

安全性評価資料

クロルタールジメチル

2020年7月

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

目次

| | 頁 |
|------------------------------|----|
| I. 評価対象農薬の概要 | 1 |
| 1. 物質概要..... | 1 |
| 2. 作用機構等..... | 1 |
| 3. 各種物性..... | 2 |
| II. 試験結果概要 | 2 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 2 |
| (1) ラット..... | 2 |
| ① 吸収..... | 2 |
| ② 体内分布..... | 3 |
| ③ 代謝..... | 9 |
| ④ 排泄..... | 11 |
| 2. 環境中運命試験..... | 11 |
| 3. 土壌残留性..... | 13 |
| 4. 毒性試験..... | 13 |
| (1) 急性毒性試験..... | 13 |
| ① 急性毒性試験..... | 13 |
| ② 急性神経毒性試験（ラット）..... | 13 |
| (2) 皮膚感作性試験..... | 14 |
| (3) 亜急性毒性試験..... | 14 |
| ① 90日間反復経口投与毒性試験（ラット）..... | 14 |
| ② 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）..... | 15 |
| ③ 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）..... | 16 |
| (4) 生殖発生毒性試験..... | 16 |
| ① 催奇形性試験（ラット）..... | 16 |
| ② 催奇形性試験（ウサギ）..... | 17 |
| (5) 遺伝毒性試験..... | 18 |
| III. 総合評価 | 19 |
| ＜参考1＞ 海外での評価状況..... | 21 |
| ＜別紙1＞ 代謝物略称..... | 22 |
| ＜別紙2＞ 検査値等略称..... | 23 |

<検討経緯>

2020年6月5日 令和2年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第1回）

<非食用農作物専用農薬安全性評価検討会名簿>

（2020年6月5日から）

浅野 哲（座長）

石井 邦雄

太田 敏博

加藤 美紀

佐藤 洋

代田 真理子

清家 伸康

平林 容子

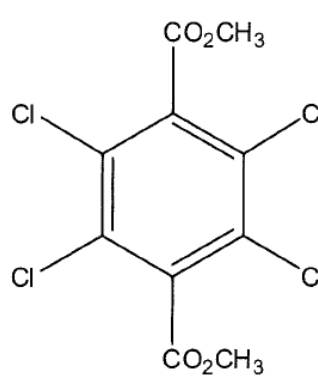
鰐淵 英機

水質汚濁に係る農薬登録基準の設定に関する安全性評価資料

クロルタールジメチル

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

| | | | | | |
|-----------------|---|-----|--------|-----------------------------------|-----------|
| 化学名 (IUPAC名) | ジメチル=テトラクロロテレフタレート | | | | |
| 分子式 | $C_{10}H_6Cl_4O_4$ | 分子量 | 331.95 | CAS登録番号 (CAS RN [®]) | 1861-32-1 |
| 構造式 |  | | | | |

2. 作用機構等

クロルタールジメチルは、有機塩素系の植物成長調整剤であり、その作用機構は、たばこわき芽の幼芽細胞に直接浸透、微小管を構成する球状タンパク質チューブリンに作用し、細胞の有糸分裂を阻害することで、わき芽の伸長を抑制する。

本邦では1971年に登録され、その後2005年に登録が失効しているが、現在、製剤は乳剤が、適用農作物等はたばことして登録申請されているところである。

3. 各種物性

クロルタールジメチルの各種物性を表 1 に示した。

表 1 クロルタールジメチルの物理化学的性状

| | | | |
|--------|---|------------------|--|
| 外観・臭気 | 白色結晶、無臭 | 土壌吸着係数 | $K_{F^{ads_{OC}}} = 710 - 3,800 (25^{\circ}C)$ |
| 融点 | 158.7°C | オクタノール ／水分配係数 | $\log P_{ow} = 3.9 (25^{\circ}C)$ |
| 沸点 | 339.5°C | 生物濃縮性 | $BCF_{ss} = 1,800 - 1,900$ |
| 蒸気圧 | $2.1 \times 10^{-4} Pa (25^{\circ}C)$ $8.4 \times 10^{-4} Pa (35^{\circ}C)$ $3.9 \times 10^{-3} Pa (45^{\circ}C)$ | 密度 | $1.5 g/cm^3 (20^{\circ}C)$ |
| 加水分解性 | 5 日間安定 (50°C、pH4、7、9) | 水溶解度 | 0.399 mg/L (20°C) |
| 水中光分解性 | 半減期 12.33 日 (東京春季太陽光換算 51.41 日) (滅菌緩衝液、pH 7、25°C、32.43 W/m ² 、300-400 nm) 半減期 8.62 日 (東京春季太陽光換算 35.32 日) (滅菌自然水、pH 7.8、25°C、31.88 W/m ² 、300-400 nm) | | |

II. 試験結果概要

クロルタールジメチル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。

1. 動物体内運命試験

クロルタールジメチル原体について、ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。クロルタールジメチルのフェニル環の炭素原子を均一に ¹⁴C で標識した [¹⁴C] クロルタールジメチル (以下「標識体」という) を単回及び反復経口投与し、単回投与試験群では血液中薬物動態試験、排泄試験、体内分布試験、呼気中排泄試験及び胆汁中排泄試験を設定した。反復投与試験群では排泄試験及び体内分布試験を設定した。

(1) ラット [GLP、2018 年] (試験成績：⑤-1~18)

① 吸収

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に標識体を 1 mg/kg 体重 (以下、[(1)]において「低用量」という) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下、[(1)]において「高用量」という) で単回強制経口投与し、経時的な血中放射能濃度推移について調べられた。

a. 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表 2 のとおりである。低用量群の血液中 T_{max} は雄で投与後 3 時間、雌で 2 時間、血漿では雌雄共に 2 時間であった。高用量群の血液中 T_{max} 及び血漿中 T_{max} は雌雄共に 3 時間であった。

