

- tive DNA damage in splenic toxicity of aniline. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:657–66. (アブストラクトのみ)
- 28) Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, et al. Oxidative DNA damage and its repair in rat spleen following subchronic exposure to aniline. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:247–53.
- 29) Wang J, Wang G, Ma H, et al. Enhanced expression of cyclins and cyclin-dependent kinases in aniline-induced cell proliferation in rat spleen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;250:213–20.
- 30) Price CJ, Tyl RW, Marks TA, Paschke LL, Ledoux TA and Reel JR. Teratologic and postnatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fischer 344 rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1985;77:465–78.
- 31) Matsumoto K, Matsumoto S, Fukuta K, et al. Cardiovascular malformations associated with maternal hypoxia due to methemoglobinemia in aniline hydrochloride-treated rats. *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41:118–23.
- 32) Matsumoto K, Seki N, Fukuta K, et al. Induction of cleft palate in aniline hydrochloride-treated rats: possible effect of maternal methemoglobinemic hypoxia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41:112–7.
- 33) Holm JB, Chalmey C, Modick H, et al. Aniline Is Rapidly Converted Into Paracetamol Impairing Male Reproductive Development. *Toxicol Sci* 2015;148:288–98.
- 34) Holm JB, Mazaud-Guittot S, Danneskiold-Samsøe NB, et al. Intrauterine Exposure to Paracetamol and Aniline Impairs Female Reproductive Development by Reducing Follicle Reserves and Fertility. *Toxicol Sci* 2016;150:178–89.

クロチアニジン
 $C_6H_8ClN_5O_2S$
[CAS No. 210880-92-5]
許容濃度 0.4 mg/m³
生殖毒性分類第3群

1. 物理化学的性質ならびに用途

クロチアニジンはネオニコチノイド系殺虫剤である。分子量：249.7，無色粉末，無臭，融点：176.8℃，蒸気圧： 1.3×10^{-10} Pa (25℃)，水溶解性：327 mg/l (20℃)，オクタノール／水分配係数：0.7 (25℃)，加水分解性半減期：1.5年 (25℃，緩衝液pH9)¹⁾。

2001年12月に非食用として，2002年4月に食用作物について農薬登録。特にチョウ目，カメムシ目，ハエ目，アザミウマ目などの害虫に効果があり，イネや大豆等の野菜栽培，芝に使用されるが，松くい虫防除や室内でのシロアリ駆除にも使用されている¹⁾。製品は粉剤，粒剤，水溶剤などが市販されており，広く散布に用いられる他，育苗箱処理，植穴処理，種子処理など，多様な処理方法が可能である。蒸気圧が低いため揮発性は低く，労働現場においてはビニールハウス等で散布を行う際の吸入が主な曝露であると考えられる。原体の国内生産量と輸入量は，それぞれ455.2 t，20.0 t (2018年)，162.9 t，48.5 t (2019年)，91.3 t，57.3 t (2020年)²⁾。

2. 吸収，分布，代謝，排泄および曝露状況

重水素標識したネオニコチノイド (アセタミプリド，クロチアニジン，ジノテフラン，イミダクロプリド) それぞれ5 μgの混合物を9人の健康成人に単回経口投与し，投与後連続4日間，24時間蓄尿試料を採取した。その後，12人の健康な成人を対象とした非重水素標識ネオニコチノイド2 μg投与試験を行い，実験モデルの検証を行った。24時間蓄尿は投与前日からのものと，投与後1日のものを実施した。また，スポット尿の採取を摂取から24時間毎に168時間後まで実施した。5 μg投与試験にて，クロチアニジンの排泄は1日目が最大で，その後排泄量は直線的に減少し，投与後96時間以内に摂取したうちの63.7%が未変化体で尿中に回収された。半減期は0.58日であった。2 μg投与試験にて，クロチアニジンの排泄量は1日目で最大となった³⁾。

8週齢の雄雌Wistarラットに，[ニトロイミノ-¹⁴C]-または[チアゾリル-2-¹⁴C]クロチアニジンを5 mg/kg (低用量) または250 mg/kg (高用量) で単回経口投与し，クロチアニジンの吸収，分布，排泄および代謝を調べた。経口投与した¹⁴Cは，投与後2時間以内に腎臓及び肝臓を中心に全組織・臓器に迅速かつ広範囲に分布したが，蓄積は認められず全組織・臓器から迅速かつほぼ完全に排泄された。経口投与された¹⁴Cは，投与後2日以内

