

農薬評価書

クロルメコート

2017年12月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット	10
(2) イヌ	16
(3) ウシ<参考資料>	18
(4) ヤギ<参考資料>	19
(5) ニワトリ<参考資料>	20
2. 植物体内運命試験	20
(1) 春小麦	20
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験①	21
(2) 好氣的土壌中運命試験②	23
(3) 土壌吸着試験	25
4. 水中運命試験	25
(1) 加水分解試験	25
(2) 水中光分解試験	25
5. 土壌残留試験	25
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 畜産物残留試験	26
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	28

(1) 急性毒性試験	28
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	31
10. 亜急性毒性試験	31
(1) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	32
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	33
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	33
(5) 106日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	34
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	34
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	35
(8) 14日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	35
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	35
(2) 18か月間慢性毒性試験 (ラット)	36
(3) 110週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	36
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	37
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	37
(2) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	39
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	39
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	40
(5) 発生毒性試験 (マウス) ①<参考資料>	40
(6) 発生毒性試験 (マウス) ②<参考資料>	40
(7) 発生毒性試験 (マウス) ③<参考資料>	41
(8) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	41
(9) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	41
(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ③<参考資料>	42
(11) 発生毒性試験 (ハムスター) <参考資料>	42
13. 遺伝毒性試験	42
14. その他の試験	44
(1) <i>In vitro</i> におけるムスカリン受容体に対する親和性試験	44
(2) <i>In vitro</i> におけるニコチン受容体に対する影響試験	44
III. 食品健康影響評価	45
・別紙1: 代謝物/分解物略称	54
・別紙2: 検査値等略称	55

▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績.....	56
▪ 別紙 4 : 畜産物残留試験成績 (泌乳牛)	57
▪ 別紙 5 : 畜産物残留試験成績 (産卵鶏)	58
▪ 参照	59

<審議の経緯>

1984年	3月	19日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2013年	6月	11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0611第19号）、関係書類の授受（参照2、3）
2013年	6月	17日	第478回食品安全委員会（要請事項説明）
2017年	3月	10日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼〔適用拡大：小麦（秋播）〕
2017年	5月	24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0524第13号）、関係書類の授受（参照4～13）
2017年	5月	30日	第651回食品安全委員会（要請事項説明）
2017年	8月	10日	第67回農薬専門調査会評価第三部会
2017年	10月	12日	第153回農薬専門調査会幹事会
2017年	10月	31日	第671回食品安全委員会（報告）
2017年	11月	1日	から11月30日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年	12月	6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
2017年	12月	12日	第677回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

- ・ 幹事会
 - 納屋聖人（座長）
 - 西川秋佳*（座長代理）
 - 三枝順三（座長代理**）
 - 赤池昭紀
- ・ 評価第一部会
 - 上路雅子
 - 永田 清
 - 長野嘉介
 - 本間正充
- ・ 松本清司
- ・ 山手丈至**
- ・ 吉田 緑

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	根岸友恵	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*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
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	根岸友恵	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	根岸友恵	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67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153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

植物成長調整剤「クロルメコート」(CAS No. 999-81-5)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(ラット及びイヌ)、植物体内運命(小麦)、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(マウス)、発がん性(ラット)、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、クロルメコート投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び神経系(振戦、流涎等)に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、受胎率の低下及び産児数の減少が認められた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクロルメコート(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①の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0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、クロルメコート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のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の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0.05 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルメコートクロリド

英名：chlormequat chloride (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロエチルトリメチルアンモニウム=クロリド

英名：2-chloroethyltrimethylammonium chloride

CAS (No.999-81-5)

和名：(2-クロロエチル)トリメチルアンモニウム=クロリド

英名：(2-Chloroethyl)trimethylammonium chloride

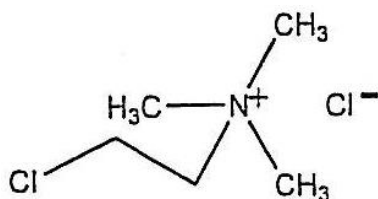
4. 分子式

$C_5H_{13}Cl_2N$

5. 分子量

158.07

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロルメコートは、1959年にミシガン大学と共同でアメリカン・サイアナミッド社（現 BASF コーポレーション）により開発された植物成長調整剤であり、植物体内においてジベレリン生合成過程の初期の段階にあるゲラニルゲラニルニリン酸から ent-カウレンへの生合成を抑え、ジベレリンの生合成を阻害することにより成長を抑制すると考えられている。

クロルメコートは、国内では1984年に農薬登録された。海外ではオーストラリア、カナダ、米国、EU等において登録されている。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、農薬取締法に基づく農薬登録申請〔適用拡大：小麦（秋播）〕の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 [II. 1~4] は、クロルメコートの1位及び2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -クロルメコート」という。）並びに窒素を ^{15}N で標識したもの（以下「 ^{15}N -クロルメコート」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）からクロルメコートの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

各種毒性試験 [II. 8~13] で用いられている「原液」は、原体を水に溶解し所定濃度に調製したものであり、投与量は有効成分濃度として調整されている。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に、 ^{14}C -クロルメコートを 0.5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 30 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は 0.1 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血中濃度推移が検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

投与方法の違いにかかわらず、AUC では雌雄間及び血漿と全血との間に顕著な差は認められなかった。経口投与による $T_{1/2}$ は、血漿に比べて全血で長く、雌雄間に顕著な差は認められなかった。（参照 4、6、7、10）

表1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		経口				静脈内	
		0.5		30		0.1	
投与量 (mg/kg 体重)		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	2	2	2	2	NA	NA
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.072	0.089	3.49	3.97	NA	NA
	$T_{1/2}$ (hr)	22.2	36.3	45.8	51.8	5.5	2.5
	$AUC_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$)	0.433	0.570	23.5	29.9	0.087	0.070
全血	T_{\max} (hr)	2	2	2	2	NA	NA
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.064	0.083	3.02	3.43	NA	NA
	$T_{1/2}$ (hr)	84.7	56.2	92.9	96.7	1.5	2.0
	$AUC_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$)	0.595	0.600	29.0	37.0	0.064	0.065

NA：該当なし

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 24 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス¹中放射能の合計から、クロルメコートの単回経口投与後の吸収率は少なくとも低用量投与群で 81.6%、高用量投与群で 95.2%と算出された。(参照 4)

② 分布

a. 分布①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) に ¹⁴C-クロルメコートを高用量で単回経口投与又は低用量で 7 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

高用量単回経口投与群において、 T_{max} 付近での残留放射能濃度は、雌雄ともに腎臓、肝臓、胃腸管及び心臓で比較的高値であり、次いで雌では生殖腺への残留が認められたが、投与 168 時間後には全ての臓器及び組織において雄で 0.180 $\mu\text{g/g}$ 以下、雌で 0.235 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。

低用量反復経口投与群において、 T_{max} 付近での残留放射能濃度は単回経口投与群とほぼ同様の分布を示した。各組織中の放射能濃度は、最終投与 168 時間後で雄では 0.014 $\mu\text{g/g}$ 以下、雌では 0.012 $\mu\text{g/g}$ 以下となり、雌雄ともに特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。

単回及び反復経口投与群のいずれにおいても、各組織中の放射能分布に顕著な性差は認められなかった。(参照 4、6、7、10)

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。)

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後 ^b
単回経口	30	雄	腎臓(86.5)、胃腸管(69.6)、肝臓(29.3)、心臓(19.3)、脂肪(14.5)、脾臓(11.3)、肺(10.8)、カーカス(9.75)、生殖腺(9.24)、筋肉(8.46)、骨(4.65)、全血(3.85)	腎臓(0.180)、肝臓(0.159)、心臓(0.095)、脾臓(0.085)、カーカス(0.083)、筋肉(0.064)、全血(0.059)
		雌	胃腸管(61.1)、腎臓(34.5)、肝臓(22.0)、心臓(20.5)、生殖腺(9.96)、脾臓(8.57)、筋肉(6.77)、カーカス(6.25)、肺(5.81)、骨(4.70)、全血(3.18)	腎臓(0.235)、肝臓(0.234)、胃腸管(0.142)、心臓(0.130)、脾臓(0.096)、カーカス(0.089)、生殖腺(0.085)、筋肉(0.081)、肺(0.081)、脂肪(0.065)、骨(0.054)、全血(0.050)
反復経口	0.5	雄	腎臓(8.51)、肝臓(1.60)、胃腸管(0.687)、心臓(0.634)、脾臓(0.487)、肺(0.437)、脂肪(0.309)、カーカス(0.297)、筋肉(0.199)、生殖腺(0.190)、全血(0.173)	腎臓(0.014)、肝臓(0.011)、脂肪(0.008)、脾臓(0.008)、カーカス(0.008)、心臓(0.006)、筋肉(0.006)、肺(0.006)、生殖腺(0.005)、全血(0.005)
		雌	腎臓(1.58)、肝臓(1.30)、胃腸管(0.957)、心臓(0.457)、生殖腺(0.440)、脾臓(0.438)、肺(0.349)、カーカス(0.278)、筋肉(0.192)、全血(0.136)	肝臓(0.012)、腎臓(0.009)、カーカス(0.009)、心臓(0.007)、脾臓(0.007)、筋肉(0.006)、生殖腺(0.006)、肺(0.006)、脂肪(0.005)、全血(0.005)

^a: 単回経口投与では投与 1.5 時間後、反復経口投与では最終投与 40 分後

^b: 反復経口投与では最終投与 168 時間後

b. 分布②

Wistar ラット (雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-クロルメコートを高用量で単回経口投与して、全身オートラジオグラフィにより放射能分布が検討された。