低用量群における $T_{1/2}$ は、全血では雄で 9.32 時間、雌で 13.1 時間、血漿で

は雄で 8.91 時間、雌で 19.6 時間であった。高用量群の全血では雄で 14.7 時間、雌で 16.8 時間、血漿では雄で 19.7 時間、雌で 13.3 時間であった。

全血及び血漿のいずれにおいても、高用量群における C_{max} 及び AUC_{last} は低用量群との用量比より小さかった。全血及び血漿において、低用量群の雄の C_{max} 及び AUC_{last} は雌より高かったが、高用量群では雌の C_{max} が雄より高く、 AUC_{last} は雄が高い傾向がみられた。

表 2 血中放射能濃度推移

| パラメータ | 1 mg/kg 体重 | | | | 1,000 mg/kg 体重 | | | |
|--|------------|-------|-------|-------|----------------|-------|-------|-------|
| | 血漿 | | 全血 | | 血漿 | | 全血 | |
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{max} (hr) | 2.00 | 2.00 | 3.00 | 2.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 | 3.00 |
| C_{max} ($\mu\text{g Eq/g}$) | 1.82 | 0.799 | 0.899 | 0.490 | 84.7 | 96.9 | 59.2 | 64.0 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 8.91 | 19.6 | 9.32 | 13.1 | 19.7 | 13.3 | 14.7 | 16.8 |
| AUC_{last} ($\mu\text{g Eq hr/g}$) | 27.2 | 21.5 | 14.6 | 11.9 | 2,730 | 2,220 | 1,590 | 1,330 |

b. 吸収率（推定）

胆汁中排泄試験（④ 排泄）から得られた、胆管カニューレ挿管雄ラットの単回投与後 48 時間の胆汁中、尿及び洗浄液中、カーカス中の放射能の合計から産出した体内吸収率は低用量群の雄で 88.4%**TAR**、雌で 86.1%**TAR**、高用量群の雄で 28.3%**TAR**、雌で 25.1%**TAR** と考えられた。

② 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、投与後 3 時間、12 時間、36 時間及び 168 時間における体内分布について調べられた。また、SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に低用量の標識体を 14 日間反復経口投与後、3 時間、12 時間、36 時間及び 168 時間における体内分布について調べられた。

a. 単回投与

各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度及び投与放射能に対する割合はそれぞれ表 3、表 4 のとおりである。

低用量群、高用量群共に組織中 T_{max} は 3 又は 12 時間であった。組織中 T_{max} における平均濃度が最も高かったのは、低用量群、高用量群共に消化管及び内容物、脂肪、卵巣、腸間膜リンパ節及び副腎であった。投与 168 時間には全ての組織における残留量は低用量群で 0.02 $\mu\text{g Eq/g}$ 未満、高用量群で 13 $\mu\text{g Eq/g}$ であった。 T_{max} において、投与放射能に対する割合が比較的高かったのは低用量群及び高用量群共に消化管及び内容物、肝臓、血液及びカーカスであった。投与 168 時間の投与放射能に対する割合は低用量群の雄で 0.36%**TAR**、雌で 0.49%**TAR**、高用量群の雄で 0.19%**TAR**、雌で 0.03%**TAR** であった。

組織分布において、性差及び用量による差は認められなかった。

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単位：μg Eq/g）

| 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与3時間後 | 投与12時間後 | 投与36時間後 | 投与168時間後 |
|----------------------|----|--|--|--|--|
| 1 | 雄 | 血液：0.612 血漿：1.12 腸間膜リンパ節： 2.35 副腎：2.16 脂肪：1.39 皮膚：0.745 腎臓：0.642 肝臓：0.669 消化管及び内容 物：5.32 肺：1.07 | 血液：0.480 血漿：0.867 腸間膜リンパ節： 1.91 骨髄：0.606 副腎：1.52 下垂体：0.948 前立腺：0.486 精巣上体：0.639 脂肪：2.81 皮膚：0.718 腎臓：0.566 肝臓：0.742 消化管及び内容 物：1.05 肺：0.820 膵臓：0.594 | 血液：0.223 血漿：0.425 腸間膜リンパ節： 0.564 副腎：0.273 精巣上体：0.361 脂肪：1.05 皮膚：0.348 腎臓：0.258 肝臓：0.677 肺：0.284 | 血液：ND* 胸腺：0.001 腸間膜リンパ節： 0.007 副腎：0.005 前立腺：0.001 精巣上体：0.003 腎臓：0.004 肝臓：0.010 消化管及び内容 物：0.003 カーカス：0.003 |
| | 雌 | 血液：0.460 血漿：0.773 腸間膜リンパ節： 2.98 副腎：2.44 子宮：0.842 卵巣：1.12 脂肪：1.27 皮膚：0.601 腎臓：0.610 肝臓：0.723 消化管及び内容 物：3.61 肺：1.28 膵臓：0.766 | 血液：0.351 血漿：0.579 腸間膜リンパ節： 3.11 副腎：2.42 下垂体：1.53 子宮：1.28 卵巣：2.22 脂肪：2.50 皮膚：0.899 腎臓：0.592 肝臓：1.25 膀胱：0.450 消化管及び内容 物：1.34 肺：0.910 膵臓：1.07 カーカス：0.380 | 血液：0.146 血漿：0.260 腸間膜リンパ節： 0.397 副腎：0.253 子宮：0.351 卵巣：0.387 脂肪：0.790 皮膚：0.182 腎臓：0.198 肝臓：0.569 膀胱：0.234 肺：0.229 膵臓：0.167 | 血液：ND 胸腺：0.001 腸間膜リンパ節： 0.016 副腎：0.013 甲状腺/上皮小体： 0.001 子宮：0.005 卵巣：0.011 脂肪：0.002 腎臓：0.007 肝臓：0.011 消化管及び内容 物：0.004 カーカス：0.004 |

