノーゼ、Ht 及び Hb の低下、尿酸の増加、肝臓相対重量及び脾臓絶対・相対重量の増加
	90 日間反復経口投与毒性試験(B)	雄：11.3 (56.8) 雌：2.6 (13.0) 雄：メトヘモグロビンの増加、肝臓相対重量の増加 雌：体重増加抑制
	催奇形性試験	母動物：150 (300) 胎児：75 (150) 母動物：死亡、体重増加の抑制傾向 胎児：体重低値 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：38 (120) 雌：49 (170) 雄：眼の暗赤色化、WBC の増加 雌：眼の暗赤色化、体重増加抑制
ウサギ	催奇形性試験	母動物：5 (20) 胎児：20 (80) 母動物：体重増加抑制、摂餌量の低下 胎児：体重低値 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた所見
イヌ	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：1,000 (－) 雌：1,000 (－) 雌雄：－

各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (B) の 2.6 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量 (非食用農薬 ADI) の根拠とした。また、慢性毒性、発がん性及び繁殖毒性に関する試験が実施されていないことから、データ不足による追加の係数を 10 とし、安全係数 1,000 とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、クロルフラリムに対する非食用農薬 ADI を次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.0026 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間反復経口投与毒性試験(B)
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌投与
無毒性量	2.6 mg/kg 体重/日
安全係数	1,000 種間差 10、個人差 10、データ不足 10 (慢性毒性、発がん性及び繁殖毒性試験が実施されていない)

<別紙 1> 代謝物略称

記号	名称	化学名
代謝物 1		N-(4-クロロフェニル)-1-シクロヘキサン-1、2-ジカルボキシミド
代謝物 2		2-[(4-クロロフェニル)カルバモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸
代謝物 3	別名 PCA	パラクロロアニリン



<別紙 2> 検査値等略称

略称	名称
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血中尿素窒素
<sup>14</sup> C	放射性同位体である炭素 14
C <sub>max</sub>	血漿中最高濃度
DT <sub>50</sub>	消失半減期
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> <sub>oc</sub>	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LD <sub>50</sub>	50 %致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球
T <sub>1/2</sub>	血漿中濃度半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
T <sub>max</sub>	血漿中最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数