投与 1.5 時間後では、放射能濃度は胃腸管、肝臓、腎臓、心臓及び唾液腺で高く、筋肉では均一的に分布がみられた。骨及び脳では放射能は検出されなかった。投与 5 時間後では腸管及び腎髄質で、投与 8 時間後では腸管で最も高く認められ、次いで肝臓、筋肉等に認められた。投与 72 時間後では、肝臓で最も高く検出された。雌雄間で放射能分布の差は認められなかった。(参照 4)

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④a. 及び b.] で採取された尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [1. (1)②a.] で投与 1.5 時間後に採取された肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、投与 1.5 時間後の組織中主要代謝物は表 4 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の主要成分はいずれも未変化のクロルメコートで、ほかに代謝物 B 及び非極性代謝物が認められ、それぞれ尿中では最大 3.2%TAR 及び 1.8%TAR、糞中では最大 0.6%TAR 及び 0.2%TAR であった。胆汁中ではいずれも検出限界 (0.05%TAR) 未満であった。

未変化のクロルメコートは尿中で多く認められ (44.6%TAR~92.5%TAR)、糞中には 0.4%TAR~39.0%TAR 認められた。

肝臓及び腎臓では未変化のクロルメコートが 90.5%TRR~96.8%TRR 及び 94.0%TRR~100%TRR 認められたほか、代謝物 B が 3.2%TRR~8.1%TRR 及び検出限界未満~6.0%TRR 認められた。

クロルメコートのラット体内における主要代謝経路は、クロル基の開裂による代謝物 B の生成であると考えられた。(参照 4、6、7、10)

表 3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

抽出溶媒系 ^a	投与方法		投与量 (mg/kg 体重)	試料	試料採取時間 (投与後時間) ^b	性別	クロルメコート	代謝物	
								B	非極性代謝物
①	単回	経口	0.5	尿	0~48	雄	86.2	2.9	0.2
						雌	79.9	2.6	ND
				糞	0~48	雄	2.1	0.1	<0.05
						雌	2.0	<0.05	ND
				胆汁	3~4	雄	<0.05	ND	ND
						雌	<0.05	ND	<0.05
			30	尿	0~24	雄	44.6 (96.8)	1.5 (3.2)	ND
						雌	83.7	1.6	0.8
				糞 ^c	0~24	雄	38.3 (98.1)	0.6 (1.4)	0.2 (0.4)
						雌	3.3	0.1	<0.05
				糞	0~168	雄	3.3	0.1	<0.05
						雌	3.9	0.3	0.2
				胆汁	3~4	雄	<0.05	ND	<0.05
						雌	<0.05	<0.05	ND

	静脈内	0.1	尿	0~24	雄	88.5	3.2	ND			
					雌	83.5	0.9	1.8			
		糞	0~24	雄	0.8	ND	ND				
				雌	0.4	ND	<0.05				
		反復経口	0.5	尿	0~24	雄	82.6	3.0	ND		
						雌	83.0	2.0	<0.05		
	糞		0~48	雄	5.2	0.1	0.1				
				雌	2.6	0.2	0.1				
	②		単回	経口	0.5	尿	0~48	雄	89.4	<0.05	ND
								雌	82.8	0.1	ND
		糞			0~48	雄	2.4	ND	ND		
						雌	2.2	ND	ND		
胆汁		3~4			雄	<0.05	ND	ND			
					雌	<0.05	<0.05	ND			
30		尿		0~24	雄	46.0 (100)	ND	ND			
					雌	85.4	<0.05	0.9			
		糞 ^c		0~24	雄	39.0 (100)	ND	ND			
					雌	92.0	<0.05	1.1			
		糞		0~168	雄	3.6	ND	ND			
					雌	4.6	0.1	ND			
胆汁	3~4	雄	<0.05	ND	ND						
		雌	<0.05	ND	ND						
静脈内	0.1	尿	0~24	雄	92.5	0.9	ND				
				雌	86.5	1.1	ND				
	糞	0~24	雄	0.9	<0.05	ND					
			雌	0.5	0.1	ND					
	反復経口	0.5	尿	0~24	雄	86.0	ND	ND			
					雌	85.4	ND	ND			
糞		0~48	雄	5.5	ND	ND					
			雌	3.1	ND	ND					

() : %TRR ND : 検出せず

a : ① : n-ブタノール/エタノール/酢酸/水 (80/20/10/30;v/v/v/v)

② : n-ブタノール/ギ酸/水 (70/20/10;v/v/v)

b : 反復投与では最終投与後時間

c : 雄1匹のデータ

表 4 投与 1.5 時間後の組織中主要代謝物 (%TAR)

抽出溶媒系 ^a	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	クロルメ コート	代謝物	
						B	非極性 代謝物
①	単回 経口	30	肝臓	雄	3.5 (90.5)	0.3 (8.1)	ND
				雌	2.6 (91.0)	0.2 (7.0)	ND
			腎臓	雄	2.7 (96.0)	0.1 (4.0)	ND
				雌	1.0 (96.3)	<0.05	ND
②			肝臓	雄	3.6 (93.1)	0.3 (6.9)	ND
				雌	2.8 (96.8)	0.1 (3.2)	ND
			腎臓	雄	2.8 (100)	ND	ND
				雌	1.0 (94.0)	0.1 (6.0)	ND

() : %TRR ND : 検出せず

a : ① : n-ブタノール/エタノール/酢酸/水 (80/20/10/30:v/v/v)

② : n-ブタノール/ギ酸/水 (70/20/10:v/v/v)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に ¹⁴C-クロルメコートを低用量若しくは高用量で単回経口投与、0.1 mg/kg 体重で単回静脈内投与又は非標識クロルメコートを低用量で 14 日間反復経口投与後 15 日目に同濃度の ¹⁴C-クロルメコートを単回経口投与 (以下 [1. (1)④] において「反復経口投与」という。) して、尿及び糞中排泄試験が実施された。なお、Wistar ラット (雄 2 匹) に ¹⁴C-クロルメコートを高用量単回経口投与して呼気中排泄が検討された結果、呼気中への排泄は僅か (0.4%TAR) であったことから、本試験では呼気中への排泄は検討されなかった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかで、投与後 24 時間における尿及び糞中排泄率はそれぞれ 75.9%TAR~93.9%TAR 及び 0.6%TAR~5.2%TAR であった。主に尿中に排泄された。投与方法、用量及び性別による顕著な差は認められなかった。(参照 4、6、7、10)

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				単回静脈内		反復経口 ^a	
	0.5		30		0.1		0.5	
投与量 (mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	91.6	87.6	88.0	94.7	101	96.4	89.1	91.0
ケージ洗浄液	0.9	6.5	3.7	2.3	1.1	3.2	3.1	3.3
糞	3.0	2.3	4.7	2.3	1.8	1.0	5.6	3.2
臓器/組織	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2
合計	95.7	96.6	96.6	99.5	104	101	98.0	97.7

^a : 最終投与後 168 時間

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に ¹⁴C-クロルメコートを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中への排泄は雄で 0.39%TAR~0.47%TAR、雌で 0.49%TAR~0.66%TAR と僅かであった。（参照 4、6、7、10）

表 6 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	0.5 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	71.5 ^a	69.0	88.4	83.0
糞	0.04	0.61	0.72	0.01
胆汁	0.47	0.49	0.39	0.66
ケージ洗浄液	5.25	3.98	6.26	4.35
カーカス	4.50	8.10	1.85	7.15
合計	81.8	82.2	97.6	95.2

^a : 2 例の平均値

(2) イヌ

ビーグル犬（一群雄 3 匹）にクロルメコートを 10 mg/kg 体重の用量で単回又は 4 週間反復カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

クロルメコートの血清中濃度推移は表 7 に示されている。

クロルメコートは単回経口投与では投与 2~3 時間後に最高濃度に達し、投与 48 時間後には検出限界 (0.1 µg/g) 未満となった。反復経口投与では、最終投与 2 時間後に最高濃度に達し、その後速やかな消失が認められ、単回投与と同様の推移を示した。（参照 4）

表 7 血清中濃度推移 (µg/g)

投与方法		単回経口	反復経口
投与量 (mg/kg 体重)		10	10
経過時間 ^a (時間)	投与前	<0.1	<0.1
	0.5	0.4 ^b	0.1 ^b
	1	0.9	0.6
	2	2.1	2.6
	3	1.7	1.1
	4	0.8	1.0
	6	0.5	0.6
	8	0.3	0.3
	24	0.1 ^b	0.2
	48	<0.1	

/: 試料なし

a: 反復経口投与では最終投与後の時間

b: 検出限界 (0.1 µg/g) 未満の場合は 0.1 として平均値を算出した。

② 分布

単回経口投与では投与 48 時間後、反復経口投与では最終投与 72 時間後にと殺し、脳、心臓、肝臓、腎臓、横隔膜及び大腿筋を採取して、分布試験が実施された。

組織中のクロルメコート濃度は表 8 に示されている。

組織中濃度は、単回経口投与では腎臓で最も高く、次いで肝臓に認められ、反復経口投与では腎臓で最も高く認められた。(参照 4)

表 8 組織中のクロルメコート濃度 (µg/g)