| | | | | | |
|-------|---|--|--|---|--|
| 1,000 | 雄 | 血液：104 血漿：187 腸間膜リンパ節： 637 副腎：509 前立腺：163 脂肪：114 皮膚：143 腎臓：140 肝臓：155 膀胱：174 消化管及び内容 物：7,880 肺：152 膵臓：224 | 血液：95.5 血漿：164 腸間膜リンパ節： 744 副腎：613 下垂体：241 前立腺：175 精巣上部：189 脂肪：981 皮膚：181 腎臓：253 肝臓：111 膀胱：186 消化管及び内容 物：4,600 肺：108 膵臓：200 カーカス：160 | 血液：38.2 血漿：70.6 腸間膜リンパ節： 201 副腎：152 前立腺：49.7 精巣上部：117 脂肪：379 皮膚：103 腎臓：58.9 肝臓：42.6 膀胱：193 消化管及び内容 物：94.1 膵臓：82.0 | 血液：ND 胸腺：1.31 腸間膜リンパ節： 8.35 副腎：5.71 前立腺：1.46 精巣上部：3.51 腎臓：0.967 肝臓：6.36 膀胱：0.801 消化管及び内容 物：0.877 カーカス：1.67 |
| | 雌 | 血液：70.7 血漿：113 胸腺：76.2 腸間膜リンパ節： 606 副腎：457 脊髄：71.4 子宮：144 卵巣：229 脂肪：145 皮膚：146 腎臓：127 肝臓：146 膀胱：130 消化管及び内容 物：7,440 肺：188 膵臓：183 カーカス：90.0 | 血液：54.5 血漿：83.2 腸間膜リンパ節： 821 骨髄：73.7 副腎：545 下垂体：168 甲状腺/上皮小体： 61.2 脊髄：54.9 子宮：279 卵巣：347 脂肪：674 皮膚：231 腎臓：173 膀胱：82.2 消化管及び内容 物：4,450 肺：90.4 膵臓：253 カーカス：220 | 血液：28.2 血漿：49.0 腸間膜リンパ節： 371 副腎：257 甲状腺/上皮小体： 33.6 骨格筋：36.2 子宮：177 卵巣：281 脂肪：484 皮膚：105 腎臓：89.6 肝臓：53.6 膀胱：113 消化管及び内容 物：187 肺：49.3 膵臓：194 カーカス：67.2 | 血液：ND 胸腺：0.839 腸間膜リンパ節： 12.1 副腎：11.0 子宮：6.15 卵巣：7.63 脂肪：1.31 肝臓：5.23 |

*ND：検出下限以下

表4 主要臓器及び組織における残留放射能の投与放射能に対する割合（%TAR）

| 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与3時間後 | 投与12時間後 | 投与36時間後 | 投与168時間後 |
|----------------------|----|--|--|---|--|
| 1 | 雄 | 血液：4.40 血漿：5.06 消化管及び内容物：43.2 カーカス：23.9 総回収率：80.7 | 血液：3.35 血漿：3.81 肝臓：3.52 消化管及び内容物：11.4 カーカス：25.9 総回収率：49.5 | 血液：1.58 血漿：1.90 肝臓：3.13 カーカス：4.88 総回収率：12.8 | 血液：ND* 胸腺：<0.005 腸間膜リンパ節：<0.005 副腎：<0.005 前立腺：<0.005 精巣上部：<0.005 腎臓：<0.005 肝臓：0.05 消化管及び内容物：0.02 カーカス：0.27 総回収率：0.36 |
| | 雌 | 血液：3.17 血漿：3.35 肝臓：3.17 消化管及び内容物：36.3 カーカス：31.9 総回収率：80.9 | 血液：2.46 血漿：2.56 肝臓：5.70 消化管及び内容物：16.0 カーカス：33.8 総回収率：66.1 | 血液：1.00 血漿：1.13 肝臓：2.49 カーカス：3.59 総回収率：9.70 | 血液：ND 胸腺：<0.005 腸間膜リンパ節：<0.005 副腎：<0.005 甲状腺/上皮小体：<0.005 子宮：<0.005 卵巣：<0.005 脂肪：<0.005 腎臓：0.01 肝臓：0.05 消化管及び内容物：0.03 カーカス：0.39 総回収率：0.49 |
| 1,000 | 雄 | 血液：0.73 血漿：0.75 消化管及び内容物：58.7 カーカス：6.43 総回収率：67.4 | 血液：0.60 血漿：0.65 消化管及び内容物：42.8 カーカス：13.0 総回収率：58.4 | 血液：0.16 血漿：0.19 消化管及び内容物：0.45 カーカス：1.63 総回収率：2.86 | 血液：ND 胸腺：<0.005 腸間膜リンパ節：<0.005 副腎：<0.005 前立腺：<0.005 精巣上部：<0.005 腎臓：<0.005 肝臓：0.03 膀胱：<0.005 |

| 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与 3 時間後 | 投与 12 時間後 | 投与 36 時間後 | 投与 168 時間後 |
|----------------------|----|---|--|--|--|
| | | | | | 消化管及び内容物：0.01 カーカス：0.15 総回収率：0.19 |
| | 雌 | 血液：0.49 肝臓：0.63 消化管及び内容物：66.6 カーカス：7.02 総回収率：75.9 | 血液：0.35 腸間膜リンパ節：0.46 脂肪：0.46 皮膚：0.48 消化管及び内容物：54.6 カーカス：19.1 総回収率：76.1 | 血液：0.18 血漿：0.20 腸間膜リンパ節：0.22 脂肪：0.31 皮膚：0.22 肝臓：0.24 消化管及び内容物：1.94 カーカス：5.21 総回収率：8.68 | 血液：ND 胸腺：<0.005 腸間膜リンパ節：<0.005 副腎：<0.005 子宮：<0.005 卵巣：<0.005 脂肪：<0.005 肝臓：0.02 総回収率：0.03 |

*ND：検出下限以下

b. 反復投与

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度及び投与放射能に対する割合はそれぞれ表 5、表 6 のとおりである。