にほぼ完全に尿および糞便中に排泄され、投与量の約90%が尿を介して排泄された。排泄物中の主要化合物はクロチアニジンで、投与量の60%以上を占めた。ラットにおけるクロチアニジンの主な代謝反応は、N-(2-chlorothiazol-5-ylmethyl)-N'-nitroguanidine を生成する酸化的脱メチル化と、チアゾリルメチル部位とニトログアニジン部位間の炭素-窒素結合の切断であることが確認された。ニトログアニジン部位は、主に N-methyl-N'-nitroguanidine に変換され、チアゾール部分は、さらに 2-(methylthio)thiazole-5-carboxylic acid に変換された。高用量で¹⁴Cの排泄が一過性に遅延した以外は、クロチアニジンの生体内動態、排泄、分布および代謝速度は、投与量および性により大きな違いはなかった⁴⁾。

体重 25-30 g の雄 albino Swiss-Webster マウスにチアメトキサム (TMX)、クロチアニジン (CLO)、TMX と CLO それぞれの脱メチル体 (TMX-dm, CLO-dm) を 20 mg/kg、Me₂SO 溶液として麻酔下で腹腔内投与し、代謝物の特性評価および脳、肝臓、血漿および尿の薬物動態分析を行った。脳、肝臓、血漿は投与後 15, 30, 60, 120, 240 分に採取した。また別の実験では、組織、尿および糞を投与後 24 時間に採取した。組織は新鮮なうちに、排泄物は -80°C で保存後 2 日以内に分析した。TMX, TMX-dm, CLO および CLO-dm の 37 種の代謝物を同定し、分子量およびその構造を推定した。軽微な反応には、TMX → TMX-dm や CLO → CLO-dm が含まれた。CLO-dm は、脳内で一部が CLO に再メチル化された。これら 4 化合物はいくつかの代謝物を共通に有し、組織中には親化合物のニトロソグアニジン、アミノグアニジン、尿素誘導体が、尿中ではメチルニトログアニジン、メチルグアニジン、ニトログアニジンが検出された⁵⁾。

8-12 週齢の妊娠した雌 ICR マウスに 65 mg/kg クロチアニジンを単回強制経口投与し、1, 3, 6 時間後に採血してクロチアニジンとその代謝物 (デスマチルクロチアニジン, デスマチルデスニトロクロチアニジン, デスニトロクロチアニジン, 1-メチル-3-ニトログアニジン, グアニジンウレア) の母体-胎児間の移行と残留性を分析した。母親と胎児の血中クロチアニジン及びその 5 つの代謝物は、ほぼ同程度の濃度を示した。母親では、クロチアニジンが投与 1 時間後にピーク値を示し、3 時間と 6 時間後には急速に低下し、胎児も同様の結果を示した。クロチアニジンが胎盤を速やかに通過することが明らかとなった⁶⁾。

ヒトの曝露状況は日本の妊婦の日常生活におけるネオニコチノイド曝露量および曝露源についての報告がある。2014年から2016年の間に熊本市の産婦人科医院で出産した妊婦109名から、妊娠第1期、第2期、第3期のスポット尿サンプルを採取した。第2期の4名、第3期の9名からは尿サンプルを採取することができなかったため、

のべ314検体で分析した。年齢、身長、体重は医療記録から収集、食物摂取については、Food frequency questionnaire (FFQ) を用いて調査した。チアメトキサムとクロチアニジンの検出率は高く、それぞれ83.4%と80.9%であった。クロチアニジン濃度の中央値は 15.3 μg/g creatinine であり、過去の研究と比較してかなり高い値であった。アセタミプリド、イミダクロプリド、ジノテフラン、アセタミプリド-N-デスマチルの検出率は低く、それぞれ0.6%、0.6%、10.9%、5.8%であった。チアクロプリドは検出されなかった。クロチアニジンの濃度が検出限界以下であったサンプルについては、検出限界 (μg/l) の半分の値を代入し、中央値で二分割 (中央値以上と中央値未満) した。尿中クロチアニジン濃度をアウトカムとした多重ロジスティック回帰分析の結果、豆類の摂取が中央値より多い群で有意にオッズ比が上昇していた。日本の妊婦は日常生活でネオニコチノイドに曝露されていると思われる、クロチアニジン等の使用量が多い豆類の摂取が主な曝露源である可能性が示唆された⁷⁾。

