資料２－２

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）好気的土壌中動態試験 11
　　（２）好気的土壌中及び好気的/嫌気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	根岸友惠	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	根岸友惠	吉田　充
菜形麻樹子		

・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

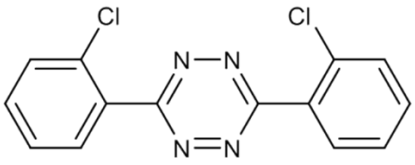
４．分子式

$C_{14}H_8Cl_2N_4$

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℃）

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 μg/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）好気的土壌中動態試験

[3,6-tet-^{14}C]クロフェンテジンを用いて、好気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　好気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	埴壌土(英国)	J、$^{14}CO_2$	65 日
	壌質砂土(英国)	J、$^{14}CO_2$	85 日

（２）好気的土壌中及び好気的/嫌気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、好気的土壌中及び好気的/嫌気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　好気的土壌中及び好気的/嫌気的湛水土壌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、好気的条件下、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
	壌質砂土		G、H、I、J、$^{14}CO_2$	約 6 週
	埴壌土		G、H、J、$^{14}CO_2$	約 8 週
1.61～2.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、好気的条件下、最長 30 日間インキュベート	埴土	滅菌	G、H、I、J、$^{14}CO_2$	－
	壌質砂土		G、H、I、J、$^{14}CO_2$	－
	埴壌土		$^{14}CO_2$[b]	－
1.61～2.10 mg/kg 乾土、25℃、暗所、好気的条件下で 30 日間インキュベート後、水深 2 cm まで湛水し嫌気的条件下で最長 60 日間インキュベート	埴土	非滅菌	G、H、I、J、$^{14}CO_2$	－
	壌質砂土		$^{14}CO_2$[b]	－
	埴壌土		$^{14}CO_2$[b]	－

[a]：全て英国土壌
[b]：CO_2 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 CO_2 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-^{14}C]クロフェンテジン又は[3-tet-^{14}C]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	砂壌土①(採取地不明)	K	－
	[3-tet-^{14}C]クロフェンテジン	砂壌土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-^{14}C]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	砂壌土	105	1.02	0.38	<0.01
	砂土	104	9.47	0.18	0.04
	シルト質壌土	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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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・壌土(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-^{14}C]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		クロフェンテジン		代謝物		抽出残渣	
	%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－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-^{14}C]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-^{14}C]クロフェンテジン及び[^{15}N]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－２

野外栽培のりんご（品種：ゴールデンデリシャス、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-^{14}C]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	ゴールデンデリシャス	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
	グラニースミス	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		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-^{14}C]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-^{14}C]クロフェンテジンを慣行濃度（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、慣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%TAR～59.0%TAR 認められた。抽出残渣は 62 日後で 0.4%TAR～1.1%TAR 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
慣行濃度 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
慣行濃度 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-^{14}C]クロフェンテジンを慣行濃度（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%TAR 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			抽出画分	抽出残渣
			クロフェンテジン	代謝物 K		
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-^{14}C]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]		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
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 の合量の最大残留値は、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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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%TAR 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 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 (μg/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 μg/g、肝臓で 3.1 μg/g、腎臓で 0.55 μg/g、心臓で 0.05 μg/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 μg/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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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 認められたほかに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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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-^{14}C]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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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 (*in vitro*)	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-T_4 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 F_1 雌で体重増加抑制、児動物では 400 ppm 投与群の F_2 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、F_1 雄：36.1 mg/kg 体重/日、F_2 雄：36.1 mg/kg 体重/日）、雌で 40 ppm（P 雌：3.22 mg/kg 体重/日、F_1 雌：3.85 mg/kg 体重/日、F_2 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、F_1 雄：3.57 mg/kg 体重/日、F_1 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）

１１．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
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (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	*Salmonella typhimurium* (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	*S. typhimurium* (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	*Escherichia coli* (WP2 uvrA 株)	156～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	体細胞組換え試験	*Saccharomyces cerevisiae* (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
in vivo	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