組織中 T_{max} は大部分の組織では 3 時間であったが、一部の組織では 12 時間及び 36 時間であった。組織中 T_{max} における残留放射能濃度が比較的高かったのは、消化管及び内容物、脂肪、副腎及び腸間膜リンパ節であった。最終投与の 168 時間での残留量は雌の腸間膜リンパ節 ($0.111 \mu\text{g Eq/g}$) を除いて $0.1 \mu\text{g Eq/g}$ 以上は認められなかった。3 時間及び 12 時間に投与放射能に対する割合が比較的高い割合で回収されたのは肝臓、消化管及び内容物であった。

組織分布において、14 日間連続投与した場合の組織中 T_{max} における組織の残留放射能濃度が単回投与時と比較して約 1.5~2 倍程度であった。このことは組織蓄積性がないことを示唆している。

表5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単位：μg Eq/g）

| 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与3時間後 | 投与12時間後 | 投与36時間後 | 投与168時間後 |
|----------------------|----|--|--|---|---|
| 1 | 雄 | 血液：1.05 血漿：1.74 腸間膜リンパ節： 3.09 副腎：3.91 下垂体：1.70 腎臓：1.07 肝臓：1.89 消化管及び内容 物：5.02 肺：1.84 膵臓：1.68 | 血液：0.787 血漿：1.09 腸間膜リンパ節： 1.35 副腎：1.68 肝臓：1.20 膀胱：1.32 消化管及び内容 物：2.64 肺：0.882 | 血液：0.405 血漿：0.720 腸間膜リンパ節： 1.17 副腎：1.28 前立腺：0.487 精巣上部：0.735 脂肪：2.90 皮膚：1.16 腎臓：0.684 肝臓：1.31 消化管及び内容 物：0.479 肺：0.641 膵臓：0.704 カーカス：0.700 | 血液：0.035 腸間膜リンパ節： 0.075 副腎：0.061 脂肪：0.069 腎臓：0.049 肝臓：0.091 カーカス：0.043 |
| | 雌 | 血液：0.839 血漿：1.35 腸間膜リンパ節： 2.14 副腎：2.46 子宮：1.43 卵巣：1.30 腎臓：0.925 肝臓：1.62 消化管及び内容 物：3.40 肺：1.89 | 血液：0.496 血漿：0.769 腸間膜リンパ節： 2.00 骨髄：2.25 副腎：1.29 子宮：0.753 卵巣：1.18 腎臓：0.548 肝臓：1.42 消化管及び内容 物：2.23 肺：0.912 膵臓：0.677 カーカス：0.576 | 血液：0.173 血漿：0.242 腸間膜リンパ節： 0.458 副腎：0.336 子宮：0.524 卵巣：0.608 脂肪：1.13 皮膚：0.310 腎臓：0.271 肝臓：0.739 膀胱：0.178 消化管及び内容 物：0.207 肺：0.241 膵臓：0.262 カーカス：0.238 | 血液：0.033 腸間膜リンパ節： 0.111 骨髄：0.038 副腎：0.084 甲状腺/上皮小体： 0.034 子宮：0.035 卵巣：0.051 脂肪：0.043 皮膚：0.041 腎臓：0.042 肝臓：0.061 カーカス：0.072 |

表6 主要臓器及び組織におけるの投与放射能に対する割合（%TAR）

| 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与3時間後 | 投与12時間後 | 投与36時間後 | 投与168時間後 |
|----------------------|----|---|---|---|--|
| 1 | 雄 | 血液：0.48 血漿：0.50 肝臓：0.58 消化管及び内容物：2.95 組織合計：4.59 カーカス：3.66 総回収率：8.24 | 血液：0.36 消化管及び内容物：1.70 組織合計：2.72 カーカス：3.93 総回収率：6.65 | 血液：0.18 血漿：0.21 肝臓：0.43 消化管及び内容物：0.34 組織合計：1.47 カーカス：4.48 総回収率：5.95 | 血液：0.02 肝臓：0.04 消化管及び内容物：0.02 組織合計：0.10 カーカス：0.30 総回収率：0.40 |
| | 雌 | 血液：0.38 血漿：0.38 肝臓：0.52 消化管及び内容物：2.48 組織合計：3.87 カーカス：3.36 総回収率：7.23 | 血液：0.22 血漿：0.22 肝臓：0.39 消化管及び内容物：1.48 組織合計：2.41 カーカス：3.16 総回収率：5.57 | 血液：0.08 肝臓：0.20 消化管及び内容物：0.14 組織合計：0.63 カーカス：1.28 総回収率：1.90 | 血液：0.02 消化管及び内容物：0.02 組織合計：0.08 カーカス：0.43 総回収率：0.50 |

③ 代謝

a. 尿、糞中代謝物同定

SDラット（低用量群 雄：6匹、雌：5匹；高用量群 雄：5匹、雌：4匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、また、SDラット（雌雄各4匹）に標識体を低用量で14日間反復強制経口投与し、尿、ケージ洗浄液及び糞をプールして代謝物を同定・定量した試験が実施された。

尿中、代謝ケージ洗浄液中及び糞中の主要な代謝物の定量結果は表7のとおりである。単回投与群（低用量及び高用量）及び反復投与群の尿中からは親化合物は認められず主要代謝物として脱メチル化されたカルボン酸体であるMTPが検出され、糞中からは親化合物及び主要代謝物としてMTPが検出された。

主要代謝経路は脱メチル化であると推定された。

表7 尿及び糞中の主要代謝物（%TAR）

| 試料 | 代謝物 | 単回投与群 | | | | 反復投与群 | |
|--------|------|------------|------|----------------|------|------------|------|
| | | 1 mg/kg/体重 | | 1,000 mg/kg/体重 | | 1 mg/kg/体重 | |
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 尿 | 親化合物 | ND* | ND | ND | ND | ND | ND |
| | MTP | 70.5 | 69.5 | 29.9 | 16.8 | 9.29 | 8.94 |
| ケージ洗浄液 | 親化合物 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | MTP | 9.68 | 15.2 | 3.65 | 3.10 | 1.58 | 2.73 |
| 糞 | 親化合物 | 6.37 | 2.12 | 59.0 | 75.1 | 1.64 | 1.28 |
| | MTP | 5.61 | 4.01 | 2.78 | 1.77 | 1.99 | 0.68 |