土壌処理作業におけるクロチアニジンの実験的曝露について中国の報告がある。平均気温 9°C、相対湿度 65%、平均風速 0.2 m/s の屋外で、16名の作業者が、22 kg の土壌と 1,000 ml の 20% クロチアニジンをバケツ内で混和して、乾燥後 0.16 エーカーに撒く作業を実施した。皮膚への曝露は、下着もしくは皮膚に貼り付けたガーゼに付着したクロチアニジンの量を測定した。吸入量は、XAD-2 resin を呼吸領域に設置した空気サンプリング法 (2l/min) を用いて評価した。主な曝露経路は経皮沈着 (実際は被服、帽子、手袋等と露出していた顔面及び首への沈着) であった。保護衣服を着用しないときのクロチアニジンの総皮膚曝露量は、51.7 mg/kg (SD = 20.59) と推測され、手が 36% を占めた。顔面、首、手の付着量から換算して、長袖シャツ、長袖ズボンを装着すると、経皮曝露量は、約 80% 低減されるとした。吸入曝露量は 0.04 mg/kg (SD = 0.02) であった⁸⁾。

3. ヒトに対する影響

タイ北部のチェンマイ県ファーン地区で 18~40 歳の男性農業従事者 143 名の有機リン系並びにネオニコチノイド系殺虫剤への曝露の実態が報告された。尿中ジアルキルリン酸 (有機リン系)、尿中ネオニコチノイドとそれらの代謝物、血清ステロイドホルモンを測定して関連性を分析した。ネオニコチノイド系代謝物の中では、イミダクロプリドが最も尿中濃度が高かったが (幾何平均濃度 17.4 ng/ml)、クロチアニジンも幾何平均濃度 7.4 ng/ml 検出された。尿中クロチアニジンは、血清アンドロステンジオンレベルと正の相関を示したが、血清コルチゾンレベルと負の相関を示し、潜在的なステロイド産生系への影響が示唆された⁹⁾。

同じ対象者で、有機リン系並びにネオニコチノイド系殺虫剤への混合曝露と血液学的パラメーターとの関連を調べた報告がある。Bayesian kernel machine regression モデルを用いて全ての化合物とその代謝物の尿中濃度と各パラメーター（ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、赤血球分布幅（RDW）、RBC、WBC、リンパ球、好中球、好酸球、単球、血小板）の関連を分析したところ、MCHCにおいて濃度が50パーセントの群と比較して、濃度が60パーセント及びそれ以上の群で有意に低下しており、負の相関が認められた。更に、それぞれの化合物の尿中濃度を対数変換してMCHCとの関連を調べたところ、クロチアニジンのみが負の関連を示しており、クロチアニジンがMCHCを減少させる可能性が最も高い化合物であることが確認された¹⁰⁾。

ヒトにおける皮膚症状、生殖毒性、発がん性については、報告はみられなかった。

4. 実験動物等における毒性

急性毒性

ラット経口におけるLD50は雌雄とも > 5,000 mg/kg、マウス経口におけるLD50は雄 389 mg/kg、雌 465 mg/kg、ラット経皮におけるLD50は雌雄とも > 2,000 mg/kg、ラット経気道におけるLC50は雌雄とも > 6.141 mg/lとの報告がある¹¹⁾。