１２．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）

１３．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 b_5、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 b_5 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 b_5(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 b_5 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 b_5 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-T_3 減少（0.81 倍）、T_4 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	*S. typhimurium* (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	*S. typhimurium* (TA98 株)	2,000 μg/プレート(+S9)	陰性
J	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 株)	10～250 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98 株)	400～2,000 μg/プレート (+S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (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。

^{14}C 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（合量）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。

^{14}C 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を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。

^{14}C 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）は設定する必要がないと判断した。

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	*N,N*-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-クロロベンゾニトリル	2-chlorobenzonitrile
L	2-クロロベンゾアルデヒド	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 *O*-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
りんご (露地、無袋) (果実) 1985 年度	1,250 SC	1	1	21	0.27	0.26	0.33	0.32
				30	0.17	0.17	0.25	0.24
				45	0.15	0.14	0.18	0.18
				60	0.09	0.08	0.06	0.05
			2	21	0.55	0.54	0.48	0.48
				30	0.48	0.46	0.41	0.40
				45	0.30	0.30	0.43	0.42
				60	0.12	0.12	0.11	0.10
		1	1	21	0.13	0.12	0.08	0.07
				31	0.12	0.12	0.15	0.14
				45	0.11	0.10	0.06	0.05
				61	0.06	0.06	0.08	0.07
			2	21	0.37	0.34	0.30	0.30
				31	0.22	0.21	0.23	0.22
				45	0.07	0.07	0.09	0.08
				61	0.13	0.12	0.12	0.11
なし (露地、無袋) (果実) 1987 年度	1,000SC	1	1	14	0.57	0.54	0.556	0.555
				21	0.40	0.39	0.309	0.302
				30	0.28	0.26	0.237	0.234
				45	0.26	0.25	0.202	0.200
			2	14	1.02	0.99	0.972	0.969
				21	1.05	1.04	0.599	0.577
				30	0.38	0.38	0.270	0.260
				45	0.35	0.34	0.275	0.256
		1	1	14	0.39	0.36	0.492	0.470
				21	0.33	0.32	0.216	0.192
				30	0.19	0.19	0.155	0.151
				45	0.12	0.12	0.067	0.062
			2	14	0.51	0.50	0.524	0.513
				21	0.35	0.34	0.357	0.344
				30	0.14	0.14	0.132	0.131
				45	0.12	0.12	0.080	0.078
なし (露地、無袋) (果実) 1992、1993 年度	1,000SC	1	1	30			0.090	0.086
				45			0.020	0.020
		1	1	30			0.159	0.159
				45			0.116	0.107
		1	1	30			0.156	0.155
				45			0.091	0.090
		1	1	30			0.164	0.160
				45			0.097	0.095

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	1,000SC	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	1,000SC	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
茶 (覆下栽培) (荒茶) 1985 年度	1,000SC	1	1	6	73.4	72.1	93.6	92.8
				13	45.6	42.1	47.5	47.0
				21	12.8	11.6	13.0	12.2
				45	0.36	0.35	0.29	0.28
		1	1	7	48.3	48.0	49.0	48.1
				14	11.7	11.5	11.0	10.9
				20	3.81	3.73	4.17	4.13
				45	0.32	0.30	0.17	0.16
茶 (覆下栽培) (荒茶) 1985 年度	1,000SC	1	1	6	7.56	7.08	16.7	16.4
				13	3.56	3.34	10.1	9.95
				21	1.80	1.76	2.54	2.51
				45	0.03	0.03	0.04	0.04
		1	1	7	3.51	3.18	8.87	8.82
				14	1.64	1.41	1.81	1.78
				20	0.72	0.60	0.74	0.74
				45	0.04	0.03	0.04	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)	試験ほ場数	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 3 7 14 21	0.79 0.57 0.75 0.43[a] 0.26[a]
	238 SC	1	1	0 3 7 14 21	1.66 0.83 0.49 0.55[a] 0.28[a]
	238 SC	1	1	0 3 7 14 21	1.54 1.27 0.93 0.52[a] 0.42[a]
	232 SC	1	1	0 3 7 14 21	0.44 0.69 0.33 0.17[a] 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)	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					クロフェンテジン		代謝物 K[a]		合量[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生食 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 [^{14}C]-Clofentezine in Lettuce（GLP 対応）：Smithers Viscient（米国）、2017 年、未公表