*ND: 検出下限以下

b. 血漿中代謝物同定

SD ラット（雌雄各 4 匹）に標識体を低用量で 14 日間反復強制経口投与し、主要放射能物質の血漿中における循環を確認するために、最終投与後 3 時間、12 時間及び 36 時間の血漿試料を性別ごとにプールして代謝物を同定・定量した試験が実施された。主要な代謝物の定量結果は表 8 のとおりである。

血漿中からは親化合物及び主要代謝物として MTP が検出され、反復投与後に MTP が血漿中を循環している主要成分であることが示唆された。

表8 血漿中の主要代謝物（ $\mu\text{g-Eq/g}$ ）

| 代謝物 | 1 mg/kg 体重 | | | | | |
|------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 雄 | | | 雌 | | |
| | 3 時間 | 12 時間 | 36 時間 | 3 時間 | 12 時間 | 36 時間 |
| 親化合物 | 0.084* (5.31) | ND** | 0.011 (1.93) | 0.025 (2.12) | 0.021 (3.22) | 0.004 (1.74) |
| MTP | 1.49 (94.7) | 0.912 (100) | 0.551 (96.8) | 1.15 (97.9) | 0.604 (94.4) | 0.193 (91.2) |

*: 分析試料中放射能（ $\mu\text{g-Eq/g}$ 、（ ）内は検出された総ピーク面積に対するピーク面積の%（HPLC%）

**ND: 検出下限以下

c. 胆汁中代謝物同定

胆管カニューレを挿管した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、投与 48 時間まで、尿、糞及び胆汁を採取した胆汁排泄試験で得られた胆汁中代謝物を同定・定量した試験が実施された。

胆汁中には親化合物に相当する主要なピークが認められ、MTP は検出されなかったが、5~6 種類の非常にマイナーな未知物質が検出された。

④ 排泄

a. 尿、糞、呼気及び胆汁中排泄

SD ラット（低用量群 雄：6 匹、雌：5 匹；高用量群 雄：5 匹、雌：4 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、投与 168 時間（7 日）に尿及び糞を採取した排泄試験、SD ラット（雌雄各 1 匹）に標識体を低用量で単回強制経口投与し、投与 72 時間まで呼気を採取した呼気中排泄試験、SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、投与 48 時間まで、尿、糞及び胆汁を採取した胆汁中排泄試験、SD ラット（雌雄各 4 匹）に標識体を低用量で 14 日間反復強制経口投与し、尿及び糞を採取した排泄試験が実施された。

それぞれの試験の結果は表 9 のとおりである。

クロルタールジメチル及びその代謝物は、ラット体内から容易に排泄され、低用量群（単回投与試験、反復投与試験）では尿中排泄が主要な排泄経路であり、高用量群では糞中排泄が主要な排泄経路であった。また、呼気中排泄試験及び胆汁中排泄試験の結果から、呼気中排泄及び胆汁排泄は主要な排泄経路ではないことが示唆された。

表 9 尿、糞、呼気及び胆汁中排泄率（%TAR）

| 試験項目 | 投与用量 (mg/kg) | 性別 | 測定項目（%TAR） | | | | | | | | |
|------|--------------|-------|------------|--------|-------|------|------|------|----|--------------------|------|
| | | | 尿 | ケージ洗浄液 | 糞 | 組織 | カーカス | 呼気 | 胆汁 | 総回収率 ¹⁾ | |
| 単回投与 | 物質収支 | 1 | 雄 | 71.7 | 10.0 | 12.9 | 0.08 | 0.27 | — | — | 95.0 |
| | | | 雌 | 70.2 | 15.5 | 6.54 | 0.10 | 0.39 | — | — | 92.7 |
| | | 1,000 | 雄 | 30.6 | 3.84 | 63.6 | 0.04 | 0.15 | — | — | 98.2 |
| | | | 雌 | 17.1 | 3.39 | 77.1 | 0.03 | ND | — | — | 97.5 |
| | 呼気排泄 | 1 | 雄 | 81.9 | 14.1* | 7.85 | —* | 1.67 | ND | — | 105 |
| | | | 雌 | 75.3 | 13.7 | 4.96 | — | 1.02 | ND | — | 95.0 |
| | 胆汁排泄 | 1 | 雄 | 67.8 | 14.6 | 8.84 | — | 4.53 | — | 1.47 | 97.2 |
| | | | 雌 | 60.0 | 7.04 | 9.88 | — | 18.2 | — | 0.82 | 95.9 |
| | | 1,000 | 雄 | 22.2 | 1.64 | 64.3 | — | 3.95 | — | 0.54 | 92.6 |
| | | | 雌 | 14.6 | 6.62 | 65.4 | — | 3.30 | — | 0.56 | 90.4 |
| | 反復投与物質収支 | 1 | 雄 | 60.6** | 7.64 | 22.7 | 0.10 | 0.30 | — | — | 91.3 |
| | | | 雌 | 61.2** | 13.9 | 15.0 | 0.08 | 0.43 | — | — | 90.7 |

—：測定未実施 ND：未検出 *：ケージ wipe を含む **：Leak urine を含む

1) 四捨五入しているため、内訳の総数と合わない場合あり

2. 環境中運命試験（試験成績：⑦-1~13、22~36）

クロルタールジメチルについて、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表 10 のとおりである。

好氣的土壌中動態試験、嫌氣的土壌中動態試験のいずれにおいても分解し、主要代謝分解物として MTP 及び TPA が検出された。

水中光分解試験では、暗所対照区では分解は認められなかったが、光照射下では分

解し、pH7 緩衝液中での半減期は 12.33 日、北緯 35 度（東京）春季太陽光換算値として 51.41 日、自然水中での半減期は 8.62 日、北緯 35 度（東京）春季太陽光換算値として 35.32 日であった。主要光分解物として MTP が同定された。