亜急性毒性

6週齢の雌Wistarラット（4匹/群）を、クロチアニジン100, 163, 225, 288または350 mg/kg/dayを0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解して28日間強制経口投与した。対照群にはこの水溶液のみ強制経口投与した。投与1週間後、対照群と比較して288, 350 mg/kg/day投与群で有意な体重減少が認められたが、3週間後には差は認められなかった。投与終了後、肝臓、腎臓、肺、脾臓、副腎、胸腺、心臓及び脳を摘出して影響を調べたところ標的臓器は肝臓であった。体重あたりの肝重量割合が163, 225, 288 mg/kg/day投与群でコントロールと比較して有意に高かった。病理組織学的検査では、225, 288, 350 mg/kg/day投与群で小葉中心性の肝細胞肥大が（288, 350 mg/kg/day投与群でコントロールと比較して有意）、すべての投与群で細胞質の変性が（100, 225, 288 mg/kg/day投与群でコントロールと比較して有意）認められた。肝トリグリセリドの蓄積は観察されなかった¹¹⁾。

6週齢のSprague-Dawley雄ラット（6匹/群）に、それぞれクロチアニジン0.5% carboxymethylcelluloseに溶解し、0, 30, または300 mg/kg/dayの量（7.5 ml/kgに調整）で28日間強制経口投与し、免疫系への影響につい

て検討した。餌と水は自由に摂取させた。300 mg/kg/day群では、緩便、体重増加抑制、臓器重量の有意な変化（胸腺：減少、肝臓：増加）、腸内細菌叢の変化がみられた。免疫系臓器に明らかな病理組織学的変化は認められなかった。耳介の肉芽腫が30と300 mg/kg体重/day群の各1匹に見られたが、耳介の厚みや免疫組織化学的に明らかな影響を認めなかった¹²⁾。

9週齢の雄C57BL/6NCrSlcマウス（5匹/群）に、それぞれクロチアニジンをゲルに溶かし、0, 10, 50または250 mg/kg/dayの量で28日間経口摂取させ、それぞれの濃度においてストレスあり群となし群をつくり、免疫組織化学および行動解析を行った。餌と水は自由に摂取させたが、クロチアニジンを溶解したゲルは、水の代用としても用いた。ゲルに溶解するクロチアニジンの量は、クロチアニジン純度（95%）、1日あたりのゲル摂取量（5 g/日/マウス）、総ゲル重量（60 g）、および平均マウス体重（実験開始時24 g）から計算した。すべてのゲルを毎日秤量して、クロチアニジン曝露量を推定した。ストレスは、以下の6つのストレスラーを使用した：室温で5分間の強制水泳、24時間の餌と水の剥奪、一晩の連続照明、30分間の水平ケージ振とう（80 rpm）、24時間のケージメイトの入れ替え（他のマウスを入れ替える）と24時間の濡れた寝床。マウスは4週間、さまざまな時間に1日あたり2つの軽度のストレスラーにランダムにさらされた。すべてのクロチアニジン投与群で1日あたりのゲル摂取量が有意に減少した。クロチアニジン投与群ではストレス群で非ストレス群に比べゲル摂取量が有意に減少した。250 mg/kg/day群の体重は、他の3つの群の体重よりも有意に低かった。クロチアニジン+ストレス群の精巣では、精上皮の空胞化と抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ4の免疫反応性の低下が観察された。オープンフィールド試験では、自発運動には影響がなかったが、クロチアニジンとストレスの両方によってマウスの不安様行動が増加した¹³⁾。

亜慢性毒性

生後7日の雄Wistar albinoラット（6匹/群）に、クロチアニジンを0, 2, 8または32 mg/kg/dayの用量（製品を蒸留水に溶解・投与量は1 ml/kg bw）で、90日間強制経口投与した。対照群には蒸留水のみ投与した。餌と水は自由に摂取させた。32 mg/kg/day群では、右精巣上部尾部、精囊の絶対重量および体重の有意な減少が認められた。32 mg/kg/day群では精巣上部精子濃度が有意に減少し、8 mg/kg/day群および32 mg/kg/day群では対照群に比べ異常精子率が増加した。テストステロン値は対照群に比べ32 mg/kg/day群で有意に減少した。全投与群において、グルタチオンの有意な減少が認められた。32 mg/kg/day群の精巣の生殖上皮において、TUNEL陽性細胞数が有意に増加した。8 mg/kg/dayおよび32

mg/kg/day 群では、ドコサペンタエン酸、アラキドン酸、パルミチン酸およびパルミトレイン酸のみがコントロールと比較して有意に上昇した。精子のDNA断片化は、32 mg/kg/day 群で観察されたが、2 mg/kg/day および 8 mg/kg/day では観察されなかった¹⁴⁾。8 mg/kg/day 群で異常精子率が増加したことより、LOAEL が 8 mg/kg/day、全投与群でグルタチオンの有意な減少が認められており、この変化自体は有害影響と判断できないことから LOEL を 2 mg/kg/day と判断した。