投与方法		単回経口	反復経口
投与量 (mg/kg 体重)		10	10
試料	脳	0.07	<0.05
	心臓	0.07 ^a	<0.05
	肝臓	0.22	0.06 ^a
	腎臓	0.27	0.09
	横隔膜	0.09	0.06 ^a
	大腿筋	0.11	0.08

a: 検出限界 (0.05 µg/g) 未満の場合は 0.05 として平均値を算出した。

③ 尿及び糞中排泄

単回経口投与後 48 時間及び反復経口投与後 72 時間の尿及び糞中のクロルメコート濃度は表 9 に示されている。

単回及び反復経口投与とも排泄は速やかで、クロルメコート的大部分は単回経口投与では投与後 24 時間、反復経口投与では最終投与後 24 時間で尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。（参照 4）

表 9 尿及び糞中のクロルメコート濃度 (µg/g)

投与方法	投与後経過時間	尿	糞	
単回 経口	0～8 時間	148	32.9	
	8～24 時間	128	39.3	
	24～48 時間	8.5	2.6	
反復 経口	0 日	98.7	26.9	
	7 日	68.5	6.1	
	14 日	82.2	5.7	
	最終 投与後	0～24 時間	203	42.9
		24～48 時間	6.2	0.8
		48～72 時間	0.9	1.0

(3) ウシ<参考資料²>

泌乳牛（品種不明、雌 1 頭）に ¹⁵N-クロルメコート 1,000 mg を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁及び尿は毎日午前と午後の 2 回、12 時間おきに採取された。

試料中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。

乳汁中における残留放射能は投与後 39～51 時間に最大値 0.89 µg/g に達し、以降漸減した。

尿中の残留放射能は投与後 15～27 時間に最大値 48.6 µg/g に達し、投与後 99～135 時間に採取された各試料にも約 2 µg/g が検出された。（参照 4、6、7）

² 臓器及び組織における測定結果がないことから、参考資料とした。

表 10 試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料	試料採取期間 (時間)	残留放射能濃度	合計 (mg)
乳汁	0-15	0.19	1.48
	15-27	0.13	0.69
	27-39	0.68	4.48
	39-51	0.89	4.86
	51-63	0.50	3.39
	63-75	0.83	4.63
	75-87	0.18	1.21
	87-99	0.17	0.98
	99-111	0.05	0.34
	111-123	0.00	0.00
	123-135	0.03	0.18
	累計		
尿	0-15	7.27	27.9
	15-27	48.6	238
	27-39	13.2	120
	39-51	-	-
	51-63	0.90	8.92
	63-75	0.92	6.31
	75-87	1.05	10.2
	87-99	0.66	9.07
	99-111	2.17	29.7
	111-123	2.66	25.4
	123-135	1.52	13.2
	累計		

-: データなし

(4) ヤギ<参考資料³>

泌乳ヤギ (品種不明、雌 3 頭) に ¹⁴C-クロルメコートを 0.8 mg/kg 飼料相当 (以下 [1. (4)] において「低用量」という。) 又は 8 mg/kg 飼料相当 (以下 [1. (4)] において「高用量」という。) で 10 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

尿、糞及び胃腸管内容物の放射能濃度は、低用量投与群では 68%TAR、14%TAR 及び 2%TAR、高用量投与群では 84%TAR、12%TAR 及び 1%TAR 認められた。

高用量投与群では、乳汁中残留放射能は投与後 2 日以内に定常状態に達し、最大で 0.04 μg/g が認められた。投与 24 時間後の組織中残留放射能は腎臓、肝臓、脚筋、大網脂肪、脳及び大腰筋の順に 0.23、0.15、0.1、0.09、0.08 及び 0.08 μg/g であった。

³ 可食部における代謝物の情報が不明であることから、参考資料とした。

尿中成分として未変化のクロルメコートのみが認められた。(参照 6)

(5) ニワトリ<参考資料⁴>

産卵鶏（白色レグホン種、雌 15 羽）に ¹⁴C-クロルメコートを 0.3 mg ai/羽/日（3 mg/kg 飼料相当）で 10 日間反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

血中放射能濃度は投与 7 日後に最大値 0.01 µg/g に達し、最終投与 24 時間後まで同程度の濃度であった。

卵中の残留放射能は卵白、卵黄及び全卵で定量限界（0.01 µg/g）未満、0.08 及び 0.03 µg/g であった。

組織中残留放射能は肝臓及び腎臓で 0.02 µg/g、筋肉及び脂肪で定量限界（0.01 µg/g）未満であった。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) 春小麦

ポットで栽培された春小麦（品種：Star）の播種 78 日後に ¹⁴C-クロルメコートを 1,380 g ai/ha の用量で 1 回散布し、処理 0、28 及び 84 日後に茎葉、処理 118 日後に麦わら及び穀粒を採取して植物体内運命試験が実施された。

春小麦試料における残留放射能分布及び代謝物は表 11 に、麦わら及び穀粒の抽出残渣分画結果は表 12 に示されている。

いずれの試料採取時期及び部位においても、主な成分として未変化のクロルメコートが認められ、代謝物として C が最大 4.7%TRR（処理 118 日後、穀粒）認められた。

抽出残渣中残留放射能の大部分は麦わらではリグニン画分、穀粒ではリグニン画分及びデンプン画分に認められた。

春小麦におけるクロルメコートの主要代謝経路は、クロル基の酸化による代謝物 C の生成であり、クロルメコート又は代謝物 C は茎葉のリグニン並びに穀粒のリグニン及びデンプンに取り込まれると考えられた。(参照 4、6)

⁴ 可食部における代謝物の情報が不明であることから、参考資料とした。

表 11 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

採取時期 (日)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出画分 ^a			抽出残渣
			クロルメ コート	C	未同定代 謝物合計	
0	茎葉	49.2	39.9(80.9)	ND	2.44(4.8)	0.04 (0.1)
			42.4(86.0)	ND	0.01(0.0)	
			41.6(84.5)	ND	0.75(1.5)	
28	茎葉	42.0	31.9(76.1)	ND	1.47(3.4)	0.05 (0.1)
			33.4(79.5)	ND	0.014(0.0)	
			33.0(78.6)	ND	0.36(0.9)	
84	茎葉	14.4	10.0(69.7)	ND	0.53(3.7)	0.07 (0.5)
			10.5(73.3)	ND	0.02(0.1)	
			9.66(67.2)	ND	0.884(6.2)	
118	麦わら	45.8	35.6(77.7)	ND	1.77(3.8)	1.50 (3.3)
			37.3(81.4)	ND	0.074(0.1)	
			37.3(81.4)	0.06(0.1)	0.002(0.0)	
	穀粒	1.32	0.37(27.9)	0.053(4.0)	0.026(1.5)	0.69 (52.2)
			0.38(28.1)	0.054(4.7)	0.011(0.5)	
			0.41(30.2)	0.037(2.9)	0.005(0.5)	

(): %TRR ND : 検出せず

^a : TLC 分析

上段 : 固相 : シリカゲル 60F₂₅₄、移動相 : アセトニトリル/水/酢酸 (30/70/2;v/v/v)

中段 : 固相 : RP8 F₂₅₄、移動相 : アセトニトリル/水/酢酸 (70/30/1;v/v/v)

下段 : 固相 : セルロース、移動相 : イソプロパノール/エタノール/酢酸/水 (80/20/2/30;v/v/v/v)

表 12 麦わら及び穀粒の抽出残渣分画結果

試料	麦わら		穀粒	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
総残留放射能	3.04	6.6	0.69	52.2
タンパク画分	0.004	0.0	0.00	0.2
リグニン画分	2.34	5.1	0.47	35.6
セルロース画分	0.03	0.1	0.02	1.2
デンプン画分			0.20	15.2

/ : 試料なし

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

4種類の海外土壌 [壤質砂土 (ドイツ)、砂土 (スイス)、シルト質壤土 (スイス) 及び壤土 (スイス)] の土壌水分を最大容水量の 40% に調整し、¹⁴C-クロルメコートを 2.01 mg/kg 乾土 (1,510 g ai/ha 相当) となるように混和し、20 ± 2°C、暗条件下で最長 224 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施

された。

各土壌における放射能分布及び分解物は表 13 に、クロルメコートの推定半減期は表 14 に示されている。

いずれの土壌においても処理直後には抽出放射能は 94.6%TAR～103%TAR であったが、時間の経過に伴い減少し、処理 224 日後の壤質砂土で 6.1%TAR 並びに処理 112 日後の砂土、シルト質壤土及び壤土で 10.6%TAR、50.9%TAR 及び 10.6%TAR となった。また、CO₂は経時的に増加し、処理 112 日後に 28.3%TAR～61.1%TAR、処理 224 日後に壤質砂土で 69.4%TAR 生成した。

壤質砂土の抽出放射能中成分の同定・定量が実施された結果、クロルメコートは経時的に分解され、処理直後の 101%TAR から処理 224 日後には 3.3%TAR に減少した。3 種の未同定分解物が認められ、処理 84 日後に最大 7.2%TAR であった。処理 112 日後の抽出残渣中放射能は、フミン酸及びフミン質画分に 17.5%TAR、フルボ酸画分に 6.7%TAR 分布していた。

クロルメコートの好氣的土壌中における推定半減期は、21.2～33.8 日と算出された。(参照 4)