表 10 クロルタールジメチルの環境中動態試験概要

| 試験項目 | 試験条件 | | DT ₅₀ | 主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾ |
|---------------------------------------|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 好氣的 土壌中 動態試験 [GLP、 2018年] | 米国土壌（砂壤土） | | 13.561 日 | MTP : 12.45% TAR（14 日後） TPA : 41.33% TAR（61 日後） |
| 嫌氣的土 壤中動態 試験 [GLP、 2018年] | 米国土壌（砂壤土） | 水相画分 | 2.332 日 | MTP : 13.76% TAR（86 日後） TPA : 11.23% TAR（186 日後） |
| | | 土壌中画分 | 50.97 日 | MTP : 13.12% TAR（86 日後） TPA : 27.54% TAR（186 日後） |
| | | 試験系全体 | 32.87 日 | 総 MTP : 26.88% TAR（186 日後） 総 TPA : 38.77% TAR（186 日後） |
| 水中光分 解試験 [GLP、 2018年] | 光強度 : 32.43 W/m ² 波長（測定範囲）： 300~400 nm 14 日間照射 | pH 7 滅菌緩衝液 （25℃） | 12.33 日 （51.41 日） ²⁾ | MTP : 6.29% TAR（12 日後） |
| 水中光分 解試験 [GLP、 2018年] | 光強度 : 31.88 W/m ² 波長（測定範囲）： 300~400 nm 14 日間照射 | 滅菌自然水 （pH 7.8） （25℃） | 8.62 日 （35.32 日） ²⁾ | MTP : 9.91% TAR（14 日後） |

1) 炭酸ガスを除く

2) 北緯 35 度（東京）春季太陽光換算値

3. 土壌残留性 [2018年] (試験成績：⑦-14~19)

クロルタールジメチル原体について、火山灰・多湿黒ボク土、洪積土・埴壤土を用いて土壌残留性試験が実施された。推定半減期は表11の通りである。

表11 クロルタールジメチルの土壌残留性試験概要

| 試験条件 | | | 推定半減期 | |
|------|---------------------|-----------------|---------|--------|
| 畑地 | 圃場試験 33.4 g/10 a | 火山灰・多湿黒ボク土 (茨城) | 0~10 cm | 25.6 日 |
| | | | 0~20 cm | 25.0 日 |
| | | 洪積土・埴壤土 (福島) | 0~10 cm | 22.1 日 |
| | | | 0~20 cm | 24.3 日 |

4. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

① 急性毒性試験 (試験成績：⑤-19~25)

クロルタールジメチル原体について、ラットを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。

本試験の結果の概要は表12のとおりである。

表12 クロルタールジメチルの急性毒性試験概要

| 検体種別 | 投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重) | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L) 及び毒性所見 | | GLP 実施年 |
|------|-----------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 原体 | 経口/14日間/5,000 | SD ラット (一群雌雄 各5匹) | >5,000 症状及び死亡例なし | >5,000 症状及び死亡例なし | GLP 2000年 |
| | 経皮/14日間/2,000 | SD ラット (一群雌雄 各5匹) | >2,000 症状及び死亡例なし | >2,000 症状及び死亡例なし | GLP 2000年 |
| | 吸入(ダスト)/14日間 /5.06 mg/L (実測濃度) | SD ラット (一群雌雄 各5匹) | >5.06 mg/L 症状及び死亡例なし | >5.06 mg/L 症状及び死亡例なし | GLP 2017年 |

② 急性神経毒性試験 (ラット) [GLP, 2013年] (試験成績：⑤-81~85)

クロルタールジメチル原体について、SD ラット（1群雌雄各10匹）を用いた単回強制経口（原体：0、500、1,000及び2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。その結果、いずれの用量においても死亡は認められず、中毒症状も認められなかった。神経行動学的異常は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査においても異常は認められなかった。以上のことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに2,000 mg/kg 体重より大きいと考えられた。

(2) 皮膚感作性試験（試験成績：⑤-25～26）

クロルタールジメチル原体についてモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表13のとおりである。

皮膚感作性は認められなかった。

表13 クロルタールジメチルの皮膚感作性試験概要

| 検体種別 | 試験の種類/観察期間 | 動物種 | 投与方法/投与量 | 試験の結果 | GLP実施年 |
|------|-------------------------|-----------------------------------|--|-------|-----------|
| 原体 | 皮膚感作性 (Buehler法) / 48時間 | Hartleyモルモット (感作群：雄20匹、非感作群：雄10匹) | 感作： 50%液（貼付、6時間） 投与0、7、14日 惹起： 50%又は25%液（貼付、6時間） 投与後27日 | 感作性なし | GLP 2000年 |

(3) 亜急性毒性試験

クロルタールジメチル原体について、ラット、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） [GLP、2005年]（試験成績：⑤-27～38）

SDラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（設定投与量：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日；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）の平均検体摂取量

| 設定投与量 (mg/kg 体重/日) | | 100 | 300 | 1,000 |
|----------------------|---|------|-------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 97.2 | 292.0 | 974.0 |
| | 雌 | 99.4 | 301.9 | 978.7 |

(毒性所見以外の所見)

機能検査において、いずれの機能検査項目にも異常は認められなかった。

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でHb、Ht及びRBCの減少が認められた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でPTの短縮が認められた。MCH、MCHC、MCVに変動はみられず、病理学的検査においても異常所見は認められなかった。投与に関連した一貫した変動が認められないことから、これらの変化は偶発的なものと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で好塩基球の減少が認められたが、他の白血球に同様な変化はみられず偶発的な変化と考えられた。

血液生化学的検査において、T-Bil について、ハズレ値（高値を示した個体の値）を除外した結果 300 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雄、100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌で T-Bil の低下が認められたが、低下であることから毒性学的意義のない変化と考えられた。

(まとめ)