8-9週齢の雄 Wistar albino ラット（6匹/群）クロチアニジンを、0, 2, 8 または 24 mg/kg/day の用量（製品を蒸留水に溶解して調整・投与量は 1 ml/kg bw）で、90日間強制経口投与し、生殖系への影響を検討した。餌と水は自由に摂取させた。クロチアニジン投与により、血清テストステロン値および精子パラメータ（濃度、運動率、形態など）に有意な変化は認められなかったが、精巣上体は 8 mg/kg および 24 mg/kg、右精巣上体尾部は 8 mg/kg、精嚢は 2 mg/kg で絶対重量の有意な減少、精巣上体は 2 mg/kg、8 mg/kg および 24 mg/kg、右精巣上体尾部 8 mg/kg、精嚢は 2 mg/kg および 8 mg/kg で相対重量（absolute weight: mg/bw）の有意な減少を認めた。すべての投与群で精子 DNA の断片化は起こらず、精細管におけるアポトーシス指数、 α -トコフェロールおよびグルタチオンレベルにも変化はなかったが、チオバルビツール酸反応物質レベルおよびコレステロールレベルはすべてのクロチアニジン投与群で有意に増加した。すべてのクロチアニジン投与群において、精巣のパルミチン酸、リノール酸およびアラキドン酸が有意に上昇した。また、すべてのクロチアニジン投与群において、対照群と比較し 20:4/18:2（アラキドン酸/リノール酸）比の低下と 18:1n-9/18:0（オレイン酸/ステアリン酸）比の上昇が認められた¹⁵⁾。

生殖毒性

4 週齢の雄と雌の Crlj: CD1 マウスにクロチアニジンを、F0世代の 5 週齢から F1世代の 11週齢まで、0.003%（平均値 3.84-4.97 mg/kg/day 程度）、0.006%（平均値 8.40-9.97 mg/kg/day 程度）または 0.012%（平均値 17.31-21.99 mg/kg/day 程度）の食餌レベルで雌雄各濃度 10匹、計 60匹のマウスに混餌投与した。対照群（雌雄各 10匹）には、対応する期間、通常飼料のみを与えた F0世代で 8 週齢時に実施した 10分間の行動測定（300×202×205 mm のアクリル樹脂製直方体ケージ内での探索行動）では、雄の平均移動時間、立ち上がり回数、および立ち上がり時間で、用量依存的増加傾向がみられた。出生時の同腹児数、同腹児体重および性比に関するクロチアニジンの悪影響はなかった。F1世代雌雄の平均体重は、授乳初期に有意な増加も見られた。F1世代の行動発達パラメータに関しては、雄雌の生後 7 日での遊泳頭角度な

ど、有意な変化を示したものが認められた。F1世代での 10分間の行動測定（300×202×205 mm のアクリル樹脂製直方体ケージ内での探索行動）では、3 週齢の雌の立ち上がり回数に用量依存的増加傾向がみられ、また 8 週齢雄の移動時間でも用量依存的増加傾向がみられた。F1世代において、クロチアニジンは複数の行動指標に影響を与えることが示唆された¹⁶⁾。

クロチアニジンの発達期の曝露は、精巣により深刻な影響を与えると考えられることから、出生前および出生後早期曝露の雄生殖毒性について検討された。妊娠中の C57BL/6 マウスに、クロチアニジン 0, 10 または 50 mg/kg/day となるように配合したゲルを胎生 0.5 日から生後 14 日の間に摂取させた。その後、精巣の発育に必要なセルトリ細胞の増殖は生後 14 日前後で一定となることから、14 日目の雄の子の精巣を調べた。クロチアニジン 50 mg/kg 体重/day 投与群では、精巣重量および精細管あたりの生殖細胞数が減少し、生殖細胞を含まない異常な精細管が観察された。しかし、アポトーシス細胞数および増殖活性は、対照群とクロチアニジン曝露群との間に有意な差はなかった。また、アンドロゲン関連パラメーターである精巣あたりのライディッヒ細胞体積、セルトリ細胞数、尿細管径にも有意な差は認められなかった。クロチアニジンの胎内および授乳期曝露が生殖細胞数を減少させることを示したが、出生前および出生後早期のライディッヒ細胞におけるステロイド生成に影響を与えなかった¹⁷⁾。