表 13 各土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	処理後日数(日)	0	7	28	84	112	224
壤質砂土	抽出性放射能	101	88.0	60.4	23.9	16.7	6.1
	クロルメコート	101	86.2	56.6	15.1	10.8	3.3
	未同定分解物 1	ND	0.7	3.9	7.2	3.6	1.6
	未同定分解物 2	ND	ND	ND	0.9	0.6	1.1
	未同定分解物 3	ND	1.0	ND	0.6	1.3	0.1
	有機揮発性物質	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	CO ₂	/	0.6	25.0	45.0	51.2	69.4
抽出残渣	6.0	5.1	14.0	18.8	24.2	16.9	
砂土	抽出性放射能	103	90.0	59.7	16.6	10.6	/
	有機揮発性物質	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/
	CO ₂	/	6.7	25.1	59.0	61.1	/
	抽出残渣	0.9	4.5	11.3	22.7	25.3	/
シルト質 壤土	抽出性放射能	94.6	91.7	69.2	56.6	50.9	/
	有機揮発性物質	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/
	CO ₂	/	4.0	7.8	26.8	28.3	/
	抽出残渣	1.7	7.6	11.8	12.9	19.0	/
壤土	抽出性放射能	101	88.2	47.3	19.3	10.6	/
	有機揮発性物質	/	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/
	CO ₂	/	7.7	31.9	42.7	59.7	/
	抽出残渣	2.0	7.5	18.2	23.5	27.8	/

/: 分析せず ND: 検出せず

表 14 クロルメコートの推定半減期（日）

供試土壌	推定半減期
壤質砂土	33.8
砂土	29.7
シルト質壤土	21.2
壤土	31.6

（2）好氣的土壌中運命試験②

3種類の海外土壌〔砂壤土（ドイツ）、埴壤土（スイス）及び壤質砂土（ドイツ）〕の土壌水分を最大容水量の40%に調整し、¹⁴C-クロルメコートを6.46 mg ai/kg 乾土（1,500 g ai/ha 相当）となるように混和し、20±2℃、暗条件下で最長120日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における放射能分布及び分解物は表15に、クロルメコートの推定半減期は表16に示されている。

いずれの土壌においても、クロルメコートは経時的に分解され、処理直後の99.9%TAR～101%TARから処理120日後には0.9%TAR～12.2%TARに減少した。4種類の未同定分解物が認められ、処理14及び27日後に最大2.5%TARであった。

処理120日後の抽出残渣中放射能は、フミン酸及びフミン質画分に14.1%TAR～23.9%TAR、フルボ酸画分に3.4%TAR～8.9%TAR分布していた。

CO₂は経時的に増加し、処理120日後に50.4%TAR～81.3%TAR生成し、有機揮発性物質はいずれの土壌及び採取時期においても、0.1%TAR未満であった。

クロルメコートの好氣的土壌中における推定半減期は、10.2～36.5日と算出された。（参照4）

表 15 各土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌 ^a	処理後日数(日)	0	5 時間	14	27	120
砂壤土	抽出性放射能	99.9	71.5	49.4	13.5	2.7
	クロルメコート	99.9	71.5	43.5	7.1	0.9
	未同定分解物 1	ND	ND	2.0	2.1	0.5
	未同定分解物 2	ND	ND	1.3	1.7	0.4
	未同定分解物 3	ND	ND	2.5	2.5	0.4
	未同定分解物 4	ND	ND	ND	ND	0.5
	有機揮発性物質		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	CO ₂		<0.1	40.7	60.4	81.3
	抽出残渣	0.4	26.1	21.0	29.3	18.8
	埴壤土	抽出性放射能	100	67.7	46.2	22.6
クロルメコート		100	67.7	43.7	19.5	4.4
未同定分解物 1		ND	ND	0.7	1.0	0.7
未同定分解物 2		ND	ND	1.0	1.0	0.6
未同定分解物 3		ND	ND	0.8	1.1	0.7
未同定分解物 4		ND	ND	ND	ND	0.5
有機揮発性物質			<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
CO ₂			<0.1	14.4	26.3	52.6
抽出残渣		0.4	31.6	39.5	47.2	35.1
壤質砂土		抽出性放射能	101	89.8	85.7	57.0
	クロルメコート	101	89.8	84.7	53.0	12.2
	未同定分解物 1	ND	ND	0.6	2.0	1.6
	未同定分解物 2	ND	ND	ND	ND	0.3
	未同定分解物 3	ND	ND	0.5	1.9	1.7
	未同定分解物 4	ND	ND	ND	ND	0.8
	有機揮発性物質		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	CO ₂		<0.1	7.8	22.3	50.4
	抽出残渣	0.4	7.7	6.9	17.2	25.7

/: 分析せず ND: 検出せず又は定量限界未滿

^a: 土性は USDA 分類に基づく。

表 16 クロルメコートの推定半減期 (日)

供試土壌	推定半減期
砂壤土	11.1
埴壤土	10.2
壤質砂土	36.5

クロルメコートは好氣的土壌で速やかに分解し、最終的には二酸化炭素まで無機化されるか、土壌に吸着されると考えられた。

(3) 土壌吸着試験

4種類の土壌〔砂質埴壌土（愛知）、軽埴土（高知）、壤質砂土（宮崎）及び埴壌土（北海道）〕を用いて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 17 に示されている。（参照 4）

表 17 各土壌における吸着係数

供試土壌	K_{adsF}	K_{adsFoc}
砂質埴壌土	4.76	626
軽埴土	4.95	430
壤質砂土	1.89	126
埴壌土	2.05	80

K_{adsF} : Freundlich の吸着係数

K_{adsFoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、 ^{14}C -クロルメコートを 2.5 mg/L となるように添加した後、 $50 \pm 0.1^\circ C$ の暗所で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においても分解はほとんどみられず、分解率は 3% 未満であった。クロルメコートは緩衝液中で安定であり、クロルメコートの $25^\circ C$ での推定半減期は 1 年以上と算出された。（参照 4）

(2) 水中光分解試験

滅菌蒸留水（pH 6.77）及び滅菌自然水〔河川水（茨城）、pH 7.40〕に ^{14}C -クロルメコートを 10 mg/L となるように添加した後、 $25 \pm 1^\circ C$ でキセノンアークランプ（光強度：167 W/m²、波長：290 nm 以下 800 nm 以上をフィルターでカット）を最長 16 日間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

蒸留水及び自然水中とも、クロルメコートは安定で、処理 16 日後に光照射区で 96.1% TAR 及び 95.4% TAR、暗所対照区で 96.9% TAR 及び 94.4% TAR 認められた。

クロルメコートの推定半減期は、本試験条件下及び東京春期自然光換算とも 1 年以上と算出された。（参照 4）

5. 土壌残留試験

火山灰土・砂壤土及び沖積土・埴壌土（いずれも北海道）を用いて、クロルメコ

ートを分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及びほ場）が実施された。
結果は表 18 に示されている。（参照 4）

表 18 土壤残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壤	推定半減期(日)
			クロルメコート
容器内試験 (畑地状態)	0.736 mg ai/kg	火山灰土・砂壤土	約 15
		沖積土・埴壤土	約 16
ほ場試験 (畑地)	2,760 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	17～18
		沖積土・埴壤土	約 16

^a : 46%液剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

小麦を用いて、クロルメコート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。

クロルメコートの最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫された小麦（玄麦）の 7.0 mg/kg であった。（参照 4）

(2) 畜産物残留試験

① 泌乳牛

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）にクロルメコートを 0、0.4、1.3 及び 4 mg/kg 体重/日（0、12、36 及び 120 mg/kg 飼料相当）の用量で 28 日間経口投与して、乳汁を毎日採取し、最終投与後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、クロルメコート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 に示されている。

クロルメコートの最大残留値は、乳汁では 120 mg/kg 飼料投与群の 0.34 µg/g、組織では 120 mg/kg 飼料投与群の腎臓における 0.76 µg/g であった。（参照 9）

② 産卵鶏

産卵鶏（ローマンブラウン種、一群雌 4 羽）にクロルメコートを 0、6、18 及び 60 mg/kg 飼料相当の用量で 28 日間経口投与して、卵を毎日採取し、最終投与後にと殺し、肝臓、脂肪及び筋肉を採取して、クロルメコート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 5 に示されている。

クロルメコートの最大残留値は、卵では 60 mg/kg 飼料投与群の 0.11 µg/g、

組織では 60 mg/kg 飼料投与群の肝臓における 0.33 µg/g であった。(参照 9)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 4、7)

表 19 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 9	0、3.2、4.9、7.4 (静脈内) ^a	3.2	4.9	散瞳、流涎及び呼吸数減少 7.4 mg/kg 体重で死亡例 (2 例)
	運動協調性 (回転棒法)	ddY マウス	雄 10	0、3.2、4.9、7.4 (静脈内) ^a	7.4	—	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、心拍数、心電図、血流量 (麻酔下)	雑種イヌ	雌雄合計 4	0、0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 (静脈内) ^a	0.001	0.003	呼吸停止後人工呼吸、心拍数増加及び減少、呼吸数増加、QRS 時間延長、血圧低下並びに血流異常
自律神経系	瞬膜収縮 血圧、心拍数	雑種ネコ	雌雄合計 4～5	0.1、0.3、1、3 (静脈内) ^a	0.3	1	心拍数減少 3 mg/kg 体重で死亡例 (全例)
消化器系	腸管輸送能	ddY マウス	雄 7～10	0、3.2、4.9、7.4 (静脈内) ^a	4.9	7.4	腸管輸送能抑制傾向 7.4 mg/kg 体重で死亡例 (3 例)
骨格筋	腓骨神経-前脛骨筋標本 (麻酔下)	日本白色種ウサギ	雄 4	0、0.1、0.3、1、3 (静脈内) ^a	0.3	1	筋収縮抑制
血液系	血液凝固作用	Wistar ラット	雄	1×10 ⁻³ 、3×10 ⁻³ g/mL (in vitro)	3×10 ⁻³ g/mL	—	影響なし

