

参考資料1－2

消 食 基 第 4 2 0 号
令 和 7 年 6 月 2 7 日

食品衛生基準審議会
会長 曾根 智史 殿

内閣総理大臣 石破 茂
(公 印 省 略)

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準の設定について

農薬イソチアニル
農薬グルホシネート
農薬クロフェンテジン
農薬シクロピラニル
農薬チオベンカルブ

以上

令和7年6月27日

農薬・動物用医薬品部会
部会長 堤 智昭 殿

食品衛生基準審議会
会長 曾根 智史

農薬の食品中の残留基準の設定について（付議）

標記について、下記のとおり内閣総理大臣から諮問があったので、食品衛生基準審議会規程第6条の規定に基づき、貴部会において審議方願いたい。

記

令和7年6月27日付け消食基第420号

次に掲げる農薬の食品中の残留基準の設定について

農薬イソチアニル
農薬グルホシネート
農薬クロフェンテジン
農薬シクロピラニル
農薬チオベンカルブ

以上

クロフェンテジン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において内閣総理大臣からの依頼に伴う食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：クロフェンテジン [Clofentezine (ISO)]

(2) 分類：農薬

(3) 用途：殺ダニ剤

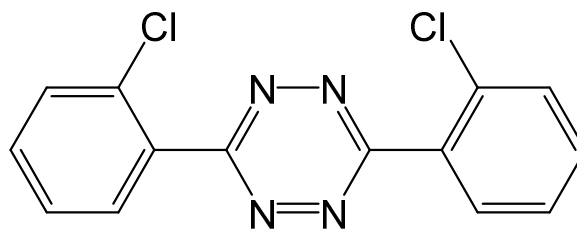
テトラジン骨格を有する殺ダニ剤である。作用機構は不明であるが、ハダニ類の卵及び幼虫に対する接触により、発育時におけるクチクラ形成が阻害され効果が発現すると考えられている。

(4) 化学名及びCAS番号

3,6-Bis(2-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine (IUPAC)

1,2,4,5-Tetrazine, 3,6-bis(2-chlorophenyl)- (CAS : No. 74115-24-5)

(5) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_8Cl_2N_4$
分子量	303.15
水溶解度	2.52×10^{-6} g/L (pH 5.0、22℃) $< 2.0 \times 10^{-6}$ g/L (pH 7.0、22℃) $< 2.0 \times 10^{-6}$ g/L (pH 9.2、22℃)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.1$ (pH 2、7及び9、40℃)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では2024年に農薬登録が失効している。

海外における適用の範囲及び使用方法は、別紙1のとおり。

3. 代謝試験

(1) 植物代謝試験

植物代謝試験が、レタス、りんご、もも、レモン及びぶどうで実施されており、可食部で親化合物の残留が認められ、10%TRR^{注)}以上認められた代謝物はなかった。

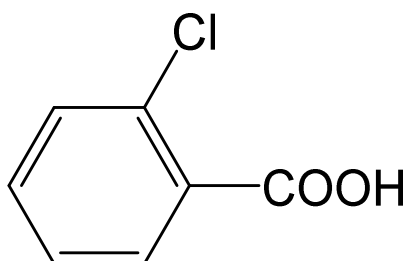
注) %TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率（%）

(2) 家畜代謝試験

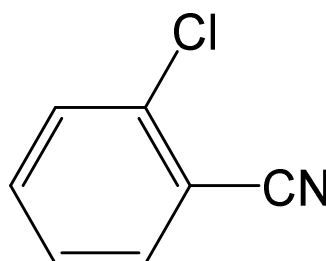
家畜代謝試験が、乳牛、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、産卵鶏では、可食部で親化合物の残留が認められ、可食部で10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物C及び代謝物Dの合計（産卵鶏の筋肉及び肝臓）並びに代謝物D（乳牛の脂肪、肝臓、腎臓及び乳並びに泌乳山羊の乳）であった。

【代謝物略称一覧】

略称	JMPR評価書の略称	化学名
C	3-OH clofentezine	3-(2'-クロロ-3'-ヒドロキシ-フェニル)-6-(2'-クロロフェニル)-1,2,4,5-テトラジン
D	4-OH clofentezine	3-(2'-クロロ-4'-ヒドロキシ-フェニル)-6-(2'-クロロフェニル)-1,2,4,5-テトラジン
J	2-CBA	2-クロロ安息香酸
K	2-CBN	2-クロロベンズニトリル



代謝物J



代謝物K

注) 残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

4. 作物残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

- ・クロフェンテジン
- ・代謝物K

② 分析法の概要

i) クロフェンテジン

試料からアセトニトリルで抽出し、ベンゼンスルホンプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラム及びアミノプロピルシリカゲル (NH₂) カラムを用いて精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.02 mg/kg

ii) 代謝物K

試料からアセトニトリルで抽出し、SCXカラム、カーボングラファイトカラム及びNH₂カラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。なお、代謝物Kの分析値は、換算係数2.20を用いてクロフェンテジン濃度に換算した値として示した。

定量限界 : 0.05 mg/kg (クロフェンテジン換算濃度)

(2) 作物残留試験結果

海外作物残留試験については、ホップの試験成績を追加した。試験成績の概要を別紙2に示す。

5. 畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料中の残留濃度及び動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・クロフェンテジン
- ・加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物

② 分析法の概要

i) クロフェンテジン及び加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物

試料に臭化水素酸を加えて、分析対象物質を代謝物Jに加水分解し、ジエチルエーテルで抽出した後、アルカリ溶液及びエーテルによる液液分配で精製する。ジアゾメタンでメチル化して2-クロロ安息香酸メチルとした後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）で測定し、代謝物Jとして定量する。なお、代謝物Jの分析値は、換算係数1.936を用いてクロフェンテジン濃度に換算した値として示した。

定量限界：クロフェンテジン 0.05 mg/kg

代謝物J 0.05 mg/kg（クロフェンテジン換算濃度）

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験

乳牛（ホルスタイン種、3頭/群）に対して10、30及び100 ppmのクロフェンテジンを含む飼料を28日間にわたり摂食させた。乳は毎日2回採取し、最終投与の翌日あるいは3日後に臓器等を摘出した。筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるクロフェンテジン及び加水分解により代謝物Jに変換される代謝物の濃度をGC-ECDで測定し、クロフェンテジンに換算した濃度の合計で示した。乳は28日目の2回目の結果を示した。結果は表1を参照。

表 1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）

	10 ppm 投与群	30 ppm 投与群	100 ppm 投与群
筋肉	<0.05（最大）	<0.05（最大）	<0.05（最大）
	<0.05（平均）	<0.05（平均）	<0.05（平均）
脂肪	<0.05（最大）	<0.05（最大）	<0.05（最大）
	<0.05（平均）	<0.05（平均）	<0.05（平均）
肝臓	0.33（最大）	1.40（最大）	3.10（最大）
	0.26（平均）	1.15（平均）	2.20（平均）
腎臓	<0.05（最大）	0.25（最大）	0.55（最大）
	<0.05（平均）	0.18（平均）	0.40（平均）
乳 ^{注）}	<0.05（平均）	<0.05（平均）	0.19（平均）

定量限界：0.05 mg/kg

注）投与期間中に採取した乳中の濃度を1頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは、肉牛及び乳牛の最大飼料由来負荷^{注1)}をそれぞれ0.98及び0.95 ppm、平均的飼料由来負荷^{注2)}をそれぞれ0.78及び0.75 ppmと評価している。

注1) 最大飼料由来負荷（Maximum dietary burden）：飼料の原料に農薬が最大まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として

表示される。

注2) 平均的飼料由来負荷 (Mean dietary burden) : 飼料の原料に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に (作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる平均濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏 (10羽/群) に対して、0.05、0.15、0.50及び6.0 ppmのクロフェンテジンを含む飼料を28日間にわたり摂食させ、乳牛と同様に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるクロフェンテジン及び加水分解により代謝物Jに変換される代謝物の濃度をGC-ECDで測定し、クロフェンテジンに換算した濃度の合計で示した。卵は29日後の結果を示した。結果は表2を参照。

表2. 産卵鶏の試料中の最大残留濃度 (mg/kg)

	0.05 ppm 投与群	0.15 ppm 投与群	0.50 ppm 投与群	6.0 ppm 投与群
筋肉	ND	ND	ND	<0.05
腹部脂肪	ND	ND	ND	0.13
皮下脂肪+皮膚	ND	<0.05	<0.05	0.09
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	0.08
腎臓	ND	ND	ND	0.06
卵	—	—	<0.05	0.06

ND : 不検出 定量限界 0.05 mg/kg

— : 測定せず

JMPRは、産卵鶏の最大飼料由来負荷及び平均的飼料由来負荷を共に0 ppmと評価している。

(3) 推定残留濃度

牛について、最大及び平均的飼料由来負荷と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。推定残留濃度はクロフェンテジン及び加水分解により代謝物Jに変換される代謝物をクロフェンテジンに換算した濃度の合計で示した。結果は表3を参照。

表3. 畜産物中の推定残留濃度 : 牛 (mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
牛	<0.005 (<0.004)	<0.005 (<0.004)	0.032 (0.020)	<0.005 (<0.004)	<0.005 (<0.004)

上段 : 最大残留濃度* 下段括弧内 : 平均的な残留濃度*

* : 最大及び平均的な残留濃度は、クロフェンテジン及び加水分解により代謝物Jに変換される代謝物を含む。

また、家きんについて、JMPRは、飼料作物を通じてクロフェンテジンが残留する可能性はほとんどないと評価している。

6. 許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロフェンテジンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（1）ADI

ADI : 0.017 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） 1.70 mg/kg体重/日

（安全係数） 100

食品安全委員会は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併行試験において雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であるとしている。

（2）ARfD 設定の必要なし

食品安全委員会は、クロフェンテジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要があると判断している。

7. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2005年にADIが設定され、ARfDは設定の必要なしとされている。国際基準はかんきつ類、トマト等に設定されている。

米国、EU、カナダ、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてぶどう、かき等に、EUにおいていちご、バナナ等に、カナダにおいてアーモンド、もも等に、豪州においてりんご、ホップ等に、ニュージーランドにおいてりんご、なし等に基準値が設定されている。

8. 残留規制

(1) 残留の規制対象

農産物及びはちみつにあつては、クロフェンテジンとし、畜産物にあつては、クロフェンテジン及び加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物とする。

植物代謝試験において、可食部で10%TRRを超えて検出された代謝物は認められず、海外の作物残留試験において、代謝物Kの分析が行われているが、代謝物Kの残留濃度は親化合物であるクロフェンテジンと比較して低いことから、分析の指標としては、親化合物のみで十分と考え、農産物の規制対象をクロフェンテジンのみとする。

家畜代謝試験において、産卵鶏では可食部で親化合物の残留が認められているが、10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物C及び代謝物Dの合計（産卵鶏の筋肉及び肝臓）並びに代謝物D（乳牛の肝臓、腎臓、腎脂肪及び乳並びに泌乳山羊の乳）であった。家畜残留試験において、代謝物C及び代謝物Dは、加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物として親化合物とともに分析されることから、畜産物の規制対象をクロフェンテジン及び加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物とする。

なお、JMPRにおいては農産物における規制対象をクロフェンテジン、畜産物においては、クロフェンテジン及び代謝物Jに変換される代謝物としている。

(2) 基準値案

別紙3のとおりである。

9. 暴露評価

(1) 暴露評価対象

農産物にあつては、クロフェンテジンとし、畜産物にあつては、クロフェンテジン及び加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物とする。

植物代謝試験において、可食部で親化合物の残留が認められているが、10%TRRを超える代謝物は検出されていないことから、農産物にあつては、暴露評価対象をクロフェンテジンのみとする。

家畜代謝試験において、産卵鶏では可食部で親化合物の残留が認められているが、産卵鶏の筋肉及び肝臓において、代謝物C及び代謝物Dの合計が10%TRR以上認められ、乳牛の腎脂肪、腎臓、乳及び泌乳山羊の乳では代謝物Dが、75%TRR以上認められていることから畜産物の暴露評価対象を規制対象と同様に、クロフェンテジン及び加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物とする。

JMPRにおいては、農産物における暴露評価対象物質をクロフェンテジンとし、畜産物においては、クロフェンテジン及び代謝物Jに変換される代謝物としている。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評

価対象物質をクロフェンテジン（親化合物のみ）としている。

（２）暴露評価結果

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙4を参照。

	EDI／ADI (%) ^{注)}
国民全体（1歳以上）	2.0
幼小児（1～6歳）	6.1
妊婦	2.0
高齢者（65歳以上）	2.3

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の中央値（STMR）等×各食品の平均摂取量

クロフェンテジンの適用の範囲及び使用方法（米国）

作物名	剤型	使用方法	1回当たり使用量	使用時期	使用回数
ホップ	42.0% SC	散布	118 g～235 g ai/ha	収穫21日前まで	1回

SC：フロアブル

ai：active ingredient（有効成分）

今回基準値設定依頼のあった適用の範囲及び使用方法を網掛けで示した。

クロフェンテジンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度 (mg/kg) 注1) 【クロフェンテジン/代謝物K】	設定の根拠等
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ホップ (露地栽培) (乾燥蓼花)	4	42.0% SC	935倍散布 561.2 L/ha (287 g ai/ha)	1	21	圃場A : 2.0/0.15	
			1197倍散布 692.2 L/ha (279 g ai/ha)		16, 22, 25, 31, 37	圃場B : 1.7/0.16 (1回、25日)	
			1542, 2380倍散布 898.0, 1403 L/ha (280, 282 g ai/ha)		20	圃場C : 2.6/0.13	
			1599倍散布 944.5 L/ha (284 g ai/ha)		22	圃場D : 2.4/0.09	

SC : フロアブル

今回、新たに提出された作物残留試験成績を網掛けで示した。

注1) 当該農薬の登録又は申請された適用の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留濃度が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
トマト	0.5	0.5		0.5		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5		0.5		
しろうり	0.1			0.1		
メロン類果実		0.05				
メロン類果実(果皮を含む。)	0.1			0.1		
まくわうり(果皮を含む。)	0.1			0.1		
みかん(外果皮を含む。)	0.5			0.5		
なつみかんの果実全体	0.5	0.5		0.5		
レモン	0.5	0.5		0.5		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.5	0.5		0.5		
グレープフルーツ	0.5	0.5		0.5		
ライム	0.5	0.5		0.5		
その他のかんきつ類果実	0.5	0.5		0.5		
りんご	0.5	1		0.5		
日本なし	0.5	0.7		0.5		
西洋なし	0.5	0.7		0.5		
マルメロ	0.5	0.5		0.5		
びわ		0.5				
びわ(果梗を除き、果皮及び種子を含む。)	0.5			0.5		
もも		0.2				
もも(果皮及び種子を含む。)	0.5			0.5		
ネクタリン	0.5	0.5		0.5		
あんず(アプリコットを含む。)	0.5	0.5		0.5		
すもも(プルーンを含む。)	0.5	0.5		0.5		
うめ	0.5	0.5		0.5		
おうとう(チェリーを含む。)	0.5	0.5		0.5		
いちご	2	2		2		
その他のベリー類果実	0.2	0.2		0.2		
ぶどう	2	2		2		
かき	0.5	0.05		0.5	0.05 米国	
バナナ		2			2 EU	※1
その他の果実	0.5			0.5		
くり	0.5	0.5		0.5		
ペカン	0.5	0.5		0.5		
アーモンド	0.5	0.5		0.5		
くるみ	0.5	0.5		0.5		
その他のナッツ類	0.5	0.5		0.5		
茶		20				
ホップ	7		IT	7		
その他のスパイス	0.5			0.5		
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05		
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05		
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05		
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05		
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05		

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	国/地域 基準値 ppm	
牛の腎臓	0.05	0.05		0.05		
豚の腎臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05		0.05		
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05		
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05		
乳	0.05	0.05		0.05		
鶏の筋肉	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの筋肉	0.05	0.05		0.05		
鶏の脂肪	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05		0.05		
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの肝臓	0.05	0.05		0.05		
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの腎臓	0.05	0.05		0.05		
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの食用部分	0.05	0.05		0.05		
鶏の卵	0.05	0.05		0.05		
その他の家きんの卵	0.05	0.05		0.05		
はちみつ	0.05					※2
干しぶどう				2		※3

太枠: 本基準を見直した基準値

斜線: 食品区分を別途新設すること等に伴い、削除した食品区分、もしくは加工食品につき基準値を設定しないもの

IT: 海外で設定されている基準値を参照するようインポートトレランス申請されたもの

※1) 現行でEUにおいての農薬登録が確認できないため基準値を削除することとした。

※2) 「食品中の農薬の残留基準設定の基本原則について」(令和6年6月25日食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会)の別添3「はちみつ中の農薬等の基準設定の方法について」に基づき設定。

※3) 加工食品である「干しぶどう」について、国際基準が設定されているが、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする。基準値が設定されていない加工食品については、原材料の基準値に基づき加工係数を考慮して適否を判断することとしている。なお、本物質について、JMPRは干しぶどうの加工係数を1.11と算出している。

クロフェンテジンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民全体 (1歳以上) EDI	幼小児 (1～6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
トマト	0.5	0.09	2.9	1.7	2.9	3.3
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	0.125	2.6	1.2	1.8	3.2
しろうり	0.1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実 (果皮を含む。)	0.1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり (果皮を含む。)	0.1	0	0.0	0.0	0.0	0.0
みかん (外果皮を含む。)	0.5	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.5	0.1	0.1	0.1	0.5	0.2
レモン	0.5	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.5	0.1	0.7	1.5	1.3	0.4
グレープフルーツ	0.5	0.1	0.4	0.2	0.9	0.4
ライム	0.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.5	0.1	0.6	0.3	0.3	1.0
りんご	0.5	0.05	1.2	1.5	0.9	1.6
日本なし	0.5	0.05	0.3	0.2	0.5	0.4
西洋なし	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マルメロ	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ (果梗を除き、果皮及び種子を含む。)	0.5	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
もも (果皮及び種子を含む。)	0.5	0.11	0.4	0.4	0.6	0.5
ネクタリン	0.5	0.11	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.5	0.11	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (ブルーンを含む。)	0.5	0.11	0.1	0.1	0.1	0.1
うめ	0.5	0.11	0.2	0.0	0.1	0.2
おうとう (チェリーを含む。)	0.5	0.11	0.0	0.1	0.0	0.0
いちご	2	0.72	3.9	5.6	3.7	4.2
その他のベリー類果実	0.2	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	2	0.25	2.2	2.1	5.1	2.3
かき	0.5	0.05	0.5	0.1	0.2	0.9
その他の果実	0.5	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
くり	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.5	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ホップ	7	2.2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のスパイス	0.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	筋肉 0 脂肪 0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.05	0.05	0.1	0.0	0.2	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.05	0	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの肉類	0.05	0	0.0	0.0	0.0	0.0
家さんの卵類	0.05	0	0.0	0.0	0.0	0.0
はちみつ	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.1	0.1
計			18.7	17.2	19.7	22.2
ADI比 (%)			2.0	6.1	2.0	2.3

EDI: 推定一日摂取量 (Estimated Daily Intake)

EDI試算法: 作物残留試験成績の中央値 (STMR) 等×各食品の平均摂取量

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。

国際基準を参照したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

陸棲哺乳類の肉類について、EDI試算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

(参考)

これまでの経緯

平成	元年	3月24日	初回農薬登録
平成17年11月29日			残留基準告示
平成24年	7月18日		厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年	6月9日		食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年	3月18日		インポートトレランス申請（バナナ）
平成28年	7月11日		厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年	9月6日		食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年12月27日			薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成29年	7月18日		残留基準告示
令和6年	2月22日		インポートトレランス申請（ホップ）
令和6年11月27日			内閣総理大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和7年	3月13日		食品安全委員会委員長から内閣総理大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和7年	6月27日		食品衛生基準審議会へ諮問
令和7年	7月8日		食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会

● 食品衛生基準審議会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
○折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部教授
加藤	くみ子	北里大学薬学部教授
近藤	麻子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
須恵	雅之	東京農業大学応用生物科学部教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事
田口	貴章	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
◎堤	智昭	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
中島	美紀	金沢大学ナノ生命科学研究所（薬学系兼任）教授
野田	隆志	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問

（◎：部会長、○：部会長代理）

答申（案）

クロフェンテジンについては、以下のとおり食品中の農薬の残留基準を設定することが適当である。

クロフェンテジン

今回残留基準を設定する「クロフェンテジン」の規制対象は、農産物及びはちみつにあっては、クロフェンテジンとし、畜産物にあっては、クロフェンテジン及び加水分解によって代謝物J【2-クロロ安息香酸】に変換される代謝物とする。ただし、加水分解によって代謝物Jに変換される代謝物は、クロフェンテジンの濃度に換算するものとする。

食品名	残留基準値 ppm
トマト	0.5
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.5
しろうり	0.1
メロン類果実（果皮を含む。）	0.1
まくわうり（果皮を含む。）	0.1
みかん（外果皮を含む。）	0.5
なつみかんの果実全体	0.5
レモン	0.5
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	0.5
グレープフルーツ	0.5
ライム	0.5
その他のかんきつ類果実 ^{注1)}	0.5
りんご	0.5
日本なし	0.5
西洋なし	0.5
マルメロ	0.5
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	0.5
もも（果皮及び種子を含む。）	0.5
ネクタリン	0.5
あんず（アプリコットを含む。）	0.5
すもも（プルーンを含む。）	0.5
うめ	0.5
おうとう（チェリーを含む。）	0.5
いちご	2
その他のベリー類果実 ^{注2)}	0.2
ぶどう	2
かき	0.5
その他の果実 ^{注3)}	0.5
くり	0.5

食品名	残留基準値 ppm
ペカン	0.5
アーモンド	0.5
くるみ	0.5
その他のナッツ類 ^{注4)}	0.5
ホップ	7
その他のスパイス ^{注5)}	0.5
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注6)} の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 ^{注7)}	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.05
鶏の筋肉	0.05
その他の家きん ^{注8)} の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
その他の家きんの脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
その他の家きんの肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
その他の家きんの食用部分	0.05
鶏の卵	0.05
その他の家きんの卵	0.05
はちみつ	0.05

注1) 「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注2) 「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注3) 「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず（アプリコットを含む。）、すもも（プルーンを含む。）、うめ、おうとう（チェリーを含む。）、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注4) 「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注5) 「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）の果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注6) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注7) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注8) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

農薬評価書

クロフェンテジン (第3版)

令和7年（2025年）3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.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要 約.....	8
 I. 評価対象農薬の概要.....	 9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 物理的・化学的性状	9
8. 開発の経緯.....	10
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 11
1. 土壌中動態試験.....	11
(1) 好氣的土壌中動態試験	11
(2) 好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験.....	11
(3) 土壌表面光分解試験	12
(4) 土壌溶脱試験	12
2. 水中動態試験.....	13
(1) 加水分解試験①	13
(2) 加水分解試験②	13
(3) 加水分解試験③	13
(4) 水中光分解試験①	14
(5) 水中光分解試験②	14
3. 土壌残留試験.....	14
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	15
(1) 植物代謝試験	15
(2) 作物残留試験	20
(3) 家畜代謝試験	20
(4) 畜産物残留試験	22
5. 動物体内動態試験.....	23
(1) ラット①	23

(2) ラット②	27
(3) マウス	28
(4) ウサギ	28
(5) イヌ	29
(6) ヒヒ	30
6. 急性毒性試験等	32
(1) 急性毒性試験（経口投与）	32
(2) 一般薬理試験	32
7. 亜急性毒性試験	33
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①	33
(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②	34
(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	35
(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	36
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	36
(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	36
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	37
(3) 105 週間発がん性試験（マウス）	38
9. 神経毒性試験	39
(1) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	39
10. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	39
(2) 発生毒性試験（ラット）	40
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	40
11. 遺伝毒性試験	40
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	42
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	42
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
13. その他の試験	42
(1) 肝薬物代謝酵素誘導（ラット）	42
(2) 肝薬物代謝酵素誘導（マウス）	43
(3) 下垂体前葉及び甲状腺に対する影響（ラット）	43
(4) 甲状腺及び肝臓に対する影響（ラット）	44
(5) 甲状腺に対する影響（ラット）	44
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物／分解物）	45
1. 遺伝毒性試験（代謝物／分解物 B、I、J 及び K）	45
IV. 食品健康影響評価	46

・ 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（国内）.....	57
・ 別紙 4 : 作物残留試験成績（海外）.....	60
・ 別紙 5 : 畜産物残留試験成績.....	62
・ 参照.....	63

＜審議の経緯＞

－第１版関係－

- 1989年 3月 24日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
- 2012年 7月 18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 0718 第 10 号）、関係書類の接受（参照 2～8）
- 2012年 7月 23日 第 440 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 2月 23日 第 42 回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 4月 10日 第 122 回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 4月 21日 第 558 回食品安全委員会（報告）
- 2015年 4月 22日 から 2015年 5月 21日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 5月 29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
- 2015年 6月 9日 第 564 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 9）

－第２版関係－

- 2016年 3月 18日 インポートトレランス設定の要請（バナナ）
- 2016年 7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（厚生労働省発生食 0711 第 2 号）
- 2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照 10～12）
- 2016年 7月 19日 第 615 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 9月 6日 第 621 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 13）
- 2017年 7月 18日 残留農薬基準告示（参照 14）

－第３版関係－

- 2024年 2月 22日 インポートトレランス設定の要請（ホップ）
- 2024年 11月 27日 内閣総理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（消食基第 350 号）、関係書類の接受（参照 15～18）
- 2024年 12月 3日 第 964 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2025年 1月 27日 第 37 回農薬第二専門調査会
- 2025年 3月 3日 農薬第二専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2025 年 3 月 11 日 第 975 回食品安全委員会（報告）
（3 月 13 日付け内閣総理大臣へ通知）

＜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)
熊谷 進（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）	熊谷 進
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

(2024 年 7 月 1 日から)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

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

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）	栗形麻樹子	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
栗形麻樹子		
・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

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2024年4月1日から）

堀本政夫（座長）	金田勝幸	藤本成明
義澤克彦（座長代理）	佐藤順子	安彦行人
安部賀央里	田中徹也	山折 大
稲見圭子	野村崇人	

<第 37 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿>

篠原厚子（清泉女子大学人文科学研究所教授）
清家伸康（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構農業環境研究部門グループ長）
平塚 明（東京薬科大学名誉教授）
森田 健（独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質管理センター上席技術専門官）

要 約

テトラジン骨格を有する殺ダニ剤である「クロフェンテジン」(CAS No. 74115-24-5) 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。第 3 版の改訂に当たっては、消費者庁から、植物代謝試験（レタス）及び作物残留試験（海外：ホップ）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（りんご、もも等）、作物残留、家畜代謝（ヤギ、ニワトリ等）、畜産物残留、動物体内動態（ラット、マウス等）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、亜急性神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、クロフェンテジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大）、甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をクロフェンテジン（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 年間慢性毒性試験の 1.70 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 0.017 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、クロフェンテジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺ダニ剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロフェンテジン

英名：clofentezine (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3,6-ビス(2-クロロフェニル)-1,2,4,5-テトラジン

英名：3,6-bis(2-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine

CAS (No.74115-24-5)

和名：3,6-ビス(2-クロロフェニル)-1,2,4,5-テトラジン

英名：3,6-bis(2-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine

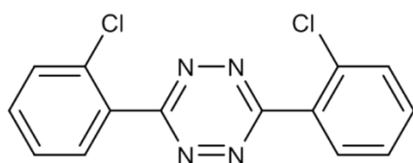
4. 分子式

$C_{14}H_8Cl_2N_4$

5. 分子量

303.15

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 183℃
沸点	: 大気圧では沸点を持たない
密度	: 1.52 g/cm ³ (21.2℃)
蒸気圧	: 6.0×10 ⁻⁷ Pa (20℃) 1.4×10 ⁻⁶ Pa (25℃) 6.1×10 ⁻⁵ Pa (50℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 赤紫色結晶性固体、無臭
水溶解度	: 2.52 µg/L (pH 5.0、22℃) <2.0 µg/L (pH 7.0、22℃)

	<2.0 µg/L (pH 9.2、22°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 4.1 (pH 2、7 及び 9)
解離定数	: 測定不可

8. 開発の経緯

クロフェンテジンはテトラジン骨格を有する殺ダニ剤として 1979 年に開発された。果樹等を食害するハダニ類の卵及び幼虫に対する接触により、発育時におけるクチクラ形成が阻害され効果が発現すると考えられている。国内では 1989 年に初回農薬登録され、2024 年に登録が失効している。海外では米国、カナダ、オーストラリア等でりんご、もも等に対して使用されている。

第 3 版では、インポートトレランス設定の要請（ホップ）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕は、クロフェンテジンのテトラジン環の 3 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[3,6-tet- ^{14}C]クロフェンテジン」という。）、テトラジン環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[3-tet- ^{14}C]クロフェンテジン」という。）及びテトラジン環の 1 及び 2 位の窒素を ^{15}N で標識したもの（以下「[^{15}N]クロフェンテジン」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）からクロフェンテジンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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. 土壌中動態試験

（1）好氣的土壌中動態試験

[3,6-tet- ^{14}C]クロフェンテジンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 5、11）

表 1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
1.89 mg/kg 乾土、15℃、土壌水分量：最大容水量の 50%、暗所、最長 67 日間インキュベート	埴壤土(英国)	J、 $^{14}\text{CO}_2$	65 日
	壤質砂土(英国)	J、 $^{14}\text{CO}_2$	85 日

（2）好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験

[3,6-tet- ^{14}C]クロフェンテジンを用いて、好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 5、6、11）

表 2 好氣的土壤中及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌 ^a		認められた分解物	推定半減期
1.61～2.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、好氣的条件下、最長 360 日間インキュベート	埴土	非滅菌	G、H、J、 ¹⁴ CO ₂	約 4 週
	壤質砂土		G、H、I、J、 ¹⁴ CO ₂	約 6 週
	埴壤土		G、H、J、 ¹⁴ CO ₂	約 8 週
1.61～2.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、好氣的条件下、最長 30 日間インキュベート	埴土	滅菌	G、H、I、J、 ¹⁴ CO ₂	—
	壤質砂土		G、H、I、J、 ¹⁴ CO ₂	—
	埴壤土		¹⁴ CO ₂ ^b	—
1.61～2.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、好氣的条件下で 30 日間インキュベート後、水深 2 cm まで湛水し嫌氣的条件下で最長 60 日間インキュベート	埴土	非滅菌	G、H、I、J、 ¹⁴ CO ₂	—
	壤質砂土		¹⁴ CO ₂ ^b	—
	埴壤土		¹⁴ CO ₂ ^b	—

^a : 全て英国土壌

^b : CO₂以外の分解物の分析せず

— : 算出されず

クロフェンテジンの土壌中の主要分解経路は、土壌微生物によってテトラジン環が酸化的に開裂して分解物 G 及び H が生成し、I 及び J を経て最終的に CO₂ に分解される経路と考えられた。

(3) 土壌表面光分解試験

[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジン又は[3-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 11)

表 3 土壌表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	標識体	土壌	認められた分解物	推定半減期
4.7 mg/kg 乾土、屋外、太陽光(光強度不明、英国)、最長 31 日間照射	[3,6-tet- ¹⁴ C] クロフェンテジン	砂壤土① (採取地不明)	K	—
	[3-tet- ¹⁴ C] クロフェンテジン	砂壤土② (採取地不明)		

・暗所対照区ではほとんど分解は認められなかった。

— : 算出されず

(4) 土壌溶脱試験

[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを用いて、土壌溶脱試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。（参照 11）

表 4 土壌溶脱試験の概要及び結果

試験条件	土壌 ^a	残留放射能(%TAR)			
		0～5.0 cm 層 (処理土壌)	5.0～7.5 cm 層	7.5～10.0 cm 層	溶出液
8 mg/kg 乾土、0.01 mol/L 塩化カルシウム 水溶液を 34 mL/日の流 速で 30 日間滴下	砂壤土	105	1.02	0.38	<0.01
	砂土	104	9.47	0.18	0.04
	シルト質壤土	92.3	3.91	0.42	0.27
	埴土	85.9	0.29	0.18	<0.01

^a：全て英国土壌

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験①

[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。（参照 6、11）

表 5 加水分解試験①の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	推定半減期 ^a
0.014 及び 0.026 mg/L、 暗所、最長 720 時間イン キュベート	pH 4.95 (滅菌フタル酸緩衝液)	22℃	249 時間
		38℃	
	pH 6.98 (滅菌リン酸緩衝液)	22℃	34.4 時間
		38℃	
	pH 9.18 (滅菌ホウ酸緩衝液)	10℃	4.3 時間
		22℃	

・分解物の分析は実施されなかった。

^a：アレニウス式から求めた 20℃における推定半減期

(2) 加水分解試験②

[3-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。（参照 6、11）

表 6 加水分解試験②の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた 分解物	推定 半減期
0.029～0.030 mg/L、 最長 74 時間 45 分イ ンキュベート	pH 4.95(フタル酸緩衝液)	38℃	G、I、K	—
	pH 6.98(リン酸緩衝液)	38℃		
	pH 9.18(ホウ酸緩衝液)	22℃		

—：算出されず

(3) 加水分解試験③

[3-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 7 に示されている。（参照 11）

表 7 加水分解試験③の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期
2.07 µg/L、暗所、最長 21 日間インキュベート	pH 4(滅菌クエン酸緩衝液)	49.1℃	— ^a	— ^b
	pH 7(滅菌イミダゾール緩衝液)	25.0℃	G、I、K	1.1 日
		35.5℃		0.6 日
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)	49.1℃		2.4 時間未満

^a：同定された分解物はなかった。

^b：分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

（４）水中光分解試験①

[3-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 8 に示されている。（参照 6、11）

表 8 水中光分解試験①の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期
0.25 mg/L 又は 4.5 mg/L、6.8～28.4℃、太陽光(光強度不明、英国)、最長 39 日間照射	pH 5.05 (滅菌酢酸緩衝液)	I、K、L	—

・暗所対照区では分解物 G、I、K 及び L が認められた。

—：算出されず

（５）水中光分解試験②

クロフェンテジンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 9 に示されている。（参照 11）

表 9 水中光分解試験②の概要及び結果

試験条件	供試水	推定半減期 ^a
0.2 mg/L、25℃、キセノンランプ(光強度：53.1～53.5 W/m ²)、最長 48 時間連続照射	滅菌精製水	0.7 日(4.1 日)
	河川水(神奈川)	0.4 日(2.2 日)

・分解物の分析は実施されなかった。

・暗所対照区における推定半減期は、滅菌精製水では 5.8 日、河川水では 1.5 日。

^a：括弧内は東京（北緯 35 度）の年間平均自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

クロフェンテジン及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 10 に示されている。（参照 11）

表 10 土壌残留試験の概要及び成績

試験	濃度	土壌	推定半減期
			クロフェンテジン ＋分解物 B
容器内試験 (畑地状態)	1.5 mg/kg ^a	火山灰土・壤土(茨城)	7 日
		火山灰土・埴壌土(宮崎)	4 日
	1.26 mg/kg ^a	洪積土・砂壌土(愛知)	6 日
ほ場試験 (畑地)	1,250 g ai/ha ^b 2 回処理	洪積土・砂壌土(愛知)	75 日
		火山灰土・埴壌土(宮崎)	27 日

^a : 純品を使用^b : 50%フロアブル剤を使用

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① レタス

は種 31 日後のレタス（品種：Salad Bowl）の葉面に、フロアブル剤に調製した[3-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 278 g ai/ha の用量で散布し、処理 21 日後に葉部を採取して、植物代謝試験が実施された。

葉部中の残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

処理 21 日後の総残留放射能濃度は 0.248 mg/kg であった。抽出画分中で同定された成分は未変化のクロフェンテジン（90.8%TRR）のみであり、代謝物は認められなかった。（参照 16、18）

表 11 葉部中の残留放射能及び代謝物

総残留 放射能 (mg/kg)	抽出画分						抽出残渣	
			クロフェンテジン		代謝物			
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
0.248	90.8	0.225	90.8	0.225	ND	ND	7.43	0.0184

ND：検出されず

② りんごー1

野外栽培のりんご若木（品種：コックス）の果実表面に、水和剤に調製した[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを慣行濃度（0.03%）若しくは約 25 倍濃度（0.76%）又は[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジン及び[¹⁵N]クロフェンテジンを混合し約 27 倍濃度（0.82%）でそれぞれ 100 µL/個となるように滴下処理し、処理直後（1 時間後、慣行濃度処理区のみ）及び 75 日後に果実（果皮及び果肉）を採取して植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

果実中の残留放射能濃度は、処理 75 日後において慣行濃度処理区で 0.031 mg/kg、25 倍濃度処理区で 0.995 mg/kg であった。

果実の抽出画分において、残留放射能の主要成分は未変化のクロフェンテジンで、処理 75 日後に慣行濃度処理区で 33.2%TRR (0.011 mg/kg)、25 倍濃度処理区で 81.8%TRR (0.814 mg/kg) 認められた。

25 倍濃度処理区の処理 75 日後における果実抽出画分において、代謝物 K が 3.9%TRR (0.039 mg/kg) 認められ、光分解により生成したと考えられた。ほかに未同定代謝物が 4%TRR 未満認められた。(参照 4、5、11)

表 12 各試料中の残留放射能及び代謝物

処理区	処理後日数(日)	試料	抽出画分		クロフェンテジン		代謝物 K		抽出残渣	
			%TAR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TAR	mg/kg
慣行濃度	直後	果実	107	0.880	96.6	0.851	ND	ND	0.1	<0.001
	75	果皮	7.08	0.016	33.2	0.011	ND	ND	5.44	0.012
		果肉	1.31	0.003					0.37	<0.001
25 倍濃度	75	果皮	9.79	0.844	81.8	0.814	3.9	0.039	1.01	0.087
		果肉	0.68	0.059					0.06	0.005

ND：検出されず

③ りんごー2

野外栽培のりんご（品種：ゴールドデンデリシャス、トップレッド及びグラニースミス）の果実表面に、水和剤に調製した[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを慣行濃度の 2 倍濃度（0.06%：0.06 kg ai/hL）又は 16 倍濃度（0.48%：0.48 kg ai/hL、グラニースミス種のみ）でそれぞれ 100 µL/個となるように滴下処理し、処理 25（ゴールドデンデリシャス及びトップレッド）又は 64（グラニースミス）日後に果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

果実中の総残留放射能は、2 倍濃度処理区において 0.080～0.224 mg/kg であり、果皮中に 90.8%TRR～95.9%TRR (0.072～0.213 mg/kg)、果肉に 4.1%TRR～9.2%TRR (0.008～0.011 mg/kg) 認められた。

抽出画分中の放射能の主要成分は未変化のクロフェンテジンで、65.0%TRR～85.4%TRR 認められた。主要代謝物として 16 倍濃度処理区で K が 4.3%TRR 認められた。

16 倍濃度処理区の果皮抽出残渣中の残留放射能において、酵素又は酸による加水分解により、クロフェンテジンが 0.6%TRR、代謝物 J が 0.4%TRR、代謝物 M が 0.7%TRR 認められた。(参照 4、5、11)

表 13 各試料中の残留放射能及び代謝物

処理区	品種	処理後日数(日)	試料	抽出画分 ^a		クロフェンテジン		代謝物 K		抽出残渣	
				%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
2 倍濃度	ゴールデンデリシヤス	25	果皮	92.0	0.204	85.4	0.190			3.9	0.009
			果肉	3.9	0.010					0.2	0.001
	トップレッド	25	果皮	82.5	0.090	72.0	0.070			8.3	0.007
			果肉	8.8	0.009					0.4	0.001
	グラニー	64	果皮	80.7	0.064	65.0	0.052			10.3	0.008
			果肉	8.5	0.007					0.5	0.001
16 倍濃度	スミス	64	果皮	90.9	0.641	84.0	0.642	4.3	0.034	2.9	0.023
			果肉	6.0	0.046					0.2	0.002

／：分析せず

^a：表面洗浄液及び抽出液の合計

④ りんごー3<参考資料¹>

野外栽培のりんご幼樹（品種：コックス）に、水和剤に調製した[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを開花直後に葉、小枝、葉柄及び花に 500 g ai/ha の用量で塗布し、10、25、50 及び 100 日後に葉及び小枝を採取して植物代謝試験が実施された。

葉及び小枝試料中の残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

葉及び小枝において、残留放射能は表面洗浄液から処理 100 日後においても 67.1%TRR 認められた。抽出残渣の残留放射能は経時的に増加し、処理 100 日後において 17.0%TRR であった。

抽出画分中の放射能の主要成分は未変化のクロフェンテジンであり、代謝物として B が認められた。（参照 4、5、11）

表 14 葉及び小枝試料中の残留放射能及び代謝物（%TRR）

処理後日数 (日)	抽出画分 ^a	クロフェンテジン		代謝物 B	抽出残渣
10	96.3	81.9	11.0	4.0	
25	94.2	86.8	ND ^b	5.8	
50	88.5	78.4	ND ^b	11.5	
100	83.0	65.9	6.0	17.0	

ND：検出せず

^a：表面洗浄液及び抽出液の合計

^b：降雨の影響により検出されなかった可能性が考えられた。

¹ 試験結果に降雨が影響したと考えられたため、参考資料とした。

⑤ もも

施設栽培のもも（品種：ロッチェスター）の未成熟果実及び葉の表面に、水和剤に調製した[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを経行濃度（0.01%）及び10倍濃度（0.1%、果実のみ処理）でそれぞれ100 µL/個となるように滴下処理し、処理0、62及び70日後に果実を採取して植物代謝試験が実施された。また、経行濃度で処理した果実において、初回処理62日後に同濃度で2回目処理し、初回処理70日後に果実を採取した。

もも果実中の残留放射能及び代謝物は表15に示されている。

残留放射能の大部分は、果実の表面洗浄液に認められ、処理62日後に44.2%TRR～59.0%TRR認められた。抽出残渣は62日後で0.4%TRR～1.1%TRRであった。

果実の抽出画分中の主要成分は、未変化のクロフェンテジンであり、62日後で74.9%TRR～90.9%TRR認められた。主要代謝物としてKが5.4%TRR～8.4%TRR認められ、ほかに代謝物は同定されなかった。（参照4、5、11）

表15 もも果実中の残留放射能及び代謝物

処理区 (処理回数)	処理部位	初回 処理後 日数 (日)	抽出画分 ^a		クロフェンテジン		代謝物 K		抽出残渣	
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
経行濃度 0.01% (単回)	果実	0	100	1.93	87.7	1.70			0.1	0.002
		62	97.8	0.046	74.9	0.036	8.4	0.004	2.2	0.001
経行濃度 0.01% (2回 ^b)	果実	70	97.1	0.344	94.8	0.326			2.9	0.011
10倍濃度 0.1% (単回)	果実	0	99.9	18.7	96.1	18.0			0.1	0.019
		62	99.4	0.698	90.9	0.636	5.4	0.039	0.6	0.004
		70	96.6	0.364	81.0	0.295			3.4	0.013

／：分析せず

a：表面洗浄液及び抽出液の合計

b：2回目処理は初回処理62日後

⑥ レモン

施設栽培のレモン（品種：ユーレカ）の葉面に、水和剤に調製した[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを経行濃度（0.034%）で、350 µL/葉の用量で処理し、処理0、10、25、54及び103日後に葉を採取して植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び代謝物は表16に示されている。

処理葉中の残留放射能は経時的に減少し、処理103日後で26.8%TRRであった。残留放射能の大部分は、表面洗浄液に認められ、処理103日後で87.3%TRR

であった。

表面洗浄液中の主要成分は、未変化のクロフェンテジンであり、処理 103 日後で 77.2%TRR 認められた。代謝物 K が最大で処理 54 日後に 8.5%TRR 認められた。

処理 103 日後の抽出画分中には 20 個以上の代謝物が認められたが、代謝物 K 以外はいずれも 0.04%TRR 以下であり、同定には至らなかった。（参照 4、5、11）

表 16 各試料中の残留放射能及び代謝物

処理後 日数 (日)	総残留 放射能 (%TAR)	各画分中の残留放射能(%TRR)				
		表面洗浄液	クロフェンテジン	代謝物 K	抽出画分	抽出残渣
0	93.1	99.8	97.6	1.2	0.20	0.04
10	91.3	98.2	91.1	5.5	1.59	0.25
25	74.4	97.4	88.2	8.1	1.88	0.75
54	50.2	95.7	84.3	8.5	3.34	1.01
103	26.8	87.3	77.2	6.8	10.3	2.39

⑦ ぶどう

施設栽培のぶどう（品種：ミュラー・トゥルガウ）の果実表面に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを慣行濃度（0.01%）及び 10 倍濃度（0.1%）で滴下処理し、処理直後、処理 24/25 及び 45/46 日後に果実を採取して植物代謝試験が実施された。

果実中の残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

果実から抽出された放射能の大部分は、果実の表面洗浄液中に認められ、処理 45/46 日後で 48.0%TRR～71.6%TRR（0.05～0.32 mg/kg）認められた。抽出残渣は経時的に増加し、処理 45/46 日後には 11.5%TRR～23.0%TRR 認められた。

抽出画分中の主要成分は未変化のクロフェンテジンで、処理 45/46 日後に 55.4%TRR～69.2%TRR 認められた。代謝物 K が最大で処理 24/25 日後の慣行濃度処理区において 9.61%TRR 認められた。（参照 4、5）

表 17 果実中の残留放射能及び代謝物

処理区	処理後 日数 (日)	抽出画分 ^a						抽出残渣	
				クロフェンテジン		代謝物 K			
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
慣行 濃度 (0.01%)	0	99.7	1.06	94.2	1.00	1.40	0.015	0.3	<0.01
	24/25	97.3	0.38	76.9	0.29	9.61	0.04	2.7	0.01
	45/46	77.0	0.08	55.4	0.06	5.11	0.006	23.0	0.03
10 倍 濃度 (0.1%)	0	99.9	8.30	96.4	8.01	1.24	0.10	0.1	0.01
	24/25	98.3	2.48	85.5	2.15	7.13	0.18	1.7	0.04
	45/46	88.5	0.40	69.2	0.31	7.34	0.033	11.5	0.05

^a : 表面洗浄液及び抽出液の合計

クロフェンテジンの植物における主要代謝経路は、1,2,4,5-テトラジン環の還元による代謝物 B の生成、環開裂による代謝物 K の生成、加水分解による代謝物 J 及び M の生成並びにこれらの代謝物の植物繊維への結合が考えられた。

(2) 作物残留試験

国内において、果実及び茶を用いて、クロフェンテジン及び代謝物 B 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。

クロフェンテジン及び代謝物 B の含量の最大残留値は、散布 6 日後に収穫された茶（荒茶）の 93.6 mg/kg であった。

海外において、バナナ及びホップを用いて、クロフェンテジン及び代謝物 K（ホップのみ）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 4 に示されている。

クロフェンテジンの最大残留値は、散布 20 日後に収穫されたホップ（乾燥毬花）の 2.80 mg/kg であった。代謝物 K の最大残留値は、散布 16 日後に収穫されたホップ（乾燥毬花）の 0.22 mg/kg であった。（参照 11、12、16、17）

(3) 家畜代謝試験

① ウシー 1

泌乳牛（ガンジー種、一群雌 1 頭）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 0.27 mg/kg 体重/日（22 mg/kg 飼料相当）で 5 日間経口投与し、毎日朝夕に乳汁を、最終投与 18 時間後にと殺し臓器及び組織を採取して、家畜代謝試験が実施された。

乳汁中の残留放射能濃度は投与 2 日後に定常状態（約 0.007 µg/mL）に達した。

残留放射能濃度の最大値は胆汁中の 1.09 µg/g であり、ほかに肝臓で 0.09 µg/g 認められた。（参照 4、5）

② ウシー 2

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 1 頭）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 2.2 mg/kg 体重/日で 3 日間カプセル経口投与し、毎日朝夕に乳汁を、最終投与 16 時間後にと殺し臓器及び組織を採取して、家畜代謝試験が実施された。

乳汁中の残留放射能濃度は投与開始 3 日後に定常状態（0.18 µg/mL）に達した。乳汁の抽出及び酵素分解により、代謝物 D が 75%TRR 認められたが、ほかの代謝物は同定されなかった。

臓器及び組織中において、残留放射能濃度の最大値は肝臓の 0.76 µg/g であり、次いで腎臓で 0.36 µg/g、腎脂肪で 0.26 µg/g が認められたが、ほかの臓器では 0.02 µg/g 以下であった。代謝物 D が肝臓で 67%TRR、腎臓で 83%TRR、腎脂肪で 90%TRR、それぞれ有機溶剤抽出画分において認められた。ほかに同定された代謝物は認められなかった。（参照 4、5）

③ ヤギー 1

泌乳ヤギ（ザーネン種、一群雌 1 頭）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 0.63 mg/kg 体重（22 mg/kg 飼料相当）で単回経口投与し、投与 72 時間後まで乳汁を経時的に採取し、投与 72 時間後にと殺し臓器及び組織を採取して、家畜代謝試験が実施された。

乳汁中の残留放射能濃度は、投与 24 時間後に最大 0.049 µg/mL に達し、72 時間後には 0.001 µg/mL に減少した。

臓器及び組織中の残留放射能濃度の最大値は肝臓及び眼球中の 0.03 µg/g であり、ほかの臓器では 0.01 µg/g 以下であった。（参照 5）

④ ヤギー 2

泌乳ヤギ（アングロヌビアン種、一群雌 1 頭）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 2.2 mg/kg 体重/日で 7 日間経口投与し、毎日朝夕に乳汁を、数回尿を採取して家畜代謝試験が実施された。

乳汁中の残留放射能濃度は投与開始 3 日後に定常状態（0.2 µg/mL）に達した。乳汁では代謝物 D が 83.5%TRR 認められたほかに代謝物は同定されなかった。尿中の主要代謝物として D が遊離体及び抱合体として同定された。（参照 4、5）

⑤ ニワトリ

産卵鶏（イサワーレンブラウンハイブリッド、雌 8 羽）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 17 mg/kg 体重/日で 3 日間経口投与し、最終投与 12 時間後にと殺して家畜代謝試験が実施された。

試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 18 に示されている。

各日の投与後 24 時間に 70%TRR 以上が排泄された。排泄物中の主要成分として未変化のクロフェンテジンが 56%TRR～70%TRR 認められた。代謝物として

C、D 及び Dg が認められた。

臓器、組織及び卵中の主要成分は未変化のクロフェンテジンであり、主要代謝物として C 及び D の合計が 10%TRR を超えて認められ、最大で肝臓において 19.4%TRR が認められた。（参照 4、5）

表 18 試料中の残留放射能濃度及び代謝物

試料	総残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	クロフェンテジン (%TRR)	代謝物 C+D(%TRR)
肝臓	0.70	33.1	19.4
腹部脂肪	3.04	70.3	4.66
皮膚	0.87	68.2	5.94
筋肉	0.14	33.5	17.7
未産の卵	0.60	32.1	
卵黄(投与 2 日後)	0.17		
卵白(投与 2 日後)	0.02		

／：分析せず

(4) 畜産物残留試験

① ウシー 1

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、クロフェンテジンを 28 日間混餌〔原体：0、200（1 倍量）、600（3 倍量）及び 2,000（10 倍量） mg/頭/日 〕投与し、全クロフェンテジン²を分析対象化合物として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。

全クロフェンテジンの最大残留値は、投与 14 日後の乳汁で $0.27 \mu\text{g/g}$ 、肝臓で $3.1 \mu\text{g/g}$ 、腎臓で $0.55 \mu\text{g/g}$ 、心臓で $0.05 \mu\text{g/g}$ であった。（参照 5）

② ウシー 2

ウシ（品種不明、一群 4 頭）に、クロフェンテジン（原体：0 及び 0.02 mg/kg 体重/日）を 28 日間カプセル経口投与し、全クロフェンテジンを分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

全クロフェンテジンの最大残留値は、肝臓及び腎臓のいずれの試料においても検出限界（ $0.05 \mu\text{g/g}$ ）未満であった。（参照 5）

③ ニワトリ

産卵鶏（品種不明、一群雌 10 羽）に、クロフェンテジンを 0、0.05、0.15、0.50 及び 6.0 mg/kg の濃度で 28 日間混餌投与し、全クロフェンテジンを分析対象化

² クロフェンテジン及び代謝物を代謝物 J に変換、分析し、クロフェンテジンに換算したもの（以下同じ。）。

合物として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。

全クロフェンテジンの最大残留値は、投与 29 日後の卵で 0.06 µg/g、肝臓では 0.08 µg/g、腎臓では 0.06 µg/g、腹部脂肪では 0.13 µg/g、皮下脂肪（皮膚を含む。）では 0.09 µg/g であった。（参照 5）

5. 動物体内動態試験

（1）ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 又は 5 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 若しくは 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は非標識のクロフェンテジンを 14 日間反復経口投与した後に[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与（以下 [5.（1）] において「反復経口投与」という。）して、血中濃度推移が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

経口投与後の血漿中総放射能濃度は緩やかに上昇し、4～8 時間後に C_{max} に達した。未変化のクロフェンテジンも同様に C_{max} に達し、C_{max} 時の総放射能に対するクロフェンテジンの割合は、単回投与群で 45.6%～54.5%、反復経口投与群で 9.73%～27.8%であった。クロフェンテジンの血漿からの消失は総放射能に比べて速やかであった。血漿中薬物動態学的パラメータに雌雄で顕著な差は認められなかった。（参照 3、11）

表 19 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口								反復経口			
投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重/日			
成分	総放射能		クロフェン テジン		総放射能		クロフェン テジン		総放射能		クロフェン テジン	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	6	4	6	8	6	8	6	4	4	4	4
C _{max} (µg/mL)	1.60	1.31	0.73	0.63	15.6	14.1	8.5	6.6	1.13	0.69	0.110	0.192
T _{1/2} (hr)	—	—	2.4	2.5	—	—	3～4	3～4	—	—	1.6	1.6

—：算出せず

b. 吸収率

排泄試験 [5.（1）④] における尿中排泄率から、単回経口投与後 96 時間の吸収率は少なくとも 0.1 mg/kg 体重投与群で 21.6%、10 mg/kg 体重投与群で 19.2% 及び 1,000 mg/kg 体重投与群で 2.0%と考えられた。

② 分布

a. 全身オートラジオグラフィー

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で経口投与して、全身オートラジオグラフィーにより放射能分布が検討された。

放射能の大部分は腸内に認められた。臓器及び組織中の放射能濃度は投与 8 時間後に最高値に達し、主に肝臓、腎臓及び鼻甲介に認められた。放射能は投与 24 時間後には体内から消失した。（参照 3、11）

b. 分布－1

排泄試験〔5.(1)④〕で得られた投与 89 又は 96 時間後の臓器及び組織を試料として、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 20 に示されている。

10 mg/kg 体重投与群では単回経口及び反復経口投与群のいずれにおいても、残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高い値を示し、肝臓で 0.30～0.49 µg/g、腎臓で 0.21～0.47 µg/g であった。1,000 mg/kg 体重の単回経口投与群においては、残留放射能濃度は血漿（10.7～15.8 µg/g）で最も高かった。臓器及び組織における残留放射能濃度に雌雄で顕著な差は認められなかった。（参照 3、11）

表 20 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（µg/g）

投与量	投与方法	性別	投与 96 時間後
0.1 mg/kg 体重 ^a	単回経口	雄	肝臓(ND～0.02)、脾臓(ND～0.02)、腎臓(ND～0.01)、心臓(ND～0.01)
		雌	ND
10 mg/kg 体重	単回経口	雄	肝臓(0.30)、腎臓(0.21)、血漿(0.16)、脂肪(0.14)、副腎(0.12)、皮膚(0.11)、肺(0.09)、心臓(0.07)、脾臓(0.07)、脳(0.07)
		雌	腎臓(0.47)、肝臓(0.37)、血漿(0.17)、皮膚(0.13)、脂肪(0.13)、副腎(0.12)、脾臓(0.12)、肺(0.11)、心臓(0.09)
1,000 mg/kg 体重	単回経口	雄	血漿(10.7)、脂肪(8.5)、副腎(6.6)、肝臓(6.4)、皮膚(3.5)、腎臓(3.1)、筋肉(2.6)、生殖腺(2.5)、脳(2.4)、カーカス ³ (2.2)、心臓(1.6)、肺(1.3)
		雌	血漿(15.8)、副腎(12.0)、肝臓(11.3)、脂肪(5.7)、腎臓(4.0)、皮膚(3.9)、肺(3.3)、生殖腺(3.1)、脳(2.7)、筋肉(2.7)、心臓(2.6)、脾臓(2.0)
10 mg/kg 体重/日	反復経口	雄	肝臓(0.46)、腎臓(0.40)、肺(0.25)、脂肪(0.21)、心臓(0.20)、生殖腺(0.19)、脳(0.18)、筋肉(0.16)、皮膚(0.11)
		雌	肝臓(0.49)、腎臓(0.28)、副腎(0.14)、脂肪(0.14)、脾臓(0.12)、肺(0.11)、カーカス(0.11)、生殖腺(0.10)

ND：検出されず

^a：投与 89 時間後

³ 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。）。

c. 分布－2

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 若しくは 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 6、24、48、72、96 及び 144 時間後にと殺、又は 20 mg/kg 体重で 20 日間反復経口投与し、投与開始 1、5、10、15、20 及び 25 日後にと殺し、体内分布試験が実施された。

単回経口投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 21、反復経口投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 22 に示されている。

単回経口投与群において、T_{max} 付近で各臓器及び組織中の放射能濃度は最大となり、24 時間までは急速に減少したが、その後消失速度は著しく低下した。

反復経口投与群において、投与開始 25 日後の残留放射能濃度は肝臓中で最も高く、雄では 3.93 µg/g、雌では 3.15 µg/g 認められた。肝臓、腎臓、皮膚等では投与開始 1 日後に比べて投与開始 25 日後の残留放射能濃度が高値であった。（参照 3、11）

表 21 単回経口投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（µg/g）

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 144 時間後
10 mg/kg 体重	雄	脂肪(9.35)、肝臓(3.27)、腎臓(2.30)、副腎(1.58)、甲状腺(0.688)、血漿(0.627)、全血(0.551)	肝臓(0.125)、腎臓(0.064)、全血(0.057)、脂肪(0.023)、副腎(0.012)、血漿(0.006)、甲状腺(0.004)
	雌	脂肪(8.96)、肝臓(3.62)、腎臓(2.83)、副腎(2.12)、血漿(0.635)、全血(0.580)、甲状腺(0.457)	肝臓(0.125)、腎臓(0.080)、全血(0.065)、副腎(0.026)、脂肪(0.020)、血漿(0.008)、甲状腺(0.003)
1,000 mg/kg 体重	雄	脂肪(114)、副腎(18.7)、肝臓(8.01)、血漿(7.01)、全血(6.42)、甲状腺(5.54)、腎臓(4.03)	全血(0.908)、肝臓(0.880)、脂肪(0.545)、腎臓(0.421)、血漿(0.308)、副腎(0.246)、甲状腺(0.035)
	雌	脂肪(177)、副腎(36.8)、甲状腺(10.2)、血漿(9.08)、全血(8.45)、肝臓(8.24)、腎臓(5.11)	全血(1.85)、脂肪(1.79)、副腎(1.69)、肝臓(1.62)、腎臓(0.770)、血漿(0.462)、甲状腺(0.112)

^a：投与 6 時間後

表 22 反復経口投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	投与開始 1 日後	投与開始 25 日後
20 mg/kg 体重/日	雄	脾臓(2.81)、全血(1.89)、肝臓(1.21)、腎臓(0.84)、副腎(0.26)、精巣(0.25)、皮膚(0.20)、心臓(0.18)、腎脂肪(0.17)、筋肉(0.11)	肝臓(3.93)、脾臓(3.74)、腎臓(2.11)、全血(1.36)、精巣上体(1.23)、腎脂肪(0.84)、肺(0.63)、副腎(0.63)、皮膚(0.51)、血漿(0.50)
	雌	脾臓(3.36)、全血(2.41)、腎臓(1.71)、肝臓(1.07)、皮膚(0.39)、心臓(0.23)、筋肉(0.19)、副腎(0.14)、腎脂肪(0.14)	肝臓(3.15)、腎臓(2.24)、脾臓(1.99)、腎脂肪(1.76)、全血(1.55)、卵巣(0.77)、副腎(0.76)、皮膚(0.75)、肺(0.67)、血漿(0.54)

③ 代謝

SD ラット (性別及び匹数不明) に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 24 時間後に尿及び糞を採取して、代謝物同定試験が実施された。なお、尿は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験② [7.(2)] で得られた尿と混合して、代謝物の分析が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 23 に示されている。

尿中では、未変化のクロフェンテジンが 0.54%TAR 認められたほか、主要代謝物として F (抱合体を含む。) が 6.12%TAR 認められ、そのほか C、D 及び E (それぞれ抱合体を含む。) が少量認められた。

糞中では、未変化のクロフェンテジンが 40.3%TAR 認められた。代謝物として D/E が 1.3%TAR 認められたほか代謝物は同定されなかった。

クロフェンテジンのラットにおける主要代謝経路として、フェニル環の塩素のメチルチオ基による置換及びフェニル環の水酸化の後に抱合化される経路が考えられた。(参照 3、11)

表 23 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試料	総放射能	クロフェンテジン	代謝物
尿	18	0.54	Fc _b (3.96)、Fc _a (1.98)、D(0.90)、E(0.54)、C(0.18)、F(0.18)、Cc/Dc/Ec(4.50)
糞	65	40.3	D/E(1.3)

④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 0.1、10 若しくは 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は非標識のクロフェンテジンを 14 日間反復経口投与した後に[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与した。投与後 89 又は 96 時間の尿及び糞を試料として、排泄試験が実施された。

経口投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間に 58.6%以上が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄された。（参照 3、11）

表 24 経口投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法		単回経口						反復経口	
投与量		0.1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重/日	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～24 時間 ^a	18.2	18.8	17.7	17.8	0.8	0.6	11.9	15.4
	0～96 時間 ^b	21.7	21.6	19.2	20.4	2.0	4.5	14.4	17.6
糞	0～24 時間 ^a	54.8	58.3	71.4	57.9	77.0	58.0	55.8	61.8
	0～96 時間 ^b	75.9	75.1	77.9	72.8	98.8	95.5	83.7	82.9
合計(0～96 時間 ^b)		97.5	96.8	97.1	93.3	101	100	98.1	100

^a : 0.1 mg/kg 体重投与群では投与後 0～17 時間。

^b : 0.1 mg/kg 体重投与群では投与後 0～89 時間。

（2）ラット②

SD ラット（6 時間後と殺群：妊娠雌 2 匹、24 時間後と殺群：妊娠雌 3 匹）に、非標識のクロフェンテジンを妊娠 7～13 日に 3,200 mg/kg 体重、妊娠 14 日に 320 mg/kg 体重で経口投与した後、妊娠 20 日に[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で経口投与し、最終投与 6 及び 24 時間後にと殺して、胎児への移行試験が実施された。

母動物の臓器及び組織並びに胎児における残留放射能濃度は表 25 に示されている。

母動物において脂肪で最も高い残留放射能が認められた。

T_{max} 付近における胎児の残留放射能濃度は、母動物の臓器及び組織よりも低く、クロフェンテジンは胎盤を通過し難いと考えられた。胎児に移行した残留放射能の消失は母動物の血漿、臓器及び組織よりも遅かった。（参照 3、11）

表 25 母動物の臓器及び組織並びに胎児における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 24 時間後
10 mg/kg 体重	母動物	脂肪(7.70～12.8)、副腎(3.21～9.76)、肝臓(4.64～5.62)、血漿(3.68～6.43)、腎臓(3.56～6.23)、皮膚・被毛(2.88～6.51)、卵巣(3.85～5.13)、筋肉(2.63～4.12)、肺(1.50～2.69)、心臓(1.32～1.87)、脾臓(0.82～1.49)	脂肪(2.00～6.90)、腎臓(1.00～4.32)、肝臓(0.99～2.09)、血漿(0.33～1.15)、卵巣(0.12～0.97)、副腎(0.19～0.59)、皮膚・被毛(0.32～0.37)、脾臓(0.15～0.45)、肺(0.17～0.43)、心臓(0.12～0.25)
		胎盤(0.84～1.56)、羊水(0.19～0.33)	胎盤(0.22～0.42)、羊水(0.02～0.07)
	胎児	0.75～1.18	0.04～0.60

^a : 最終投与 6 時間後

(3) マウス

ICR マウス（排泄試験：一群雌雄各 3 匹、分布試験：一群雌雄各 5 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して動物体内動態試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 26 に示されている。

残留放射能濃度は肝臓で最も高く 0.11～0.18 µg/g であった。

尿及び糞中には、放射能は投与後 96 時間に雄で 94.8%TAR～95.4%TAR 及び雌で 92.0%TAR～94.1%TAR が認められ、大部分が投与後 24 時間に排泄された。投与後 96 時間で尿中に 20.3%TAR～37.6%TAR、糞中に 57.8%TAR～75.1%TAR が認められ、主に糞中に排泄された。

排泄率並びに臓器及び組織中の残留放射能濃度に、雌雄で顕著な差は認められなかった。（参照 3、4、11）

表 26 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	投与方法	性別	投与 96 時間後
10 mg/kg 体重	単回経口	雄	肝臓(0.11)、腎臓(0.01)、肺(0.01)、消化管(0.01)、皮膚(0.01)
		雌	肝臓(0.18)、消化管(0.04)、腎臓(0.03)、肺(0.02)、脾臓(0.02)、生殖腺(0.02)、骨(0.02)、皮膚(0.02)

(4) ウサギ

NZW ウサギ（一群雌雄各 3 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して動物体内動態試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 27 に示されている。

投与 96 時間後の臓器及び組織中の残留放射能濃度は、胆汁、肝臓及び腎臓で高かった。

投与放射能は、投与後 96 時間で尿中に 28.9%TAR～45.4%TAR、糞中に 43.9%TAR～69.4%TAR が認められ、主に糞中に排泄された。排泄は速やかで、投与後 48 時間に 89.8%TAR が排泄された。

排泄率並びに臓器及び組織中の残留放射能濃度に、雌雄で顕著な差は認められなかった。（参照 3、4、11）

表 27 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	投与方法	性別	投与 96 時間後
10 mg/kg 体重	単回経口	雄	胆汁(0.79～1.41)、肝臓(0.15～0.23)、腎臓(0.05～0.10)、皮膚(0.02～0.09)、副腎(0.03～0.06)、脾臓(0.01～0.05)、心臓(0.02～0.04)、眼(0.01～0.04)、肺(0.02～0.03)、甲状腺(0.01～0.03)
		雌	胆汁(0.28～0.63)、肝臓(0.15～0.48)、腎臓(0.07～0.15)、皮膚(0.03～0.09)、甲状腺(0.03～0.06)、肺(0.02～0.05)、副腎(0.03～0.04)、生殖腺(0.02～0.04)、心臓(0.02～0.03)、脳(0.02～0.03)

(5) イヌ

ビーグル犬（静脈内投与：一群雌雄各 2 匹、経口投与：一群雌雄各 3 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 0.1 mg/kg 体重で静脈内投与又は 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、静脈内投与群は投与 144 時間後、経口投与群は投与 96 時間後にと殺して動物体内動態試験が実施された。（参照 3、4、11）

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中放射能濃度から得られた薬物動態学的パラメータは表 28 に示されている。

表 28 薬物動態学的パラメータ

投与方法	静脈内		単回経口	
投与量	0.1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	0.5	0.5	4	6
C _{max} (µg/mL)	0.048	0.048	0.05	0.06

b. 吸収率

排泄試験 [5.(5)③] における単回経口投与後 96 時間の尿中及びケージ洗浄液中の放射能から推定された吸収率は、少なくとも雄で 2.24%、雌で 5.49%と算出された。

② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 29 に示されている。

表 29 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	投与方法	性別	放射能濃度 ^a
0.1 mg/kg 体重	静脈内	雄	下垂体(0.04)、肝臓(0.01)、骨(0.01)、副腎(0.01)
		雌	胆汁(0.02)、下垂体(0.02)、肝臓(0.01)
10 mg/kg 体重	単回経口	雄	胆汁(0.44)、肝臓(0.14)、下垂体(0.11)、甲状腺(0.10)、硝子体液(0.07)
		雌	胆汁(2.68)、肝臓(0.29)、甲状腺(0.22)、生殖腺(0.09)、下垂体(0.08)

^a：静脈内投与群は投与 144 時間後、経口投与群は投与 96 時間後。

③ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 30 に示されている。

静脈内投与群及び経口投与群ともに、投与後 48 時間で大部分が排泄され、主に糞中に排泄された。排泄に顕著な性差は認められなかった。

表 30 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		静脈内		単回経口	
投与量		0.1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
尿	0～24 時間	19.5	19.5	1.04	0.73
	24～48 時間	1.65	1.26	0.55	0.39
	0～96 時間	22.1	21.5	1.72	2.23
	0～144 時間	22.6	21.7	／	
糞	0～24 時間	54.4	30.4	38.0	62.2
	24～48 時間	10.6	37.5	54.1	12.9
	0～96 時間	66.2	70.2	93.8	96.9
	0～144 時間	66.5	70.8	／	
ケージ洗浄液		6.05	6.62	0.52	3.26
合計		95.2	99.1	96.0	102

／：該当なし

(6) ヒヒ

野生ヒヒ（一群雌雄各 1 匹）に、[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 96 時間後まで尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。また、排泄試験終了後、同じ動物に非標識のクロフェンテジンを 100、200 又は 400 mg/kg 体重で 1 日 4 回、56 日間経口投与し、非標識のクロフェンテジンの投与開始 52 日後に[3,6-tet-¹⁴C]クロフェンテジンを 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、非標識のクロフェンテジンの投与開始 56 日後にと殺して、体内分布及び代謝物同定・定量試験が実施された（投与量は表 31 参照）。

反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 32 に、単回経口投与後の尿及び糞中排泄率は表 33 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪のほか肝臓及び腎臓で高く、雌雄に顕著な差は認められなかった。

単回経口投与後 96 時間に、雄では尿に 15.4%TAR、糞に 43.2%TAR が、雌では尿に 28.5%TAR、糞に 44.3%TAR が認められ、主に糞中に排泄された。

代謝物同定・定量試験では、標識体投与後 96 時間の尿の抽出画分中において、未変化のクロフェンテジンが雄で 3%TRR、雌で 5%TRR 認められ、ほかに代謝物として雄では D が 26%TRR、Dg が 46%TRR、F(水酸基の位置不明)が 5%TRR、雌では D が 12%TRR、Dg が 64%TRR、F(水酸基の位置不明)が 4%TRR 認められた。ほかの代謝物は 10%TRR 未満であり、同定されなかった。(参照 3、4、11)

表 31 体内分布試験における投与量

検体	投与開始後 日数(日)	投与量(mg/kg 体重)	
		雄	雌
クロフェンテジン ^a	1～4	100	100
	5～30	200	200
	31～32	400	400
	33～36	400	200
	37～39	400	100
	40～56	400	200
[3,6-tet- ¹⁴ C]クロフェンテジン	52	10	10

^a : 1 日当たり 4 回投与

表 32 反復経口投与後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (%TAR)

投与量	投与方法	性別	投与 96 時間後
10 mg/kg 体重	経口	雄	腎脂肪(0.23)、精巣上体脂肪(0.16)、肝臓(0.10)、腎臓(0.06)、血漿(0.02)、血液(0.02)
		雌	腎脂肪(0.15)、肝臓(0.12)、腎臓(0.07)、血漿(0.03)、血液(0.03)、脳(0.03)

表 33 単回経口投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口	
投与量		10 mg/kg 体重	
性別		雄	雌
尿	0～24 時間	8.9	22.9
	0～96 時間	15.4	28.5
糞	0～24 時間	24.6	36.4
	0～96 時間	43.2	44.3
合計(尿及び糞：0～96 時間)		58.6	72.8

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

クロフェンテジン（原体）のラット、マウス、モルモット、ハムスター及びイヌを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 34 に示されている。（参照 3、7、11）

表 34 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状 (投与後時間)
	雄	雌	
SD ラット ^a 雌雄各 6 匹	>3,200	>3,200	雄：1,130 mg/kg 体重投与群で流涎 (投与 25 分後から、1/6 例) 3,200 mg/kg 体重投与群で尿失禁 (投与 23 分後から、1/6 例) 雌：症状なし 雌雄：死亡例なし
SD ラット ^b 雌雄各 5 匹	>5,200	>5,200	雌雄：症状及び死亡例なし
ICR マウス ^a 雌雄各 6 匹	>3,200	>3,200	雌雄：症状及び死亡例なし
ICR マウス ^b 雌雄各 5 匹	>5,200	>5,200	雌雄：症状及び死亡例なし
シリアンハムスター ^a 雌雄各 6 匹	>3,200	>3,200	雌雄：症状及び死亡例なし
Hartley モルモット ^a 雌 2 匹	/	>1,500	雌：症状及び死亡例なし
ビーグル犬 ^a 雌雄各 1 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし

/：該当なし

^a：溶媒として、0.5%トラガントゴム水溶液が用いられた。

^b：溶媒として、0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。

(2) 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ、モルモット及びネコを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 35 に示されている。（参照 3、11）

表 35 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	一般状態	Wistar ラット	雄 10	0、100、 300、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
		ddY マウス	雄 10	0、100、 300、1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重： 腹臥歩行(投与後 90 ～120 分、1/10 例)
呼吸・ 循環器系	呼吸数、血圧、 心拍数、心電 図	ネコ (系統不明)	雄 3	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
自律 神経系	摘出回腸	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁹ 、 10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ g/mL	—	影響なし
	摘出回腸 (アゴニスト 作用)	Hartley モルモット	雄 5	0、10 ⁻⁹ 、 10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ g/mL	—	影響なし
消化 器系	胃腸管輸送能 (炭末輸送能)	ddY マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
骨格 筋系	摘出横隔膜 神経筋	Wistar ラット	雄 5	0、10 ⁻⁹ 、 10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ g/mL	—	影響なし
血液	出血時間	ddY マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
	溶血作用	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、10 ⁻⁹ 、 10 ⁻⁸ 、10 ⁻⁷ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ g/mL	—	影響なし

注) 溶媒として、いずれの試験とも 0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌投与

(原体：0、40、400 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。回復群には 90 日間の検体投与終了後、6 週間の回復期間が設けられた。

表 36 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		40 ppm	400 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.65	26.2	265
	雌	2.96	29.3	292

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

6 週間の回復期間後、肝重量及び小葉中心性肝細胞肥大はほぼ完全に回復し、腎及び脾重量は回復傾向が認められた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量⁴増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄：2.65 mg/kg 体重/日、雌：2.96 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、7、11)

表 37 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
4,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 2 週以降) ・腎絶対及び比重量増加	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 5 週以降) ・脾絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 §
400 ppm 以上	・TP、Alb 及び Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 §	・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計解析は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 20 匹、中間と殺群：一群雌雄各 5 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、3,000、9,000 及び 27,000 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 64 日後に中間と殺が実施され、回復群には 90 日間の検体投与終了後、4 週間の回復期間が設けられた。

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	9,000 ppm	27,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	202	602	1,900
	雌	221	662	1,990

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

各投与群で認められた毒性所見は 4 週間の回復期間後観察されなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm 未満（雄：202 mg/kg 体重/日未満、雌：221 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3、4、11）

表 39 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
27,000 ppm	・死亡(2 例) ・Ht 減少	
9,000 ppm 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少 §¹ (投与 1 週以降) ・Hb、MCV 及び MCH 減少 ・TG 増加	・体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少 §¹(投与 1 週以降) ・Hb、Ht 及び MCH 減少
3,000 ppm 以上	・脱毛(投与 1 週以降) ・T.Chol、TP、Alb 及び Glob 増加 ・A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 §² ・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド枯渇 §²	・脱毛 ^a(投与 31 週以降) ・Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 §² ・甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド枯渇 §²

§¹：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

§²：統計解析は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：9,000 ppm 以上投与群では投与 1 週以降。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①及び② [7.(1)及び(2)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：2.65 mg/kg 体重/日、雌：2.96 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 40 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.3	151	757
	雌	35.2	177	885

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で TG 増加、雌でリン増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：30.3 mg/kg 体重/日、雌：35.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、11）

表 41 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・リン増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 §	
1,000 ppm 以上	・TG 増加	・リン増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計解析は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	124	306	705
	雌	130	296	783

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、8,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 20,000 ppm（705 mg/kg 体重/日）、雌で 3,200 ppm（130 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、11）

8. 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 6 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、1,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 43 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 43 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	1,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.75	33.2	693
	雌	1.70	38.8	719

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で Chol 及び TG 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.75 mg/kg 体重/日、雌：1.70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、11）

表 44 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
20,000 ppm	・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 好酸性化を伴う門脈周囲性肝細胞肥大 §	・ 門脈周囲性肝細胞肥大 § ・ 肝絶対重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ Chol 及び TG 増加	・ Chol 及び TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計解析は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [一群雌雄各 50 匹、中間と殺群（52 週）：一群雌雄各 20 匹] を用いた混餌投与（原体：0、10、40 及び 400 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 45 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量		10 ppm	40 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.43	1.72	17.3
	雌	0.55	2.18	22.1

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 46、甲状腺腫瘍の発生頻度は表 47 に示されている。

400 ppm 投与群の雄で f-T₄ の増加が認められた。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、400 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、400 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm（雄：1.72 mg/kg 体重/日、雌：2.18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、11）

（甲状腺に対する影響については [13.(4)及び(5)] を参照）

表 46 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
400 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化 ・甲状腺コロイド凝集 ・ハーダー腺間質単核細胞浸潤	・肝絶対及び比重量増加
40 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 47 甲状腺腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	10	40	400	0	10	40	400
検査動物数(匹)	70	70	70	70	69	70	68	70
ろ胞細胞過形成	2	2	8	5	0	0	1	3
ろ胞細胞腺腫	1	1	0	3	2	0	1	1
ろ胞細胞癌	1	1	2	5	1	0	0	0
ろ胞細胞腺腫＋癌	2	2	2	8*	3	0	1	1

*: $p < 0.1$ （カイ二乗検定又は Kruskal Wallis の層別順位検定）

（３）105 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照）による 105 週間発がん性試験が実施された。

表 48 105 週間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.0	50.7	543
	雌	5.3	56.9	557

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 49 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌で死亡率が増加し、死因はアミロイド変性と考えられた。

500 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌において、良性及び悪性の肝細胞腫瘍の合計が統計学的有意差をもって増加したが、用量相関が認められなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

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、5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、雌で死亡率増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：50.7 mg/kg 体重/日、雌：56.9 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 3、4、7、11）

表 49 105 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 精巣絶対及び比重量増加	・ 死亡率増加 ・ 肝及び心絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 神経毒性試験

（1）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、1,750 及び 12,300 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 50 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量		250 ppm	1,750 ppm	12,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	131	931
	雌	24.8	168	1,220

本試験において、12,300 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（投与 9 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 12,300 ppm (931 mg/kg 体重/日)、雌で 1,750 ppm (168 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 11）

10. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30～40 匹）を用いた混餌投与（原体：0、4、40 及び 400 ppm、平均検体摂取量は表 51 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 51 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			4 ppm	40 ppm	400 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.28	2.79	27.8
		雌	0.33	3.22	31.7
	F ₁ 世代	雄	0.35	3.57	36.1
		雌	0.39	3.85	38.5
	F ₂ 世代	雄	0.36	3.55	36.1
		雌	0.38	3.85	39.3

本試験において、親動物では、雄では検体投与の影響は認められず、400 ppm

投与群の F₁ 雌で体重増加抑制、児動物では 400 ppm 投与群の F₂ 児動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量 400 ppm (P 雄 : 27.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 36.1 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 36.1 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (P 雌 : 3.22 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 3.85 mg/kg 体重/日、F₂ 雌 : 3.85 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 40 ppm (P 雄 : 2.79 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.22 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 3.57 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 3.85 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3、4、7、11)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 37 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、320、1,280 及び 3,200 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC ナトリウム水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

3,200 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重増加抑制 (妊娠 7~21 日) 及び小葉中心性肝細胞肥大、1,280 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 320 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 3,200 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 3、4、7、11)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口投与 (原体 : 0、250、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC ナトリウム水溶液) して発生毒性試験が実施された。

本試験において、3,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制 (妊娠 7~10 日以降)、同投与群の胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は、母動物及び胎児とも 1,000 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 3、4、7、11)

1 1. 遺伝毒性試験

クロフェンテジン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母を用いた体細胞組換え試験、マウスリンパ腫細胞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線維芽細胞 (CHL/IU) 及び卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた優性致死試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 52 に示されている。チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験において 6,000 µg/mL の高用量で弱陽性の結果が認められたが、*in vivo* におけるマウスを用いた小核試験を含むほか

の試験の結果は全て陰性であったことから、クロフェンテジンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、4、7、11）

表 52 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株) 156～2,500 µg/ディスク (-S9) 78.1～1,250 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) 10～3,300 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) 50～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株) 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	体細胞組換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D7 株) 12.5～200 µg/mL(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) 15～128 µg/mL(-S9) 2～128 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU) 750～6,000 µg/mL (-S9 : 24、48 時間処理) 688～5,500 µg/mL (+S9 : 18 時間処理)	弱陽性 (S9)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) 0.4～4 µg/mL (+S9 : 2 時間処理、-S9 : 20 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	優性致死試験	SD ラット (一群雄 30 匹、雌 60 匹) 0.28、2.81 及び 27.8 mg/kg 体重/日 (雄 104 日間混餌投与、投与 74 日後に交配)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹) 800、1,600 及び 3,200 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、6 時間後に採取)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹) 8,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与後、24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

クロフェンテジン（原体）の急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 53 に示されている。（参照 3、7、11）

表 53 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	SD ラット ^a 雌雄各 6 匹	>1,330	>1,330	雌雄：症状及び死亡例なし
	SD ラット ^b 雌雄各 5 匹	>2,100	>2,100	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：円背、立毛、被毛浸潤 雌雄：死亡例なし
		>5.20	>5.20	

a：溶媒として、0.5%トラガントゴム水溶液が用いられた。

b：溶媒として、0.5%CMC ナトリウム水溶液が用いられた。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロフェンテジン（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性並びに Hartley モルモットを用いた皮膚刺激性試験及び皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して、結膜刺激反応が認められたが、48 時間以内に回復した。モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性及び感作性が認められた。（参照 3、7、11）

1 3. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 40 匹）にクロフェンテジンを 2 週間混餌投与（原体：0、10、40 及び 400 ppm、平均検体摂取量不明）した後、肝ミクロソームを調製し、肝比重量、肝タンパク量並びに P450、シトクロム b₅、ECOD 及びアルドリンエポキシ化の活性を測定して、肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

試験結果の概要は表 54 に示されている。

40 ppm 以上投与群の雄で ECOD 活性増加、400 ppm 投与群の雄でシトクロム b₅ 誘導及び肝比重量増加、雌で ECOD 活性増加、雌雄で P450 の誘導、アルドリンエポキシ化活性増加及び肝タンパク量増加が認められた。クロフェンテジンの投与により肝薬物代謝酵素の誘導が認められた。（参照 3、4、11）

表 54 試験結果概要

投与群	雄	雌
400 ppm	- 肝比重量(1.10 倍)及び肝タンパク量(1.12 倍)増加 - アルドリンエポキシ化活性(1.32 倍)増加 - P450(1.36 倍)及びシトクロム b₅(1.53 倍)誘導	- 肝タンパク量(1.12 倍)増加 - ECOD 活性増加(1.20 倍) - アルドリンエポキシ化活性(1.22 倍)増加 - P450(1.24 倍)誘導
40 ppm 以上	ECOD 活性(1.22 倍以上)増加	40 ppm 以下 影響なし
10 ppm	影響なし	

(2) 肝薬物代謝酵素誘導 (マウス)

離乳直後の ICR マウス (一群雄 9~10 匹) にクロフェンテジンを 8 週間混餌投与 (原体 : 0、400 及び 27,000 ppm、平均検体摂取量不明) した後、肝ミクロソームを調製し、肝重量並びに P450 及びシトクロム b₅ の活性を測定して肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

27,000 ppm 投与群の雄においては、肝重量が 37% の増加、P450 及びシトクロム b₅ が対照群と比較してそれぞれ 3.2 倍及び 2.8 倍の誘導が認められ、検体投与による肝薬物代謝酵素の誘導が認められた。(参照 3、4、11)

(3) 下垂体前葉及び甲状腺に対する影響 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 40 匹) にクロフェンテジンを 6 週間混餌投与 (原体 : 0、400 及び 30,000 ppm) し、30,000 ppm 投与群 (雄 5 匹) の甲状腺スライド標本を用いて形態計測法を含む病理組織学的検査が実施された。また、0、400 及び 30,000 ppm 投与群 (一群雌雄各 5 匹) の下垂体前葉及び甲状腺の電子顕微鏡検査が実施された。

甲状腺の病理組織学的検査の結果は表 55 に示されている。

30,000 ppm 投与群において、甲状腺の総面積及びろ胞細胞数の増加が認められた。

下垂体前葉及び甲状腺の電子顕微鏡検査の結果、下垂体前葉では、30,000 ppm 投与群の雄 (5/5 例) 及び 400 ppm 投与群の雄 (1/5 例) の TSH 産生細胞に粗面小胞体の肥大及び拡張並びに中等度の電子密度の不定形物質を有する拡張した扁平嚢が認められた。雌では下垂体前葉に異常は認められなかった。甲状腺では、雌雄に検体投与に関連した異常は認められなかった。(参照 3、4、11)

表 55 甲状腺の病理組織学的検査の結果

投与群	総面積(mm ²)	ろ胞数	ろ胞細胞数
対照群	2,520	730	15,800
30,000 ppm	3,980*	910	23,100**

注) 表中の数値は両側甲状腺の平均値を示す。

* : 片側検定 : p<0.05 ** : 片側検定 : p<0.01

(4) 甲状腺及び肝臓に対する影響（ラット）

SD ラット（一群雄 20 匹）に 4 週間混餌投与（原体：0、10、400、3,000 及び 30,000 ppm、平均検体摂取量は表 56 参照）して、甲状腺及び肝臓への影響が検討された。

表 56 平均検体摂取量

投与群		10 ppm	400 ppm	3,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.58	22.7	169	1,640

400 ppm 以上投与群において、肝及び甲状腺絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞細胞有糸分裂活性上昇、肥大及び過形成、コロイド枯渇並びに肝ミクロソーム UDPGT 増加（400 ppm 投与群では 1.68～2.67 倍、30,000 ppm 投与群では 3.68～5.44 倍）が認められた。（参照 3、4、11）

(5) 甲状腺に対する影響（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(2)] において、400 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度が増加したことから、SD ラット（一群雄 60 匹、生化学的検査及び病理組織学的検査に各 30 匹）に 13 週間混餌投与（原体：0、10、40、400 及び 30,000 ppm、平均検体摂取量は表 57 参照）して、生化学的検査及び病理組織学的検査が実施され、甲状腺に対する影響が検討された。

表 57 平均検体摂取量

投与群		10 ppm	40 ppm	400 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	2.88	28.9	2,250

400 ppm 以上投与群で肝 UDPGT 増加（400 ppm 投与群では 1.63～1.80 倍、30,000 ppm 投与群では 3.54～4.22 倍）、30,000 ppm 投与群で f-T₃ 減少（0.81 倍）、T₄ 増加（1.27 倍）及び TSH 増加（3.39 倍）が認められた。

30,000 ppm 投与群において甲状腺絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞細胞肥大並びに下垂体 TSH 産生細胞の限局性肥大が認められた。肝臓では、400 ppm 以上投与群において肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照 3、4、11）

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物／分解物）

1. 遺伝毒性試験（代謝物／分解物 B、I、J 及び K）

代謝物 B（植物由来）並びに分解物 I（土壌及び水由来）、代謝／分解物 J（植物及び土壌由来）及び K（植物、土壌及び水由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 58 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 11）

表 58 遺伝毒性試験概要（代謝物／分解物 B、I、J 及び K）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10～3,300 µg/プレート (+/-S9)	陰性
I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	2,000 µg/プレート(+S9)	陰性
J	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 株)	10～250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 株)	400～2,000 µg/プレート (+S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	15～1,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クロフェンテジン」の食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、消費者庁から、植物代謝試験（レタス）及び作物残留試験（海外：ホップ）の成績等が新たに提出された。

¹⁴C で標識されたクロフェンテジンを用いた植物代謝試験の結果、可食部中における主要残留成分は未変化のクロフェンテジンであった。植物に特異的な代謝物として代謝物 B、J、K 及び M が認められたが、可食部において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

クロフェンテジン及び代謝物 B を分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、最大残留値（含量）は茶（荒茶）の 93.6 mg/kg であった。クロフェンテジン及び代謝物 K を分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、クロフェンテジンの最大残留値はホップ（乾燥毬花）の 2.80 mg/kg であった。代謝物 K の最大残留値はホップ（乾燥毬花）の 0.22 mg/kg であった。

¹⁴C で標識されたクロフェンテジンの家畜代謝試験において、ウシの乳汁、肝臓、腎臓及び腎脂肪中並びにヤギの乳汁中から代謝物 D が、ニワトリの肝臓及び筋肉中から代謝物 C 及び D の合計が 10%TRR を超えて認められた。

全クロフェンテジン进行分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はウシにおいて肝臓の 3.1 µg/g、ニワトリにおいて腹部脂肪の 0.13 µg/g であった。

¹⁴C で標識されたクロフェンテジンの動物体内動態試験の結果、ラットにおいて単回経口投与後 96 時間における吸収率は少なくとも 0.1 mg/kg 体重投与群で 21.6%、10 mg/kg 体重投与群で 19.2%及び 1,000 mg/kg 体重投与群で 2.0%と考えられた。投与後 96 時間で糞中に 72.8%TAR~98.8%TAR、尿中に 2.0%TAR~21.7%TAR が認められ、主に糞中に排泄された。尿中では未変化のクロフェンテジンのほか、主要代謝物として F（抱合体を含む。）が認められ、そのほかに代謝物 C、D 及び E（それぞれ抱合体を含む。）が少量認められた。糞中では主要成分として未変化のクロフェンテジンが 40.3%TAR 認められたほか、代謝物 D/E が僅かに認められた。

各種毒性試験結果から、クロフェンテジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物代謝試験において、植物に特異的な代謝物として B、J、K 及び M が認められたが、可食部においていずれも 10%TRR 未満であったこと、家畜代謝試験において、代謝物 D 並びに代謝物 C 及び D の合計が 10%TRR を超えて認められたが、代謝物 C 及び D はラットにおいても認められることから、農産物及び畜産物中の

ばく露評価対象物質をクロフェンテジン（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 59 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 年間慢性毒性試験の 1.70 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 0.017 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、クロフェンテジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要があると判断した。

ADI	0.017 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）	1.70 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

< 参考 >

< JMPR（2005 年） >

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.72 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
（ADI 設定根拠資料②）	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）	1.72 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

< EFSA (2009 年) >

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

< EPA (2007 年) >

cRfD	0.013 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)	1.25 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

< HC (2013 年) >

ADI	0.004 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

(参照 3、4、6、7)

表 59 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⁾				
			JMPR	EFSA	EPA	HC	食品安全委員会
ラット	90 日間亜急性毒性試験 ①	0、40、400、4,000 ppm 雄：0、2.65、26.2、265 雌：0、2.96、29.3、292	2.65 雌雄：肝絶対及び比重量増加	2.65 肝肥大、肝酵素誘導		雄：2.7 雌：3.0 肝重量増加、Chol 増加等	雄：2.65 雌：2.96 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性毒性試験 ②	0、3,000、9,000、27,000 ppm 雄：0、202、602、1,900 雌：0、221、662、1,990	設定せず 全投与群において摂餌量減少、体重増加抑制、脱毛等			LOAEL：212 体重増加抑制、肝臓及び甲状腺重量増加等	雄：－ 雌：－ 雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間亜急性毒性試験 ① 及び ② の総合評価						雄：2.65 雌：2.96
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、10、40、400 ppm 雄：0、0.43、1.72、17.3 雌：0、0.55、2.18、22.1	1.72 甲状腺腫瘍の発生頻度の増加	2 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度の増加		雄：0.4 雌：2.2 雄：肝絶対重量増加、甲状腺ろ胞細胞過形成等 雌：肝重量増加	雄：1.72 雌：2.18 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (雄：甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度の増加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EFSA	EPA	HC	食品安全委員会
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、250、1,750、12,300 ppm 雄：0、18.5、131、931 雌：0、24.8、168、1,220					雄：931 雌：168 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認められない)
	2 世代繁殖毒性試験	0、4、40、400 ppm P 雄：0、0.28、2.79、27.8 P 雌：0、0.33、3.22、31.7 F ₁ 雄：0、0.35、3.57、36.1 F ₁ 雌：0、0.39、3.85、38.5 F ₂ 雄：0、0.36、3.55、36.1 F ₂ 雌：0、0.38、3.85、39.3	2.7 児動物：体重増加抑制	母動物及び児動物 4 繁殖 27.8 母動物：肝重量増加及び体重増加抑制 児動物：体重増加抑制		母動物 雄：3.6 雌：3.9 児動物：3.9 繁殖能：3.9 母動物：肝比重量増加 児動物：体重増加抑制 繁殖能：性比変化	親動物 P 雄：27.8 P 雌：3.22 F ₁ 雄：36.1 F ₁ 雌：3.85 F ₂ 雄：36.1 F ₂ 雌：3.85 児動物 P 雄：2.79 P 雌：3.22 F ₁ 雄：3.57 F ₁ 雌：3.85 親動物 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 児動物 雌雄：体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EFSA	EPA	HC	食品安全委員会
							(繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、320、1,280、3,200	320 母動物：小葉中心性肝細胞肥大 (催奇形性は認められない)	母動物：320 胎児：3,200 母動物：肝肥大 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)		母動物：1,280 胎児：1,280 母動物：肝比重量増加 胎児：舌骨骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：320 胎児：3,200 母動物：肝絶対及び比重量増加 胎児：毒性所見なし (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、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、30.3、151、757 雌：0、35.2、177、885	30.3 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加	151 肝肥大、肝酵素誘導		雄：757 雌：885 影響なし	雄：30.3 雌：35.2 雄：TG 増加 雌：リン増加等
	105 週間発がん性試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、5.0、50.7、543 雌：0、5.3、56.9、557	51 発がん性	5 小葉中心性肝細胞肥大、限局性肝細胞巣 (発がん性は認められない)		54 雄：体重増加抑制及び精巣絶対重量増加 雌：肝絶対重量増加 (発がん性は認められない)	雄：50.7 雌：56.9 雄：体重増加抑制等 雌：死亡率増加等 (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	EFSA	EPA	HC	食品安全委員会
ウサギ	発 生 毒 性 試 験	0、250、1,000、3,000	250 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められない)	母動物：250 胎児：1000 母動物及び胎児： 体重増加抑制 (催奇形性は認められない)		母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 体重増加抑制 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 母動物：体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、3,200、8,000、 20,000 ppm 雄：0、124、306、 705 雌：0、130、 296、783	設定せず (全投与群で肝毒性に起因する毒性影響あり)			記載せず (健康状態悪化)	雄：705 雌：130 雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量増加
	1 年間慢性毒性試験	0、50、1,000、20,000 ppm 雄：0、1.75、33.2、 693 雌：0、1.70、 38.8、719	1.72 細胞質好酸性化を伴う肝細胞肥大	1.7 肝肥大、肝酵素誘導	1.25 肝重量増加、肝細胞肥大等	雄：36 雌：1.7 雄：肝細胞質好酸性化を伴う門脈周囲性肝細胞肥大等 雌：肝重量増加	雄：1.75 雌：1.70 雌雄：Chol 及び TG 増加等
ADI(cRfD)			NOAEL：1.72 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：1.25 SF：100 cRfD：0.013	NOAEL：0.4 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：1.70 SF：100 ADI：0.017
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット慢性毒性/発がん性併合試験	ラット慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EFSA	EPA	HC	食品安全委員会
			イヌ 1 年間慢性 毒性試験				

／：試験記載なし NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照用量 SF：安全係数

¹⁾：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記載した。

－：無毒性量は設定できなかった。

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
B	ジヒドロクロフェンテジン	3,6-bis(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazine
C	3-ヒドロキシクロフェンテジン	3-(2'-chloro-3'-hydroxy-phenyl)-6-(2'-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine
Cc	C-抱合体	3-ヒドロキシクロフェンテジン- O-抱合体
D	4-ヒドロキシクロフェンテジン	3-(2'-chloro-4'-hydroxy-phenyl)-6-(2'-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine
Dc	D-抱合体	4-ヒドロキシクロフェンテジン- O-抱合体
Dg	D-O-グルクロン酸抱合体	4-ヒドロキシクロフェンテジン- O-グルクロン酸抱合体
E	5-ヒドロキシクロフェンテジン	3-(2'-chloro-5'-hydroxy-phenyl)-6-(2'-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine
Ec	E-抱合体	5-ヒドロキシクロフェンテジン- O-抱合体
F	メチルチオヒドロキシクロフェンテジン	3-(2'-methylthio-3'-hydroxy-phenyl)-6-(2'-chlorophenyl)-1,2,4,5-tetrazine
Fc _a	F-抱合体-a	メチルチオヒドロキシクロフェンテジン-抱合体-a
Fc _b	F-抱合体-b	メチルチオヒドロキシクロフェンテジン-抱合体-b
G	ベンゾイックベンジリデンヒドラジド	2-chlorobenzoic(2-chloro-benzylidene)hydrazide
H	ビスベンゾイルヒドラジン	<i>N,N</i> -bis(2-chlorobenzoyl)hydrazine
I	2-クロロベンズアミド	2-chlorobenzamide
J	2-クロロ安息香酸	2-chlorobenzoic acid
K	2-クロロベンズニトリル	2-chlorobenzonitrile
L	2-クロロベンズアルデヒド	2-chlorobenzaldehyde
M	2-クロロベンジルアルコール	2-chlorobenzyl alcohol

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
f-T ₃	遊離トリヨードサイロニン
f-T ₄	遊離サイロキシシン
FOB	機能観察総合検査
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HC	カナダ保健省
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量 (Mean cell haemoglobin)
MCHC	平均赤血球血色素濃度 (Mean cell haemoglobin concentration)
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
P450	シトクロム P450
PB	フェノバルビタール
PCV	血中血球容積 (Packed cell volume) [=ヘマトクリット値]
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T.Glob	総グロブリン
T _{max}	最高濃度到達時間

TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT (UDPGT)	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) >

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 回数 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				クロフェンテジン+代謝物 B			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地、無袋) (果実) 1985 年度	1,250 ^{SC}	1	1	21	0.27	0.26	0.33
				30	0.17	0.17	0.25
				45	0.15	0.14	0.18
				60	0.09	0.08	0.06
		2	2	21	0.55	0.54	0.48
				30	0.48	0.46	0.41
				45	0.30	0.30	0.43
				60	0.12	0.12	0.11
		1	1	21	0.13	0.12	0.08
				31	0.12	0.12	0.15
				45	0.11	0.10	0.06
				61	0.06	0.06	0.08
			2	21	0.37	0.34	0.30
				31	0.22	0.21	0.23
				45	0.07	0.07	0.09
				61	0.13	0.12	0.12
なし (露地、無袋) (果実) 1987 年度	1,000 ^{SC}	1	1	14	0.57	0.54	0.556
				21	0.40	0.39	0.309
				30	0.28	0.26	0.237
				45	0.26	0.25	0.202
		2	2	14	1.02	0.99	0.972
				21	1.05	1.04	0.599
				30	0.38	0.38	0.270
				45	0.35	0.34	0.275
		1	1	14	0.39	0.36	0.492
				21	0.33	0.32	0.216
				30	0.19	0.19	0.155
				45	0.12	0.12	0.067
			2	14	0.51	0.50	0.524
				21	0.35	0.34	0.357
				30	0.14	0.14	0.132
				45	0.12	0.12	0.080
なし (露地、無袋) (果実) 1992、1993 年 度	1,000 ^{SC}	1	1	30			0.090
				45			0.020
		1	1	30			0.159
				45			0.116
		1	1	30			0.156
				45			0.091
		1	1	30			0.164
				45			0.097

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					クロフェンテジン+代謝物 B			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地、無袋) (果肉) 1987 年度	1,000 ^{SC}	1	1	14	0.04	0.04	0.06	0.06
				21	0.06	0.06	0.05	0.05
				30	0.03	0.02	0.03	0.03
				45	0.02	0.02	0.01	0.01
			2	14	0.03	0.03	0.06	0.06
				21	0.05	0.05	0.06	0.06
				30	0.03	0.03	0.01	0.01
				45	0.03	0.02	0.02	0.02
		1	1	14	0.02	0.02	0.01	0.01
				21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				30	0.02	0.02	0.01	0.01
				45	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			2	14	0.02	0.02	0.01	0.01
				21	0.02	0.02	0.01	0.01
				30	0.01	0.01	0.01	0.01
				45	0.01	0.01	<0.01	<0.01
もも (露地、無袋) (果皮) 1987 年度	1,000 ^{SC}	1	1	14	1.73	1.64	8.62	8.16
				21	8.13	7.93	5.41	5.40
				30	1.10	1.09	2.62	2.45
				45	2.68	2.64	1.54	1.46
			2	14	3.19	3.18	12.1	11.4
				21	3.51	3.46	10.9	10.2
				30	1.17	1.16	2.32	2.26
				45	0.96	0.92	3.24	3.17
		1	1	14	0.70	0.67	3.71	3.50
				21	0.35	0.34	0.85	0.85
				30	0.64	0.62	1.15	1.14
				45	0.24	0.23	0.75	0.75
			2	14	1.31	1.29	1.35	1.28
				21	0.57	0.56	1.65	1.53
				30	0.56	0.53	0.85	0.84
				45	0.15	0.14	0.27	0.26
おうとう (露地) (果実) 1988 年度	1,000* ^{SC}	1	1	11	1.08	0.946	1.09	1.08
				21	0.171	0.170	0.30	0.29
				30	0.104	0.089	0.09	0.09
				35	0.025	0.024	0.03	0.03
	1,400* ^{SC}	1	1	14	0.288	0.287	0.60	0.60
				21	0.264	0.256	0.17	0.16
				30	0.068	0.057	0.08	0.08
				45	0.042	0.039	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				クロフェンテジン+代謝物 B			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (覆下栽培) (荒茶) 1985 年度	1,000 ^{SC}	1	1	6	73.4	72.1	93.6
				13	45.6	42.1	47.5
				21	12.8	11.6	13.0
				45	0.36	0.35	0.29
		1	1	7	48.3	48.0	49.0
				14	11.7	11.5	11.0
				20	3.81	3.73	4.17
				45	0.32	0.30	0.17
茶 (覆下栽培) (荒茶) 1985 年度	1,000 ^{SC}	1	1	6	7.56	7.08	16.7
				13	3.56	3.34	10.1
				21	1.80	1.76	2.54
				45	0.03	0.03	0.04
		1	1	7	3.51	3.18	8.87
				14	1.64	1.41	1.81
				20	0.72	0.60	0.74
				45	0.04	0.03	0.04

注-1) SC : フロアブル剤
 / : 該当なし

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

①スペイン

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 回数 回数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
バナナ (施設栽培) (果実全体) 2007 年度	245 ^{SC}	1	1	0	0.79
				3	0.57
				7	0.75
				14	0.43 ^a
				21	0.26 ^a
	238 ^{SC}	1	1	0	1.66
				3	0.83
				7	0.49
				14	0.55 ^a
				21	0.28 ^a
	238 ^{SC}	1	1	0	1.54
				3	1.27
				7	0.93
				14	0.52 ^a
				21	0.42 ^a
	232 ^{SC}	1	1	0	0.44
				3	0.69
				7	0.33
				14	0.17 ^a
				21	0.14 ^a

注-1) SC : フロアブル剤

^a : 果皮及び果肉残留値から計算した全果換算値

②米国

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 回数 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					クロフェンテジン		代謝物 K ^a		含量 ^b	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ホップ (露地栽培) (乾燥毬花) 2016 年	279～ 286 ^{SC}	1	1	21	1.30	1.15	<0.05	<0.05	1.35	1.20
		1	1	15	1.20	1.20	<0.05	<0.05	1.25	1.25
				21	0.55	0.55	<0.05	<0.05	0.60	0.60
				26	0.33	0.33	<0.05	<0.05	0.38	0.38
				30	0.50	0.46	<0.05	<0.05	0.55	0.51
				35	0.29	0.23	<0.05	<0.05	0.34	0.28
		1	1	21	1.60	1.14	0.21	0.18	1.81	1.32
1	1	22	2.60	2.33	0.17	0.16	2.77	2.49		
ホップ (露地栽培) (乾燥毬花) 2018 年	279～ 287 ^{SC}	1	1	21	2.30	2.00	0.17	0.15	2.47	2.15
		1	1	16	2.50	2.40	0.22	0.19	2.72	2.59
				22	1.80	1.55	0.11	0.08	1.91	1.63
				25	1.70	1.70	0.17	0.16	1.87	1.86
				31	0.39	0.36	0.14	0.10	0.47	0.46
				37	0.42	0.37	<0.05	<0.05	0.47	0.42
		1	1	20	2.80	2.65	0.12	0.12	2.92	2.77
1	1	20	2.60	2.55	0.14	0.14	2.74	2.69		
1	1	22	2.50	2.45	0.13	0.09	2.55	2.54		

注-1) SC : フロアブル剤

^a : クロフェンテジン換算値

^b : クロフェンテジン及び代謝物 K の合計値。代謝物 K の残留値が定量限界未満の場合は定量限界値として合計した。

<別紙 5：畜産物残留試験成績>

① 泌乳牛の乳汁、臓器及び組織へのクロフェンテジン及び代謝物の残留値

分析対象化合物		残留量(μg/g)		
		全クロフェンテジン ^a		
投与量		200 mg/頭/日	600 mg/頭/日	2,000 mg/頭/日
乳 汁	1 日後	ND～<0.05	ND～<0.05	<0.05
	7 日後	ND～<0.05	<0.05～0.07	0.11～0.24
	10 日後	<0.05	0.06～0.07	0.12～0.17
	14 日後	ND～<0.05	<0.05～0.14	0.12～0.27
	20 日後	<0.05	<0.05～0.08	0.14～0.18
	28 日後	<0.05	<0.05	0.11～0.22
肝臓		0.22～0.33	0.95～1.4	1.7～3.1
腎臓		<0.05	0.06～0.25	0.12～0.55
心臓		<0.05	<0.05	<0.05～0.05
筋肉		<0.05	<0.05	<0.05
腹部脂肪		ND～<0.05	<0.05	<0.05
皮下脂肪		ND	<0.05	<0.05

ND：検出されず

^a：クロフェンテジン及び代謝物を代謝物 J に変換、分析し、クロフェンテジンに換算した。

② 産卵鶏の卵、臓器及び組織へのクロフェンテジン及び代謝物の残留値

分析対象化合物		残留量(μg/g)			
		全クロフェンテジン ^a			
投与量		0.05 ppm	0.15 ppm	0.5 ppm	6 ppm
卵	1 日後	/	/	/	ND
	7 日後	/	/	ND	<0.05
	14 日後	/	/	ND	<0.05
	21 日後	/	/	ND	<0.05
	28 日後	/	/	/	<0.05
	29 日後	/	/	<0.05	0.06
肝臓		<0.05	<0.05	<0.05	0.08
腎臓		ND	ND	ND	0.06
筋肉		ND	ND	ND	<0.05
腹部脂肪		ND	ND	ND	0.13
皮下脂肪＋皮膚		ND	<0.05	<0.05	0.09

/：該当なし

ND：検出されず

^a：クロフェンテジン及び代謝物を代謝物 J に変換、分析し、クロフェンテジンに換算した。

<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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録クロフェンテジン（平成 24 年 1 月 17 日改訂）：マクテシム・アガン・ジャパン株式会社、一部公表
3. JMPR①：“Clofentezine”, Pesticide residues in food-2005 Monograph on INCHEM（2005）
4. HC：“Clofentezine”, Re-evaluation Decision Clofentezine PRVD2013-05（2013）
5. JMPR②：“Clofentezine”, Pesticide residues in food-2007（R）Evaluation（2007）
6. EPA：“Clofentezine”, Summary Document Registration Review（EPA-HQ-EPA-OPP-2006-0240-0003）（2007）
7. EFSA：“Clofentezine”, EFSA Scientific Report: Conclusion of pesticide peer review 2009, 269, 1-113（2009）
8. 食品健康影響評価について（平成 24 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安 0718 第 10 号）
9. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 6 月 9 日付け府食第 496 号）
10. 食品健康影響評価について（平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発食 0711 第 2 号）
11. 農薬抄録クロフェンテジン（平成 27 年 1 月 30 日改訂）：アダマ・ジャパン株式会社、一部公表
12. クロフェンテジンのインポートトレランス申請資料（平成 28 年 3 月 18 日）：アダマ・ジャパン株式会社、未公表
13. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 28 年 9 月 6 日付け府食第 547 号）
14. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示 370 号）の一部を改正する件（平成 29 年 7 月 18 日付け平成 29 年厚生労働省告示第 249 号）
15. 食品健康影響評価について（令和 6 年 11 月 27 日付け消食基第 350 号）
16. クロフェンテジンのインポートトレランス申請資料（令和 6 年 2 月 22 日）：アダマ・ジャパン株式会社、一部公表
17. Clofentezine: Magnitude of the Residue on Hops（GLP 対応）：Rutgers, The State University of New Jersey（米国）、2019 年、未公表
18. Metabolism of [¹⁴C]-Clofentezine in Lettuce（GLP 対応）：Smithers Viscient（米国）、2017 年、未公表