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上 of 投与群の雌で T-Cho の増加、総 T4、遊離 T4 の減少、肝臓中の総シトクロム P450、T4-UDPGT の増加、肝臓の体重補正重量増加、比重量増加傾向がみられていることから、最小毒性量は雌雄とも 100mg/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）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------------|--|---|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | | |
| 300 mg/kg 体重/日 | ・ T-Cho の増加、肝臓中の総シトクロム P450 の増加 | |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | ・ TG 減少 ・ 総 T4、遊離 T4 の減少 ・ 肝臓中の総シトクロム T4-UDPGT の増加 | ・ T-Cho の増加 ・ 総 T4、遊離 T4 の減少 ・ 肝臓中の総シトクロム P450、T4-UDPGT の増加 |

② 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）[GLP、2013 年]（試験成績：⑤-88~94）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた用いた混餌（原体：0、1,600、4,800、及び 16,000 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。

表 16 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与量（ppm） | | 1,600 | 4,800 | 16,000 |
|-------------------------|---|-------|-------|--------|
| 平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日） | 雄 | 100.4 | 300 | 1,009 |
| | 雌 | 118.2 | 347 | 1,228 |

(毒性所見以外の所見)

感覚運動反応観察において、4,800 ppm 投与群の雌で投与 8 週のみ、16,000 ppm 投与群の雌で投与 4、8、13 週に後肢握力の減少が認められたが、いずれも背景データの範囲内であり、被験物質投与による影響ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、16,000 ppm 投与群まで神経毒性は認められていないことから、神経毒性に対する無毒性量は 16,000 ppm (雄 1,009 mg/kg 体重/日、雌 1,228

mg/kg 体重/日)、一般毒性については、16,000 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄共に 4,800 ppm (雄 300 mg/kg 体重/日、雌 347 mg/kg 体重/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）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|-------------|---------|
| 16,000 ppm | ・一過性の体重増加抑制 | ・体重増加抑制 |
| 4,800 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

③ 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）[GLP、2003 年]（試験成績：⑤-39～46）

ビーグルイヌ（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投与（原体：0、100、300、及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

被験物質投与による影響は認められなかった。

（毒性所見以外の所見）

眼科学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で水晶体白濁が認められたが病理組織学的検査において有意な所見はみられず、被験物質投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でクレアチンキナーゼの高値が認められたが、特に高い値を示した 2 個体に起因するものであり、肝臓に病理組織学的変化がないことから毒性学的意義はないと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で中性脂肪、 γ -GTP の低値が認められたが、わずかな変化であることから毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の体重補正重量の増加がみられたが、比重量に有意差はなく、病理組織学的変化を伴わない肝肥大であり、適応反応と考えられたことから毒性学的意義は低いものと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で卵巣重量の減少がみられたが、2 個体の雌に起因しており被験物質投与の影響ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、被験物質投与による影響が認められなかった。無毒性量は雌雄共 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（4）生殖発生毒性試験

クロルタールジメチル原体について、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）[GLP、2017 年]（試験成績：⑤-66～72）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

母動物及び胎児の発生に対する影響は 1,000 mg/kg/日投与群まで認められなかった。

(毒性所見以外の所見)

胎児骨格検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で頸椎体分離がみられたが、対照群でもみられる所見であり、1例のみの出現であることから被験物質との関連性はないと考えられた。

(まとめ)

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児共に 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

② 催奇形性試験（ウサギ）[GLP、2017年]（試験成績：⑤-72～77）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（0、60、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

胎盤重量において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で有意な低値がみられたが、背景データの範囲内であること、雄及び雌雄全体の平均では有意差がみられないことから毒性学的意義はないと考えられた。また、1,000 mg/kg/日投与群で着床前死亡率の低値、着床率の高値がみられたが、毒性学的には問題がなく、被験物質投与に関連しない変化と考えられた。

(まとめ)

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日以上で摂餌量減少、1,000 mg/kg/日で体重低下を伴う死亡。胎児では最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日においても検体投与の影響は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は母動物に対して 60 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

表 18 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 |
|------------------|--|--|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> 死亡動物で体重減少、死亡（妊娠動物 3 例、不妊動物 1 例） 死亡動物で胃内の毛充満、胃粘膜多巣性暗赤色巣、脾臓の小型化 | <ul style="list-style-type: none"> 1,000 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし |
| 250 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 | |
| 60 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし | |

(5) 遺伝毒性試験（試験成績：⑤-52～64）

クロルタールジメチル原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、及び *in vivo* マウス小核試験が実施された。

結果は表 19 に示したとおりである。

クロルタールジメチル原体については、いずれの試験でも陰性であった。クロルタールジメチル原体には遺伝毒性はないと考えられた。

表 19 遺伝毒性試験の概要

| | 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | GLP 実施年 |
|----|-----------------|----------|---|---|----|--------------|
| 原体 | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 試験 1 : 20.6～5,000 µg/plate (+/-S9) 試験 2 : 156～5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 | GLP 2000年 |
| | | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) | 6時間処理 : (+/-S9) : 830～3,320 µg/mL 24時間処理 : (-S9) : 830～3,320 µg/mL | 陰性 | GLP 2017年 |
| | <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹) | 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、24,48 時間後に細胞採取) | 陰性 | GLP 2003年 |

注) +/-S9 : 代謝活性化存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

¹⁴C で標識したクロルタールジメチルのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与されたクロルタールジメチルは速やかに吸収され、消化管及び内容物、脂肪、腸間膜リンパ節及び副腎に多く分布したが、単回投与では投与 168 時間には全ての組織における残留量は低用量群で 0.02 µg Eq/g 未満、高用量群で 13 µg Eq/g であった。また、反復投与した場合の組織中 T_{max} における組織の残留放射能濃度が単回投与時と比較して約 1.5~2 倍程度であり組織蓄積性がないことが示された。排泄は低用量では尿中が主で、高用量では糞中が主であった。呼気中及び胆汁中排泄は主要な排泄経路ではなかった。ラットにおけるクロルタールジメチルの代謝は脱メチル化による MTP への代謝並びに尿中への排泄であり、吸収されなかったクロルタールジメチルが未変化、あるいは脱メチル化され MTP として糞中に排泄されると考えられた。