なお、クロチアニジンが雄性生殖器に与える影響については、亜慢性毒性の欄で記載したように成熟動物及び幼若ラットに 90 日間の投与を行った実験で、精子や雄性生殖器に影響が認められている^{14, 15)}。また、発がん性欄に記載した 2 年間投与試験では卵巣への影響が認められている。以上を総合すると、繁殖能の低下を明確に示した報告はないものの、次世代の行動影響や生殖器への影響等、生殖毒性を示唆する限定的な証拠があるものと判断される^{18, 19)}。

発がん性

SD ラット（一群雌雄各 80 匹）を用いた混餌（原体：0, 150, 500, 1,500 及び 3,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。1,500 ppm 以上投与群雌で甲状腺 C 細胞腺腫の所見数増加が認められた。しかし、用量相関性が認められず、また前癌病変である C 細胞過形成の所見数に有意な増加が認められなかったため、検体投与に起因したものと考えられなかった。なお、非腫瘍性病変として、雌では 500 ppm 以上の投与群で卵巣の間質腺過形成の有意な増加が報告されている^{18, 19)}。ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（0, 100, 350, 1,250 及び 2,000/1,800 ppm）投与による 18 か月間発がん性試験において、発がん性は認め

られなかった^{18,20)}.

変異原性・遺伝毒性

ヒト培養リンパ球を25, 50, または 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のクロチアニジンで処理し, human metabolic activation system (S9 mix) の存在下または非存在下で, 対照溶媒リンパ球と比較したところ, S9 mix 非存在下で有糸分裂指数および核分割指数の有意な低下, 染色体異常, 異常細胞および小核形成の有意な増加を示したが, S9 mix 存在下では示さなかった. 以上の結果から, クロチアニジンはヒト末梢血リンパ球培養液に対して細胞毒性, 細胞増殖能および遺伝毒性を有するが, その代謝物は有しないことが示唆された²¹⁾.

ヒト気道上皮細胞 (BEAS-2B) に, 0.0068, 0.034, 0.068, 0.17, 0.34, 0.68, 1.70, 3.40 mmol の濃度でクロチアニジンを作用 (24 h ~ 120 h) したところ, 濃度依存的に細胞生存率が低下した (IC50はいずれの時間帯においても約 0.6 mM). 他方, クロチアニジン (0.15, 0.3, 0.6 mM) を 24 ~ 120 h 作用した BEAS-2B 細胞では, コメットアッセイにおいて作用濃度依存的に DNA 鎖切断を誘導することが示されている. なお, DNA 鎖切断は細胞死のプロセスにおいても誘導されるが, 同作用条件での gH2AX, 及び, 53BP1 の多重蛍光免疫染色において, 細胞死影響とは区別できる, DNA 二本鎖切断の生成を示す特徴的な染色像 (colocalized distinct foci) が認められている. また, 還元型グルタチオンの減少, 及び過酸化脂質の増加が併せて示されており, クロチアニジンは, 酸化ストレスを介した毒性作用を示すことが示唆されている²²⁾.

感作性

文献なし

5. 許容濃度の提案

ラットを用いた生殖器への影響に注目した90日間の経口投与による動物実験の結果より LOAEL が 8 mg/kg/day, と考えられる¹⁴⁾ことから, 以下の計算式から労働時間 8 時間の成人の呼吸量 10 m³, ヒト体重 50 kg としてこの曝露量に相当する気中濃度を算出した. その上で, 種差で 10, LOAEL から NOAEL への外挿の際の 10 といった不確実係数を採用し,

$$\text{計算式} \quad \frac{\text{LOAEL} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \times \text{体重} (\text{kg})}{8 \text{ 時間呼吸量} (\text{m}^3) \times \text{不確実係数}}$$

から許容濃度 0.4 mg/m³ を提案する.

ヒトにおいて生殖毒性を示す報告はないが, 動物実験では限定的に生殖毒性を示唆する報告があり, 生殖毒性第 3 群とする. 発がん性は, 証拠不十分と判断した. 感作性は, 適当な文献が見当たらず, 評価できない.

6. 諸機関における情報

米国産業衛生専門家会議 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.: ACGIH): TLV-TWA 0.1mg/m³, A4 (Not Classifiable as a Human Carcinogen)²³⁾

ドイツ研究振興協会 (Deutsche Forschungsgemeinschaft: DFG) の Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK): 情報なし

米国労働安全衛生局 (Occupational Safety and Health Administration: OSHA) の permissible exposure limits (PELs): 情報なし

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC): 発がん性を評価していない.

7. 勧告の履歴

なし

文献

- 1) クロチアニジン. 一般社団法人日本植物防疫協会編. 農業ハンドブック. 東京: 一般社団法人日本植物防疫協会, 2021:118-21.
- 2) 農業原体生産数量表. 一般社団法人日本植物防疫協会編. 農業要覧. 東京: 一般社団法人日本植物防疫協会, 2022:97.
- 3) Harada KH, Tanaka K, Sakamoto H, et al. Biological monitoring of human exposure to neonicotinoids using urine samples, and neonicotinoid excretion kinetics. *PLoS One* 2016;11:e0146335.
- 4) Yokota T, Mikata K, Nagasaki H, et al. Absorption, tissue distribution, excretion, and metabolism of clothianidin in rats. *J Agric Food Chem* 2003;51:7066-72.
- 5) Ford KA, Casida JE. Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice. *Chem Res Toxicol* 2006;19:1549-56.
- 6) Ohno S, Ikenaka Y, Onaru K, et al. Quantitative elucidation of maternal-to-fetal transfer of neonicotinoid pesticide clothianidin and its metabolites in mice. *Toxicol Lett* 2020;322:32-8.
- 7) Anai A, Hisada A, Yunohara T, et al. Urinary neonicotinoids level among pregnant women in Japan. *Int J Hyg Environ Health* 2021;236:113797.
- 8) Ren JX, Tao CJ, Zhang LY, et al. Potential exposure to clothianidin and risk assessment of manual users of treated soil. *Pest Manag Sci* 2017;73:1798-803.
- 9) Suwannarin N, Prapamontol T, Isobe T, et al. Exposure to organophosphate and neonicotinoid insecticides and its association with steroid hormones among male reproductive-age farmworkers in northern Thailand. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:5599.
- 10) Suwannarin N, Prapamontol T, Isobe T, et al. Association between haematological parameters and exposure to a mixture of organophosphate and neonicotinoid insecticides among male farmworkers in northern Thailand. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:10849.

- 11) Alarcán J, Waizenegger J, Solano MLM, et al. Hepatotoxicity of the pesticides imazalil, thiacloprid and clothianidin - Individual and mixture effects in a 28-day study in female Wistar rats. *Food Chem Toxicol* 2020;140:111306.
- 12) Onaru K, Ohno S, Kubo S, et al. Immunotoxicity evaluation by subchronic oral administration of clothianidin in Sprague-Dawley rats. *J Vet Med Sci* 2020;82:360-72.
- 13) Hirano T, Yanai S, Omotehara T, et al. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice. *J Vet Med Sci* 2015;77:1207-15.
- 14) Bal R, Türk G, Yılmaz Ö, et al. Effects of clothianidin exposure on sperm quality, testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats. *Cell Biol Toxicol* 2012;28:187-200.
- 15) Bal R, Türk G, Tuzcu M, et al. Effects of the neonicotinoid insecticide, clothianidin, on the reproductive organ system in adult male rats. *Drug Chem Toxicol* 2013;36:421-9.
- 16) Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012;95:151-9.
- 17) Yanai S, Hirano T, Omotehara T, et al. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice. *J Vet Med Sci* 2017;79:1196-203.
- 18) 食品安全委員会農薬専門調査会. 農薬評価書 クロチアニジン (第6版). 2014:36-7.
- 19) Covance Laboratories, Madison (米国). クロチアニジンのラットを用いた24ヶ月間混餌投与による慢性毒性・発がん性試験 (GLP 対応). 2000. 食品安全委員会 (2014) より引用
- 20) Covance Laboratories, Madison (米国). クロチアニジンのマウスを用いた18か月間混餌投与による発がん性試験 (GLP 対応). 2000. 食品安全委員会 (2014) より引用
- 21) Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V, Uçgun E. Cytotoxicity and genotoxicity of clothianidin in human lymphocytes with or without metabolic activation system. *Drug Chem Toxicol* 2019;42:364-70.
- 22) Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V, Aydın B, et al. Clothianidin induces DNA damage and oxidative stress in bronchial epithelial cells. *Environ Mol Mutagen* 2020;61:647-55.
- 23) ACGIH. Clothianidin: in 2022 TLV's® and BEIs®, Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and physical Agents & Biological Exposure Indices.

***N,N*-ジメチルアセトアミド**
(CH₃)₂NCOCH₃
[CAS No. 127-19-5]
許容濃度 5 ppm (18 mg/m³) (皮)
発がん性分類第 2 群 B,
生殖毒性分類第 2 群

1. 物理化学的性質ならびに用途

N,N-ジメチルアセトアミド (以下, DMAC) は, 分子量 87.12, 比重 0.9366 (20/4°C), 沸点 165.5°C (100.8 kPa), 融点 -20°C, 蒸気圧 0.33 kPa (20°C), 引火点 63°C, 発火温度 490°C, 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) -0.77 の常温で無色の液体で, アンモニア臭を有する. 強力な溶解力を有する極性溶剤であり, 水, エーテル, ケトン, 芳香族化合物に易溶, 不飽和脂肪族炭化水素に可溶, 飽和炭化水素に難溶である. 沸点, 引火点が高いことから繊維, 樹脂の溶剤として, 熱的および化学的に安定なことから医薬品などの各種反応溶剤として, 使用されている^{1,2)}. 2021年度の製造・輸入数量は 10,000 t である³⁾.

2. 吸収, 代謝, 分布, 蓄積, 排泄

DMAC は, 主に気道, 皮膚から吸収される. DMAC の経皮吸収は, ヒトのボランティア研究において, Maxfield (1975) らは経皮吸収の寄与 30% (経気道吸収 70%)⁴⁾, Nomiyama (2000) らは経皮吸収の寄与 40.4% (経気道吸収 59.6%) とされる⁵⁾. 吸収された DMAC は, *N*-ヒドロキシメチル-*N*-メチルアセトアミド, *N*-メチルアセトアミド (NMAC), *N*-ヒドロキシメチルアセトアミド, に代謝され, さらに *S*-アセトアミドメチルメルカプツール酸とアセトアミドに代謝される⁶⁻⁹⁾. 尿中 NMAC の半減期は, Nomiyama (2000) らヒトのボランティア研究において, 経皮吸収で 9.0 ± 1.4 時間, 経気道吸収で 5.6 ± 1.3 時間⁵⁾, Borm (1987) らの労働者を対象とした疫学研究において, 16 ± 2 時間¹⁰⁾, Princivalle (2010) らの疫学研究において 8.7 ± 1.9 時間とされる¹¹⁾. 動物実験は, ヒトと同じ代謝物質が確認されている. ラットに DMAC 皮下注射した結果, NMAC, アセトアミドの排泄が確認された⁶⁾. ラットに¹⁴C でラベルした DMAC を経口投与したところ, NMAC 60~70%, *N*-ヒドロキシメチルアセトアミド 7~10%, アセトアミド 7~10% が尿中に 72 時間以内に排泄された⁹⁾. 吸入曝露実験から, 血清中の DMAC の半減期はマウスで 0.3~0.5 時間, ラットで 0.6~1.5 時間, 尿中 NMAC の半減期は, マウスで 0.6~1.3 時間, ラットで 2.2~3.0 時間だった¹²⁾. DMAC を 200 mg/体重 1 kg と与えた結果, 尿中 *N*-メチルアセトアミドと *S*-(アセトアミドメチル)メルカプツール酸の半減期はそれぞれ 2.5 時間, 6.5 時間だった¹¹⁾. 曝露評価のバイオマーカーとしては尿