—：最小作用量は設定されなかった。

a：溶媒として、生理食塩液が用いられた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロルメコート（原体又は原液）のラット、マウス等を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。（参照 4、7、10、12）

表 20 急性毒性試験概要

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 雌雄各 5 匹 ¹⁾	487	560	投与量：300、600、1,200、2,400 mg/kg 体重 雌雄： 600 mg/kg 体重以上：苦悶、振戦(投与 1～2 日後) 300 mg/kg 体重以上：流涎、活動低下、利尿、立毛、鼻周囲の血液付着、紅涙(投与 1～2 日後) 雌雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	590	450	投与量：200、300、450、675、1,012.5 mg/kg 体重 雌雄：腹臥位、眼出血及び全身性痙攣(発現用量不明、投与 1～24 時間後) 雄：450 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：300 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	966	807	投与量：383、464、562、681、825、1,000、1,210、1,470、1,780 mg/kg 体重 雌雄： 825 mg/kg 体重以上：虚脱、攣縮、緊張間代痙攣、呼吸困難及び眼からの血液性分泌物(発現開始時不明～投与 1 日後) 681 mg/kg 体重以上：流涎、脱水症状、振戦及び全身状態悪化(発現開始時不明～投与 1 日後) 464 mg/kg 体重以上：軽度の下痢、感情鈍麻並びに眼及び鼻からの水様分泌物(発現開始時不明～投与 1 日後) 雌雄：681 mg/kg 体重以上で死亡例
	ラット (系統不明) 雄 5 匹 ^a	670		投与量：313、625、1,250、2,500 mg/kg 体重 (症状不明) 625 mg/kg 体重以上で死亡例
	DDY マウス	524	564	投与量：200、300、450、675、1,012.5 mg/kg

	雌雄各 10 匹 ^a			体重 雌雄：腹臥位及び全身性痙攣(発現用量不明、投与 30 分～24 時間後) 雌雄：300 mg/kg 体重以上で死亡例
	マウス (系統不明) 雄 5 匹 ^a	1,020		投与量：313、625、1,250、2,500 mg/kg 体重 (症状不明) 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	ウサギ (系統不明) 雄 5 匹 ^a	81		投与量：31.3、62.5、125、250 mg/kg 体重 (症状不明) 31.3 mg/kg 体重以上で死亡例
	イヌ (系統不明) 雌雄合計 2～4 匹 ^a	36.9		投与量：12.5、25、50、100 mg/kg 体重 (症状不明) 雌雄：25 mg/kg 体重以上で死亡例
	ネコ (系統不明) 雌雄合計 2 匹 ^a	50		投与量：25、50、100、200 mg/kg 体重 (症状不明) 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
	モルモット (系統不明) 雄 5 匹 ^a	620		投与量：250、500、1,000 mg/kg 体重 (症状不明) 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ハムスター (系統不明) 雄 5 匹 ^a	1,070		投与量：500、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重 (症状不明) 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ニワトリ (ヒナ) (系統不明) 雌 5 匹 ^a		920	投与量：250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (症状不明) 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 ¹⁾	964	1,620	鼻汁、流涎、活動低下、運動失調及び食欲不振 雄：625 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：312.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	ウサギ (系統不明) 雄 5 匹 ^a	440		塗布部位皮膚に影響なし 全身状態について詳細不明 313 mg/kg 体重以上で死亡例、1,250 mg/kg 体重の死亡例で死亡前にコリン作動性刺激反応
皮下	SD ラット	113	118	腹臥位、眼出血及び全身性痙攣

	雌雄各 10 匹 ^a			雄：127.5 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：85.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	DDY マウス 雌雄各 10 匹 ^a	88.2	91.9	腹臥位及び全身性痙攣 雌雄：75 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	74.5	53.0	腹臥位、眼出血及び全身性痙攣 雄：61.5 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：43.9 mg/kg 体重以上で死亡例
	DDY マウス 雌雄各 10 匹 ^a	61.2	68.5	全身性痙攣 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^{1)b}	LC ₅₀ (mg/L)		活動低下
		>4.57		雌雄：死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^c	>5.16		眼及び鼻からの淡赤色分泌物、不規則呼吸、よ ろめき、振戦、粗毛及び痙攣 雌雄：5.16 mg/L で死亡例(雄 1 例、雌 2 例)

/: 該当なし

a: 溶媒として水が用いられた。

b: 4 時間全身暴露

c: 4 時間頭部及び鼻部に暴露

1): 原液を使用

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原液: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重、溶媒: 蒸留水) 投与による急性神経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 21 に示されている。

神経病理学的検査においては、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、300 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動の低下、呼吸困難等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。

(参照 4)

(ニコチン性アセチルコリン受容体のアゴニストとしての作用は[14. (1) 及び (2)] 参照。)

表 21 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
300 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、筋攣縮、腹横臥位、円背位、歩行異常、呼吸困難、被毛の汚れ、立毛、振戦及び立ち上がり減少(投与 2 時間以降)、はいずり行動、流涎及び眼球突出(各 1 例、投与日) ・総運動距離、立ち上がり回数及び中央時間減少(投与日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、腹横臥位、円背位、歩行異常、呼吸困難、立毛、振戦及び立ち上がり減少(投与 2 時間以降)、筋攣縮及び被毛の汚れ(投与 1 日以降)、皮膚冷感(投与日) ・体温低下(投与日) ・総運動距離、立ち上がり回数及び中央時間減少(投与日)
100 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロルメコート（原液）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して極めて弱い刺激性が認められた。

クロルメコート（原体）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 4、7、10、12）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌 [試験①（原液：0、270、404、539、674 及び 809 ppm）、試験②（原液：0、1,000 及び 1,200 ppm）、平均検体摂取量は表 22 参照] 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		試験①					試験②	
		270 ppm	404 ppm	539 ppm	674 ppm	809 ppm	1,000 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	9	13	17	26	30	33	42

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、脳及び赤血球の ChE 活性が測定されたが、検体投与の影響は認められなかった。

本試験は一群雌雄各 2 匹で実施された試験であることから、無毒性量は設定できなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは本試験から把握可能と考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価資料とした。（参照 4、10）

表 23 28 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
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢脱力(投与 2 週) ・高足歩行(投与 1 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・感情鈍麻、体温低下、横腹臥位(投与 1 週) ・高足歩行並びに後肢脱力及び麻痺(投与 1~2 週) ・流涙(投与 2 週以降)
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢(投与 1 週以降) ・歩行異常(投与 1 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・下痢(投与 1 週)^a
809 ppm		
674 ppm		
539 ppm		
404 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 3 日以降)^b 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 (投与 3 日以降)^b
270 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,200 ppm 投与群では投与 1 週以降

^b : 539 ppm 以上投与群では投与 1 日以降

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、ただし 24,300 ppm 投与群：雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、300、900、2,700、8,100 及び 24,300 ppm、平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 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		300 ppm	900 ppm	2,700 ppm	8,100 ppm	24,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.6	61.3	189	586	607
	雌	24.4	72.9	220	623	577

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、2,700 ppm 以上投与群の雄及び 8,100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 900 ppm (61.3 mg/kg 体重/日)、雌で 2,700 ppm (220 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 4、12)

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
24,300 ppm	・死亡(13 例、投与 6 日以降)、切迫と殺(7 例、投与 8 日)	・死亡(14 例、投与 5 日以降)、切迫と殺(6 例、投与 8 日)
8,100 ppm 以上	・脱毛(投与 4 日～3 週)、腹部着床を伴う歩行異常、振戦(投与 9～11 週)	・脱毛(投与 4 日～5 週、8～11 週)、腹部着床を伴う歩行異常、振戦(投与 9～11 週) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ^b
2,700 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 9 週以降) ^a 及び摂餌量減少(投与 10 週以降) ^b	2,700 ppm 以下 毒性所見なし
900 ppm 以下	毒性所見なし	

^a : 8,100 ppm 投与群では投与 1 週以降、24,300 ppm 投与群では投与 1 週

^b : 8,100 ppm 以上投与群では投与 1 週以降

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<参考資料⁵>

Nelson 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,800 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。脳及び赤血球の ChE 活性測定のため、雌雄各 4 匹を用いた 21 日間混餌（原体：2,000 ppm）投与による試験群が設定された。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められた。脳及び赤血球の ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。（参照 4、7）

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原液：0、472、1,408 及び 4,212 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		472 ppm	1,408 ppm	4,212 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	120	370	1,070
	雌	150	470	1,400

本試験において、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ため、無毒性量は雌雄とも本試験における最高用量 4,212 ppm（雄：1,070 mg/kg 体重/日、雌：1,400 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、10）

⁵ 血液生化学的検査項目及び臓器重量測定の対象臓器が農薬テストガイドラインに則していないことから、参考資料とした。

(5) 106 日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料⁶>

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、60 及び 180 ppm) 投与による 106 日間亜急性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検体投与の影響は認められなかった。(参照 4、7)

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原液 : 0、400、1,200 及び 3,600/4,200 ppm⁷、平均検体摂取量は表 27 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 27 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		400 ppm	1,200 ppm	3,600/4,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.4	82.5	261
	雌	31.1	90.0	299

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

3,600/4,200 ppm 投与群の雌雄において、総合運動距離に有意な減少が認められたが、雄では試験開始前においても有意な減少が認められていること、雌では投与 2 及び 13 週に認められた一時的な変化であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

神経病理組織学的検査においては、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,600/4,200 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 1,200 ppm (雄 : 82.5 mg/kg 体重/日、雌 : 90.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 28 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
3,600/4,200 ppm	・ 運動失調、歩行異常、腹臥位、円背位及び被毛の汚れ(投与 12 ~13 週)、眼球突出(投与 1~2 週) ・ 体重増加抑制(投与 5~15 日、22 ~36 日)	・ 運動失調、歩行異常、腹臥位、円背位、筋肉の痙攣及び被毛の汚れ(投与 12~13 週)、眼球突出(投与 1~3、6~13 週) ・ 体重増加抑制(投与 26~91 日)
1,200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

⁶ 動物数が少なく、投与量も低いことから、参考資料とした。

⁷ 3,600 ppm 投与群において、体重変化が予測より小さかったことから、投与 50 日から投与量が 4,200 ppm に変更された。

(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各 10 匹)を用いた経皮(原体:0、20、50 及び 150 mg/kg 体重/日、5 日間/週)投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与群において、投与開始から 2 週間、投与部位に限局して紅斑が認められたが、対照群における閉塞部位に認められた紅斑と同程度であった。

本試験において、一般状態、体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学的検査、臓器重量並びに病理組織学的検査に検体投与による影響は認められなかった。

(参照 7、10)

(8) 14日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) <参考資料⁸>

白色ウサギ(系統不明、一群雄 5~6 匹)を用いた経皮(原体:50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、5 日間/週)投与による 14 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群の 2 例は投与 1 時間以内に死亡した。生存動物では流涎、筋細動及び ChE 活性阻害徴候が認められた。いずれの投与群においても皮膚刺激性は認められなかった。(参照 4)

1.1. 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 5 匹)を用いた混餌(原液:0、150、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1 年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	5	10	32

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄で流涎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (5 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 4、7、10、12)

⁸ 投与期間が農薬テストガイドラインに則していないことから、参考資料とした。

表 30 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
1,000 ppm	・死亡(1例、投与42日)[下痢、嘔吐、流涎、消瘦、無挙動、歩行異常、横臥位、痙攣]	・死亡(1例、投与20日)[下痢、流涎、よろめき歩行] ・下痢(投与1～2週)
300 ppm 以上	・下痢(投与1～2週) ^a 及び流涎(投与1～53週)	・流涎(投与1～35週) ^b
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：死亡例において認められた毒性所見

^a：1,000 ppm 投与群では投与1～6週

^b：1,000 ppm 投与群では投与1～53週

(2) 18か月間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（原液：0、281、937及び2,811 ppm、平均検体摂取量は表31参照）投与による18か月間慢性毒性試験が実施された。

表 31 18か月間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		281 ppm	937 ppm	2,811 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	43	136
	雌	17	56	172

各投与群で認められた毒性所見は表32に示されている。

本試験において、脳及び赤血球のChE活性が測定されたが、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,811 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937 ppm（雄：43 mg/kg 体重/日、雌：56 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照4、7）

表 32 18か月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,811 ppm	・体重増加抑制(投与1週以降)及び摂餌量減少(投与1～2週) [§]	・体重増加抑制(投与58週以降)
937 ppm 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、毒性影響と判断した。

(3) 110週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F1 マウス（主群：一群雌雄各50匹、52週間衛星群：一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原液：0、150、600及び2,400 ppm、平均検体摂取量は表33参照）投与による110週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 33 110 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	600 ppm	2,400 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	雄	21	84	336
		雌	23	91	390
	衛星群	雄	23	89	355
		雌	28	109	445

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、雄では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ず、2,400 ppm 投与群の雌で卵巣の萎縮性変化が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 2,400 ppm (336 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (91 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 4、7、10、12)

(4) 2 年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原液：0、281、937 及び 2,811 ppm、平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 34 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		281 ppm	937 ppm	2,811 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	42	125
	雌	16	55	173

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、脳及び赤血球の ChE 活性が測定されたが、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,811 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び統計学的有意差はないが摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 937 ppm（雄：42 mg/kg 体重/日、雌：55 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 4、7、10、12)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar (Chbb:THOM) ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原液：0、300、900 及び 2,700 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			300 ppm	900 ppm	2,700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	28.9	86.4	255
		雌	30.8	93.4	279
	F ₁ 世代	雄	28.8	87.3	286
		雌	31.7	95.8	314

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 2,700 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物では 2,700 ppm 投与群で体重増加抑制並びに身体的発達及び行動発達の遅延が認められたので、親動物及び児動物のいずれも無毒性量は雌雄ともに 900 ppm (P 雄 : 86.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 93.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 87.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 95.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、2,700 ppm 投与群で受胎率の低下及び産児数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 900 ppm (P 雄 : 86.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 93.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 87.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 95.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、10、12)

表 36 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	2,700 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週)及び摂餌量減少(投与 1~2 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦(哺育期間)及び過敏(妊娠期間) ・体重増加抑制(投与 1 週以降、妊娠期間及び哺育期間)及び摂餌量減少(投与 1 週及び哺育期間) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少
	900 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	2,700 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・産児数の減少 ・体重増加抑制(生後 4 日以降) ・耳介開展、外耳道開通、眼瞼開裂及び握り反射基準到達動物数減少 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(生後 7 日以降) ・耳介開展、外耳道開通及び眼瞼開裂基準到達動物数減少 	
	900 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⁹⁾＞

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 900 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 37 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	900 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	12.2	39.1	118
	F ₁ 世代	11.7	34.4	104
	F ₂ 世代	11.8	33.9	99.1
	F ₃ 世代	13.0	38.4	119

本試験において、親動物及び児動物ともいずれの投与群及び世代においても明らかな毒性所見は認められなかった。300 ppm 以上投与群の F₃ 児動物（9 週齢）で精巣に巨細胞が認められたが、F₁ 及び F₂ 世代では病理組織学的検査は実施されておらず、また同所見の背景データも存在しないことから、その毒性学的意義は不明であった。より高用量を用いたラット 2 世代繁殖試験 [12. (1)] では、いずれの世代でも雌雄生殖器に病理組織学的変化は認められなかった。（参照 4、7）

(3) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原液：0、30、90 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）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 38 に示されている。

本試験において、母動物では 90 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、体重増加抑制等が認められ、胎児では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ため、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 180 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 4、12）

⁹⁾ 検体純度、統計解析の実施状況等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

表 38 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
180 mg/kg 体重/日	・自発運動低下、振戦、運動失調、流涙、ラッセル音、喘鳴、有色流涙過多及び全身性攣縮(妊娠 6 日以降)	180 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
90 mg/kg 体重/日以上	・流涎(妊娠 7 日以降)及び有色鼻漏(妊娠 13 日以降) ・体重増加抑制(妊娠 6～9 及び 6～12 日) ^a 及び摂餌量減少(妊娠 7～8 日以降) ^b	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

^a : 180 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7～8 日以降

^b : 180 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～7 日以降

(4) 発生毒性試験（ラット）②<参考資料¹⁰>

SD ラット（投与群：一群雌 11～16 匹、対照群：雌 9 匹）の妊娠 1～21 日に混餌（原体：0、1,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量：0、50 及び 250 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかった。（参照 4、7）

(5) 発生毒性試験（マウス）①<参考資料¹¹>

NMRI マウス（投与群：一群雌 4～11 匹、対照群：雌 151 匹）の妊娠 14 及び 15 日若しくは妊娠 11～15 日に腹腔内（原体：0、30 mg/kg 体重/日）投与又は妊娠 11～15 日に強制経口（原体：200 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

胎児について、いずれの投与量及び投与方法によっても腹当たりの数、体重、外表及び骨格異常の発生率等に検体投与による影響は認められなかった。（参照 4、7）

(6) 発生毒性試験（マウス）②<参考資料¹²>

NMRI マウス（投与群：一群雌 5～15 匹、対照群：一群雌 7 匹）の妊娠 1～15 日に混餌（原体：0、1,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量：0、150 及び 1,500 mg/kg 体重/日）投与又は妊娠 11～15 日に混餌（原体：25,000 ppm、平均検体摂取量：3,750 mg/kg 体重/日）投与して、発生毒性試験が実施された。

¹⁰ 母動物毒性、背景データ等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹¹ 対照群の投与経路、溶媒、背景データ等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹² 統計解析の実施状況、背景データ等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

本試験において、母動物では 25,000 ppm 投与群及び 10,000 ppm 投与群で摂餌量減少が認められた。胎児では 25,000 ppm 投与群で口蓋裂、10,000 ppm 投与群で肋骨及び脊椎の奇形が認められた。（参照 4、7）

(7) 発生毒性試験（マウス）③<参考資料¹³>

NMRI マウス（一群雄 30 匹、雌 150 匹）に混餌（原体：0、1,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量：0、150 及び 750 mg/kg 体重/日、1 日おきに検体を含む飼料と含まない飼料を交互に与えた。）投与して、発生毒性試験が実施された。

試験①では、雌雄ともに検体を含む飼料を投与して、投与開始から 1、3、4 及び 10 週間後に交尾確認ができるまで最大 4 回交配を行い、試験②では雌のみに 5 週間検体投与して、又は雄のみに 4.5 週間検体投与して交配させた。妊娠動物は妊娠 19 日にと殺して検査を行った。

試験①及び②において、親動物雌雄及び胎児に検体投与による影響は認められなかった。（参照 4、7）

(8) 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（原液：0、5、20 及び 35 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

20 及び 35 mg/kg 体重/日投与群の母動物でそれぞれ 1（妊娠 17 日）及び 5 例（妊娠 7～14 日）の死亡が認められ、35 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 7～8 日及び 7～17 日）が認められた。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 35 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 4）

(9) 発生毒性試験（ウサギ）②

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原液：0、1.5、3、6 及び 12 mg/kg 体重/日）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 12 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（発生時期不明）が認められ、胎児では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ため、無毒性量は母動物で 6 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 12 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 7、12）

¹³ 統計解析の実施状況、背景データ等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

(10) 発生毒性試験 (ウサギ) ③<参考資料¹⁴>

ウサギ (ロシア種、野ウサギ又は白色ウイーン種、合計雌 7 匹) の妊娠 1~28 日に混餌 (原体 : 1,000 ppm) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかった。(参照 4)

(11) 発生毒性試験 (ハムスター) <参考資料¹⁵>

ゴールデンハムスター (投与群 : 一群雌 8 匹、対照群 : 雌 15 匹) の妊娠 8 日に強制経口 (原体 : 0、25、50、100、200、300 及び 400 mg/kg 体重、溶媒 : 水) 投与、又は妊娠 7~9 日の 3 日間強制経口 (原体 : 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 400 mg/kg 体重投与群の 5 例で死亡が認められ、200 mg/kg 体重以上投与群で流産、自発運動低下等が認められた。胎児では 200 mg/kg 体重以上投与群で低体重及び体長の減少が、200 mg/kg 体重以上投与群及び 3 日間 100 mg/kg 体重/日投与群で無眼球、小眼球、口唇裂、多指等の外表異常が認められた。(参照 4、7)

1.3. 遺伝毒性試験

クロルメコート (原体又は原液) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) 及びチャイニーズハムスター肺由来細胞 (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細胞 (CHL) 及びヒト末梢血リンパ球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 vitro* UDS 試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であったことから、クロルメコートに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 4、7、12)

¹⁴ 対照群の設定がなく、検査項目等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹⁵ 背景データ、外表、内臓及び骨格検査結果等の詳細が不明であることから、参考資料とした。

表 39 遺伝毒性試験概要（原体又は原液）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果		
DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	500～10,000 µg/ディスク (-S9)	陰性		
復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性		
復帰突然 変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	100～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性		
<i>in vitro</i>	遺伝子突然 変異試験 ^a	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	500～5,000 µg/mL (+/-S9、5 時間処理、7 日間 培養)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスタ ー肺由来線維芽細胞 (V79)	333～5,000 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、7 日間 培養)	陰性	
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスタ ー肺由来線維芽細胞 (CHL)	①400～1,600 µg/mL (-S9、24 及び 48 時間処理 後標本作製) ②400～1,600 µg/mL (+/-S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製)	陰性	
	染色体 異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1,000～5,000 µg/mL (+/-S9、2 時間処理、20～21 時間培養後標本作製)	陰性	
	UDS 試験 ^a	SD 雄ラット(肝初代培 養細胞)	2.5～7.5 µL/mL (18 時間処理)	陰性	
	<i>in vivo</i>	染色体 異常試験 ^a	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250 及び 500 mg/kg 体重 (単回経口投与後 12、24 及 び 48 時間後に骨髄採取)	陰性
		小核試験	NMRI KFM マウス (一群雌雄各 5 匹)	8.1、40.5 及び 202.5 mg/kg 体重 (2 日間強制経口投与、最終 投与 24 時間後に骨髄採取)	陰性
優性致死 試験		NMRI マウス (一群雄 40 匹)	261 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

^a : 原液を使用

14. その他の試験

(1) *In vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験

ウシ大脳皮質並びにSDラット雄の心臓及び顎下腺から膜画分を調製し、ムスカリン受容体結合物質の[*N*-methyl-³H]-*N*-methylscopolamine とクロルメコート（原体）との拮抗作用を利用して、ムスカリン受容体 M1~M3 との *in vitro* における親和性が検討された。

[*N*-methyl-³H]-*N*-methylscopolamine に対する阻害定数は表 40 に示されている。

クロルメコートは、ムスカリン受容体に対する結合は認められるものの、その親和性は極めて低く、また各サブタイプに対する選択性は無いものと考えられた。（参照 4、7、10）

表 40 [*N*-methyl-³H]-*N*-methylscopolamine に対する阻害定数 (K_i 値) (μM)

受容体	組織	クロルメコート	陽性対照			
			ピレンゼピン	メトクトラミン	4-DAMP	アトロピン
M1/2	ウシ大脳皮質	220	7.4×10 ⁻³	76.8×10 ⁻³	1.09×10 ⁻³	0.34×10 ⁻³
M2	ラット心臓	300	372×10 ⁻³	61.5×10 ⁻³	5.62×10 ⁻³	1.40×10 ⁻³
M3	ラット顎下腺	380	115×10 ⁻³	409×10 ⁻³	2.02×10 ⁻³	1.31×10 ⁻³

(2) *In vitro*におけるニコチン受容体に対する影響試験

NMRI マウスの後肢から摘出した骨格筋をコラゲナーゼ処理し分離・培養した骨格筋細胞を用いて、電気生理学的解析によるクロルメコート（原体）のニコチン受容体に対する影響試験が実施された。

Cell-attached patch 測定において、検体は濃度依存的なパルスの増加を示し、検体により誘起されるニコチンチャンネルの開放頻度は、1 秒当たり 65.7±12 (1,000 μM 検体処理)、13.2±5 (100 μM 検体処理) 及び 0.8±0.3 (10 μM 検体処理) であった。Outside-out patch 測定では、1,000 μM 検体処理後にアセチルコリン (10 μM) と同様なパルスの発生が認められた。

クロルメコートは、骨格筋のニコチン受容体に対してパーシャルアゴニスト作用を有すると考えられた。（参照 4、7、10）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロルメコート」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したクロルメコートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたクロルメコートの吸収率は、投与後 24 時間で少なくとも 81.6%と算出された。排泄は速やかで、投与後 24 時間における尿及び糞中排泄率はそれぞれ 75.9% TAR ~93.9% TAR 及び 0.6% TAR ~5.2% TAR であり、主に尿中に排泄された。残留放射能は主に腎臓、肝臓、胃腸管及び心臓で認められたが消失は速やかであった。尿、糞及び胆汁中の主要成分はいずれも未変化のクロルメコートで、ほかに代謝物 B が認められた。

^{14}C で標識したクロルメコートの植物体内運命試験の結果、主な成分として未変化のクロルメコートが認められ、代謝物として C が最大 4.7% TRR 認められた。

クロルメコートを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、クロルメコートの最大残留値は、小麦（玄麦）の 7.0 mg/kg であった。

クロルメコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、クロルメコートの最大残留値は、泌乳牛では腎臓の 0.76 $\mu\text{g/g}$ 、産卵鶏では肝臓の 0.33 $\mu\text{g/g}$ であった。

各種毒性試験結果から、クロルメコート投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び神経系（振戦、流涎等）に認められた。発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、受胎率の低下及び産児数の減少が認められた。

植物体内運命試験の結果、可食部又は家畜用の飼料として利用される部位において代謝物 C が認められたが 10% TRR 未満であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をクロルメコート（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 41 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 42 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験①の 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 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、クロルメコート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のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 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 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験①
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 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)	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 (1997 年、1999 年) >

ADI	0.05 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)	4.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.05 mg/kg 体重
(ARfD 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)	4.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA (2008年)、EU (2015年)>

ADI	0.04 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)	4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.09 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	28日間
(投与方法)	経口
(無毒性量)	9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国 (2016年)>

cRfD	0.05 mg/kg 体重/日
(cRfD 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)	5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.9 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	90 mg/kg 体重/日

(不確実係数) 100

<カナダ (2009年) >

cRfD 0.05 mg/kg 体重/日
(cRfD 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) 5 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

aRfD 0.9 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料) 発生毒性試験
(動物種) ラット
(期間) 妊娠 6~15 日
(投与方法) 強制経口
(無毒性量) 90 mg/kg 体重/日
(不確実係数) 100

(参照 6~13)

表 41 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⁾				参考 (農薬抄録)
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会	
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、300、900、2,700、 8,100、24,300 ppm			雄：61.3 雌：72.9 雌雄：体重増加抑 制	雄：61.3 雌：220 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少	雄：61.3 雌：220 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少
		雄：0、20.6、61.3、 189、586、607 雌：0、24.4、72.9、 220、623、577			雌雄：体重増加抑 制	雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少	雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、400、1,200、 3,600/4,200 ppm				雄：82.5 雌：90.0 雌雄：体重増加抑 制等	雄：82.5 雌：90.0 雌雄：体重増加抑 制
		雄：0、27.4、82.5、 261 雌：0、31.1、90.0、 299				雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：体重増加抑 制
18 か月間 慢性毒性 試験	0、281、937、2,811 ppm	43			雄：43 雌：56 雌雄：体重増加抑 制	雄：43 雌：56 雌雄：体重増加抑 制	
	雄：0、13、43、136 雌：0、17、56、172	体重増加抑制			雄：43 雌：56 雌雄：体重増加抑 制	雄：43 雌：56 雌雄：体重増加抑 制	
2 年間 発がん性 試験	0、281、937、2,811 ppm	42	14	雄：43 雌：55 雌雄：体重増加抑 制	雄：42 雌：55 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少	雄：42 雌：55 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少	
	雄：0、13、42、125 雌：0、16、55、173	体重増加抑制	体重増加抑制	雌雄：体重増加抑 制 (発がん性は認め られない)	雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少 (発がん性は認め られない)	雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少 (発がん性は認め 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	EU	米国	食品安全委員会
		0、300、900、2,700 ppm	JMPR 繁殖能：69 繁殖能：受胎率低 下及び産児数減少	EU 繁殖能：74 繁殖能：受胎率低 下及び産児数減少	米国 親動物： 雄：86 雌：93 児動物： 雄：86 雌：93 繁殖能： 雄：86 雌：93 親動物：体重増加 抑制等 児動物：体重増加 抑制等 繁殖能：受胎率低 下	食品安全委員会 親動物及び児動物 物： P 雄：86.4 P 雌：93.4 F ₁ 雄：87.3 F ₁ 雌：95.8 繁殖能： P 雄：86.4 P 雌：93.4 F ₁ 雄：87.3 F ₁ 雌：95.8 親動物： 雌雄：体重増加抑 制及び摂餌量減少 雌：振戦、過敏症 児動物：出産児数 減少及び成長阻害 繁殖能：受胎率及 び受胎率低下
	2 世代 繁殖試験	P 雄：0、28.9、86.4、 255 P 雌：0、30.8、93.4、 279 F ₁ 雄：0、28.8、87.3、 286 F ₁ 雌：0、31.7、95.8、 314				
	発生毒性 試験①	0、30、90、180	母動物：30 胎児：180 母動物：体重増加 抑制等 胎児：毒性所見な し	母動物：30 胎児：180 母動物：流涎、体 重増加抑制等 胎児：毒性所見な し	母動物：30 胎児：180 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 等 胎児：毒性所見な し	参考 (農薬抄録) 親動物及び児動物 P 雄：90.7 P 雌：30.1 F ₁ 雄：90.7 F ₁ 雌：90.7 繁殖能：90.7

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	EU	米国	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
						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、472、1,408、 4,212 ppm 雄：0、120、370、 1,070 雌：0、150、470、 1,400		1,070 毒性所見なし		雄：1,070 雌：1,400 雌雄：毒性所見なし
	110週間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、150、600、2,400 ppm 雄：0、21、84、336 雌：0、23、91、390	21 卵巣の萎縮性変化 及び子宮内膜過形成	336 毒性所見なし	雌雄：22 雌雄：体重増加抑制	雄：336~355 雌：23~28 雄：毒性所見なし 雌：卵巣の萎縮性 変化及び子宮内膜 過形成
ウサギ	発生毒性 試験①	0、5、20、35		(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	母動物：5 胎児：35 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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				参考 (農薬抄録)
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会	
イヌ	発生毒性試験②	0、1.5、3、6、12	母動物：6 胎児：12	母動物：12 胎児：12	母動物：12 胎児：12	母動物：6 胎児：12	(催奇形性は認められない)
			母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし	(催奇形性は認められない)	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)
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、150、300、1,000 ppm 雌雄：0、5、10、32	4.7	4	5	雌雄：5	雌雄：5
			下痢、嘔吐及び流涎	下痢及び流涎	下痢、嘔吐及び流涎等	雌雄：流涎等	雌雄：下痢、嘔吐及び流涎
イヌ	ADI 設定根拠試験	ADI	NOAEL：4.7 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：5 UF：100 cRfD：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	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 UF：不確実係数 SF：安全係数

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 -：無毒性量は設定できない /：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 42 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	0、300、600、1,200、 2,400	雌雄：－ 雌雄：流涎、活動低下等
		0、383、464、562、681、 825、1,000、1,210、 1,470、1,780	雌雄：383 雌雄：軽度の下痢、感情鈍麻等
	急性神経毒性 試験	0、30、100、300	雌雄：100 雌雄：自発運動低下、呼吸困難等
	発生毒性試験①	0、30、90、180	母動物：90 母動物：体重増加抑制、自発運動の低下、振 戦、運動失調等
イヌ	1年間慢性毒性 試験	0、5、10、32	雌雄：5 雄：下痢及び流涎 雌：流涎
ARfD			NOAEL：5 SF：100 ARfD：0.05
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

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/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	塩化コリン	2-ヒドロキシエチルトリメチルアンモニウムクロリド
C	ベタイン	トリメチルグリシン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
4-DAMP	4-diphenylacetoxy- <i>N</i> -methylpiperidine methiodide
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<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)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロルメコート			
					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(春播) (露地) (脱穀した種子) 昭和 57 年度	1	1) 920 ^L 2) 2,760 ^{L*}	1 ¹⁾	43	0.69	0.66	0.69	0.64
			1 ²⁾	43	1.57	1.52	1.53	1.52
	1		1 ¹⁾	62	0.52	0.52	0.49	0.48
			1 ²⁾	62	0.82	0.82	0.77	0.75
小麦(秋播) (露地) (脱穀した種子) 昭和 59 年度	1	2,300 ^L	1	55	1.46	1.44	/	
			1	66	0.91	0.90		
			1	76	0.57	0.56		
小麦 (露地) (脱穀した種子) 平成 22 年度	1	2,300 ^L	1	46	3.5	3.5	3.6	3.5
			1	61	0.2	0.2	0.2	0.2
			1	74	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1		1	39	4.3	4.2	3.8	3.7
			1	56	0.3	0.3	0.3	0.3
			1	70	0.4	0.4	0.4	0.4
小麦 (露地) (玄麦) 平成 25 年度	1	1,320 ^L 2,300 ^L	2	30	1.7	1.7	/	
			2	45	0.5	0.5		
			2	56	0.2	0.2		
	1		2	30	5.9	5.8		
			2	44	1.5	1.5		
			2	60	0.4	0.4		
小麦 (露地) (玄麦) 平成 26 年度	1	1,320 ^L 2,300 ^L	2	29	5.9	5.8	/	
			2	44	4.3	4.3		
			2	59	0.7	0.7		
	1		2	30	7.0	6.9		
			2	45	2.8	2.7		
			2	60	0.3	0.3		
	1		2	29	4.9	4.9		
			2	42	4.9	4.8		
			2	56	1.0	1.0		
小麦 (露地) (玄麦) 平成 27 年度	1	1,320 ^L 2,300 ^L	2	29	2.6	2.6	/	
			2	45	0.2	0.2		
			2	60	<0.1	<0.1		

注) ・L: 液剤

・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

・農薬の使用量が登録又は申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に*を付した。

<別紙 4：畜産物残留試験成績（泌乳牛）>

試料	試料採取日	残留値(μg/g)		
		12 mg/kg 飼料 (0.4 mg/kg 体重/日)	36 mg/kg 飼料 (1.3 mg/kg 体重/日)	120 mg/kg 飼料 (4 mg/kg 体重/日)
乳汁	0-1	<0.01	<0.01	<0.01
	1-2	0.01	0.04	0.11
	3-4	0.03	0.07	0.34
	5-6	0.04	0.11	0.25
	7-8	0.01	0.09	0.23
	10-11	0.04	0.16	0.20
	12-13	0.02	0.08	0.25
	14-15	0.05	0.19	0.22
	17-18	0.01	0.05	0.19
	20-21	0.03	0.08	0.24
	23-24	0.02	0.12	0.23
	25-26	0.04	0.11	0.20
筋肉	28日間投与後	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	28日間投与後	0.08	0.08	0.38
腎臓	28日間投与後	0.16	0.40	0.76
脂肪	28日間投与後	<0.05	<0.05	0.08
スキムミルク	1	0.03	0.03	0.06
	14	0.05	0.09	0.23
	28	0.02	0.14	0.12
クリーム	1	<0.01	0.01	0.09
	14	0.03	0.04	0.08
	28	0.02	0.05	0.06

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績 (産卵鶏) >

試料	試料採取日	残留値(μg/g)		
		6 mg/kg 飼料	18 mg/kg 飼料	60 mg/kg 飼料
卵	0-1	<0.05	<0.05	<0.05
	1-2	<0.05	<0.05	<0.05
	3-4	0.05	<0.05	0.06
	5-6	<0.05	<0.05	0.11
	7-8	<0.05	0.1	0.11
	10-11	<0.05	0.08	0.1
	12-13	<0.05	<0.05	0.07
	14-15	<0.05	0.06	0.11
	17-18	<0.05	<0.05	0.08
	20-21	<0.05	<0.05	0.05
	23-24	<0.05	<0.05	0.07
25-26	<0.05	<0.05	0.09	
筋肉	28日間投与後	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	28日間投与後	0.05	0.07	0.33
脂肪	28日間投与後	<0.05	<0.05	<0.05

<参照>

1. 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 19 号）
3. 農薬抄録 クロルメコート（植物成長調整剤）（平成 24 年 8 月 30 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、未公表
4. 農薬抄録 クロルメコート（植物成長調整剤）（平成 28 年 10 月 20 日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
5. 食品健康影響評価について（平成 29 年 5 月 24 日付け厚生労働省発食 0524 第 13 号）
6. JMPR①：“Chlormequat”, Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, Toxicological Evaluations, 1994, p.253-321.
7. JMPR②：“Chlormequat”, Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group, Toxicological Evaluations, 1997
8. JMPR③：“Chlormequat”, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Toxicological Report, 1999
9. JMPR④：“Chlormequat”, Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Group, Toxicological Evaluations, 2000, p.115-164.
10. EFSA：“Chlormequat”, Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance chlormequat (considered variant chlormequat chloride) (2008) 179, p.1-77
11. EU：“Chlormequat”, Review report for the active substance chlormequat finalized in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 23 January 2008 in view of the inclusion of chlormequat in Annex I of Directive 91/414/EEC, 2015, p.1-9
12. EPA：“Chlormequat Chloride”, Human Health Assessment Scoping Document in Support of Registration Review, 2016, p.1-17
13. HC：“Chlormequat Chloride”, Proposed Re-evaluation Decision, 2009, p.1-25