各種毒性試験の結果から、クロルタールジメチルの反復投与による影響は、ラットでは主に代謝酵素誘導とそれに伴う脂質系の変動、甲状腺ホルモンの変動が認められている。イヌでは関連した毒性影響は認められていない。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 20 に示す。

表 20 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 | 雄：－（97.2） 雌：－（99.4） 雄：T-Cho の増加、TG、総 T4、遊離 T4 の減少、肝臓中の総 シトクロム P450、T4-UDPGT の増加 雌：T-Cho の増加、総 T4、遊離 T4 の減少、肝臓中の総シトク ロム P450、T4-UDPGT の増加 |
| | 催奇形性試験 | 母動物：1,000（－） 胎 児：1,000（－） 母動物：－ 胎 児：－ （催奇形性は認められない） |
| ウサギ | 催奇形性試験 | 母動物：60（250） 胎 児：1,000（－） 母動物：摂餌量減少 胎 児：－ （催奇形性は認められない） |
| イヌ | 90 日間反復経口 投与毒性試験 | 雄：1,000（－） 雌：1,000（－） |

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

申請者から提出された各試験で得られた無毒性量の最小値はウサギを用いた催奇形性試験の 60 mg/kg 体重/日であった。しかし、これは 250 mg/kg 体重/日で母動物に摂餌量

減少がみられたことを根拠としている。一方、ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験では、無毒性量は得られなかったが最低用量である100 mg/kg 体重/日（雄 97.2 mg/kg 体重/日、雌 99.4 mg/kg 体重/日）で代謝酵素誘導、それに伴う脂質系の変動、甲状腺ホルモンの変動が認められている。これらと同様の影響はUS.EPA IRIS（1994）においても報告されており、ラットを用いた13週間反復経口投与試験、ラットを用いた2年間混餌投与試験においても認められている。US.EPA IRIS（1994）では、ラットを用いた2年間混餌投与試験において10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた肺の泡沫状マクロファージの集簇増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺への影響（TSHの増加、T4、T3減少、甲状腺重量増加、甲状腺の濾胞細胞肥大、過形成、好塩基性凝集コロイドの増加）、雌で認められた眼の網膜萎縮を根拠としたNOAEL 1 mg/kg 体重/日を安全係数100で除してRfD 0.01 mg/kg 体重/日を算出している。したがって、本評価では、US.EPA IRIS（1994）で報告されているラットを用いた2年間混餌投与試験の無毒性量を採用するとともに、安全係数を100として、非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬ADI）を設定することが適切であると考えた。

以上の結果を踏まえた、クロルタールジメチルに対する非食用農薬ADIについては以下のとおり。

| | |
|-----------|------------------------------|
| 非食用農薬 ADI | 0.01 mg/kg 体重/日 |
| 設定根拠試験 | 2年間混餌投与試験（US.EPA IRIS（1994）） |
| 動物種 | ラット |
| 期間 | 2年間 |
| 投与方法 | 混餌投与 |
| 無毒性量 | 1 mg/kg 体重/日 |
| 安全係数 | 100 |
| | 種差 10、個体差 10 |

＜参考1＞ 海外での評価状況

海外での評価状況は以下のとおりである。

| 国・地域 | 評価機関 | 評価結果 | |
|------|--|------|---|
| 米国 | US EPA 出典：US EPA IRIS (1994) | RfD | 0.01 mg/kg/日 |
| | | 設定根拠 | 無毒性量：1 mg/kg 体重/日 最小毒性量：10 mg/kg 体重/日 最小毒性量根拠：雌雄の肺、肝臓、腎臓、甲状腺、 甲状腺ホルモン及び雌での眼にみられた影響 ラット慢性毒性/発がん性試験 安全係数：100 |

US EPA IRIS (1994) U.S. Environmental Protection Agency. Intergrated Risk Information System (IRIS): Dacthal (CASRN 1861-32-1) https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0221_summary.pdf

＜別紙1＞ 代謝物略称

| 記号 | 名称 (略称) | 化学名 | 由来 |
|----|------------|-------------------|-------------------|
| 1 | MTP | テトラクロロテレフタル酸1-メチル | 動物 土壌 水中光分解 |
| 2 | TPA | テトラクロロテレフタル酸 | 土壌 |

<別紙 2> 検査値等略称

| 略称 | 名 称 |
|---------------------------------|---|
| ADI | 一日摂取許容量 |
| ALT | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AUC _{last} | 投与後 0 時間から定量限界を超えた濃度が得られた最終時点までの血漿中薬物濃度から台形法により求めた血漿中薬物濃度—時間曲線下面積 |
| ¹⁴ C | 放射性同位体である炭素 14 |
| C _{max} | 最大血中濃度 |
| DT ₅₀ | 分解半減期 |
| γ-GT | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| GLP | 優良試験所規範 |
| Hb | ヘモグロビン量 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| <i>In vitro</i> | 生体外 |
| <i>In vivo</i> | 生体内 |
| IRIS | 統合リスク情報システム |
| K _{F^{ads} oc} | 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 |
| LC ₅₀ | 50%致死濃度 |
| LD ₅₀ | 50%致死量 |
| LogPow | オクタノール/水分配係数 |
| 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 |
| NZW | New Zealand White |
| PT | プロトロンビン時間 |
| ppm | 百万分の 1 (Parts per million) |
| RBC | 赤血球数 |
| RfD | 参照暴露量 |
| SDH | ソルビトール脱水素酵素 |
| T _{1/2} | 半減期 |
| T3 | トリヨードサイロニン |
| T4 | サイロキシシン |
| T4-UDPGT | ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ |
| TAR | 総投与放射活性 |
| T-Bil | 総ビリルビン |

| 略称 | 名 称 |
|------------------|-------------|
| T-Cho | 総コレステロール |
| TG | トリグリセライド |
| T _{max} | 最高血中濃度 到達時間 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |