

農薬評価書

クレトジム

2016年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット	9
(2) ヤギ	15
(3) ニワトリ	17
2. 植物体内外運命試験	19
(1) だいす、にんじん、わた①	19
(2) だいす、にんじん、わた②	21
(3) だいす	23
(4) にんじん①	23
(5) にんじん②	24
(6) ほうれんそう	26
3. 土壤中運命試験	28
(1) 好気的土壤中運命試験	28
(2) 嫌気的湛水土壤中運命試験	29
4. 水中運命試験	30
(1) 加水分解試験	30
(2) 水中光分解試験	31
5. 土壤残留試験	33
6. 作物等残留試験	33
(1) 作物残留試験	33
(2) 畜産物残留試験	34

7. 一般薬理試験	35
8. 急性毒性試験	38
(1) 急性毒性試験	38
(2) 急性毒性試験（代謝/分解物及び原体混在物）	40
(3) 急性神経毒性試験（ラット）	41
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
10. 亜急性毒性試験	42
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	42
(2) 4週間亜急性毒性試験（マウス）	43
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	44
(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	44
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	44
(6) 5週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物F）	45
(7) 5週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物O）	45
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	46
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	46
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	46
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	47
12. 生殖発生毒性試験	48
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	48
(2) 発生毒性試験（ラット）	49
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	50
(4) 発生毒性試験（ラット、代謝物F）<参考資料>	50
(5) 発生毒性試験（ラット、代謝物O）<参考資料>	50
13. 遺伝毒性試験	50
14. その他の試験	53
(1) 21日間反復経口投与によるチトクロームP450誘導試験（ラット）	53
(2) ヒト核内レセプターに対する影響	54
(3) 28日間免疫毒性試験（マウス）	55
 III. 食品健康影響評価	56
 ・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	66
・別紙2：検査値等略称	68
・別紙3：作物残留試験成績（国内）	70
・別紙4：作物残留試験成績（海外）	75
・別紙5：畜産物残留試験成績	76
・参照	79

<審議の経緯>

1998年 4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）
2013年 12月 6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1206第3号）
2013年 12月 10日 関係書類の接受（参照2）
2013年 12月 16日 第498回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 8月 21日 インポートトレランス設定の要請（ホップ）
2015年 10月 9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1009第2号）
2015年 10月 13日 関係書類の接受（参照3～14）
2015年 10月 20日 第581回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 12月 21日 第51回農薬専門調査会評価第三部会
2016年 2月 8日 第132回農薬専門調査会幹事会
2016年 2月 16日 第595回食品安全委員会（報告）
2016年 2月 17日 から3月17日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年 3月 23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
2016年 3月 29日 第600回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
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

<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**)赤池昭紀	長野嘉介	吉田 緑
	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)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友惠	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

(2014年4月1日から)

・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	杉原數美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健

井上 薫**
加藤美紀

玉井郁巳
中塚敏夫

山手丈至
與語靖洋
* : 2015 年 6 月 30 日まで
** : 2015 年 9 月 30 日まで

要 約

シクロヘキサンジオン系除草剤である「クレトジム」（CAS No. 99129-21-2）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（だいす、にんじん等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、免疫毒性（マウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、クレトジム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び肺（肺胞マクロファージ集簇：マウス）に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響のみられる用量で外表奇形等が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をクレトジム並びに代謝物B及びC、畜産物中の暴露評価対象物質をクレトジム（親化合物のみ）と設定した。

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 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、クレトジムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：クレトジム

英名：clethodim (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(5*RS*)-2-[(1*E*)-1-[(2*E*)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル]-5-[(2*RS*)-2-(エチルチオ)プロピル]-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン

英名：(5*RS*)-2-[(1*E*)-1-[(2*E*)-3-chloroallyloxyimino]propyl]-5-[(2*RS*)-2-(ethylthio)propyl]-3-hydroxycyclohex-2-en-1-one

CAS (No. 99129-21-2)

和名：2-[1-[[[(2*E*)-3-クロロ-2-プロペニル-1-イル]オキシ]イミノ]プロピル]-5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン

英名：2-[1-[[[(2*E*)-3-chloro-2-propen-1-yl]oxy]imino]propyl]-5-[2-(ethylthio)propyl]-3-hydroxy-2-cyclohexen-1-one

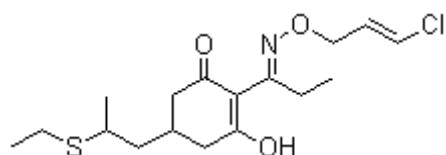
4. 分子式

C₁₇H₂₆ClNO₃S

5. 分子量

359.92

6. 構造式



7. 開発の経緯

クレトジムは、シェブロン社によって開発されたシクロヘキサンジオン系の除草剤であり、植物体内での脂肪の生合成を阻害することにより雑草を枯死させると考えられている。日本では 1998 年に初回農薬登録された。海外では米国、カナダ、EU 等で登録されている。ポジティブリスト導入制度に伴う暫定基準が設定されており、今回、インポートトレランス設定（ホップ）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、クレトジムのシクロヘキセノン環の 4 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cyh- ^{14}C]クレトジム」という。）、プロピル基の 1 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[prp- ^{14}C]クレトジム」という。）及びクロロアリルオキシミノ基の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[aly- ^{14}C]クレトジム」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）からクレトジムの濃度（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/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体体内運命試験

(1) ラット

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[cyh- ^{14}C]クレトジムを 4.5 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 450 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与、又はクレトジムを低用量で 14 日間反復経口投与後 15 日目に[prp- ^{14}C]クレトジムを単回経口投与（以下[1. (1)]において「反復経口」という。）して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量投与群に比較して高用量投与群では T_{max} 及び $T_{1/2}$ が大きく、吸収及び消失の遅延が認められた。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 4、7、8）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量(mg/kg 体重)	4.5		450	
	雄	雌	雄	雌
$C_{max}(\mu\text{g/g})$	3.22	3.01	364	288
$T_{max}(\text{hr})$	2	1	12	24
$T_{1/2}(\text{hr})$	5	8	12	12
$AUC_{0-\infty}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	34.5	39.6	8,340	8,480

b. 吸收率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 72 時間の尿及び胆汁中の放射能から推定した吸收率は、少なくとも雄で 98.8%、雌で 93.7% であった。（参照 4、7、8）

② 分布

a. 単回経口投与

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [cyh-¹⁴C] クレトジムを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 168 時間後まで経時的に試料を採取して、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能の分布に雌雄で顕著な差は認められず、T_{max}付近で組織中放射能濃度は最高となり、低用量投与群では肝臓及び腎臓で、高用量投与群では肝臓、腎臓、甲状腺及びカーカス¹で高かった。（参照 4、7、8）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後
4.5	雄	肝臓(13.4)、血漿(4.23)、腎臓(3.16)、全血(2.93)、皮膚(1.65)	肝臓(0.041)、腎臓(0.027)、全血(0.014)、肺(0.008)、血漿(<0.007 ^b)
	雌	肝臓(22.1)、血漿(4.64)、全血(3.50)、腎臓(3.05)、卵巣(1.57)	肝臓(0.139)、腎臓(0.045)、カーカス(0.039)、全血(0.025)、血漿(0.015)
450	雄	血漿(263)、全血(231)、甲状腺(206)、肝臓(151)、腎臓(140)、肺(119)、心臓(113)、カーカス(108)、皮膚(105)、副腎(102)、眼(102)	甲状腺(8.96)、カーカス(6.55)、腎臓(3.29)、副腎(3.18)、肝臓(3.06)、脂肪(1.70)、全血(1.55)、皮膚(1.41)、脾臓(1.17)、肺(1.07)、血漿(1.02)
	雌	血漿(311)、肝臓(206)、全血(200)、腎臓(195)、甲状腺(149)、脂肪(144)、カーカス(141)、臍臓(140)、子宮(133)	カーカス(17.3)、子宮(15.4)、肝臓(14.6)、腎臓(5.63)、全血(3.11)、血漿(2.77)、臍臓(2.20)、肺(2.13)、皮膚(2.02)、脂肪(1.96)

^a : 低用量投与群雄で投与 2 時間後、雌で投与 1 時間後、高用量投与群雄で投与 12 時間後、雌で投与 24 時間後

^b : 定量下限

b. 単回及び反復経口投与

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] における動物を用いて、投与 168 時間後の組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

性別、投与量及び投与方法にかかわらず、副腎、肝臓及び腎臓に高い放射能が認められた。いずれの投与群においても最終投与 168 時間後の主要臓器及び組織中放射能は 1%TAR 以下であった。（参照 4、7、8）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	投与 168 時間後 ^a
単回 経口	4.5	雄	副腎(0.068)、肝臓(0.063)、腎臓(0.030)、脊髄(0.012)、骨(胸骨)(0.008)、生殖腺(0.003)
		雌	副腎(0.079)、肝臓(0.057)、腎臓(0.021)、肺(0.009)
	450	雄	副腎(5.36)、肝臓(5.19)、腎臓(2.56)、肺(1.56)、脾臓(1.52)、脊髄(1.42)、心臓(1.27)、筋肉(1.17)、骨(胸骨)(1.07)、唾液腺(0.834)、腹膜脂肪(0.712)、脳+脳幹(0.474)、生殖腺(0.441)
		雌	副腎(13.0)、肝臓(3.82)、脾臓(2.84)、腎臓(2.26)、肺(1.45)、心臓(1.16)、子宮(1.13)、脊髄(1.06)、筋肉(0.852)、腹膜脂肪(0.775)
反復 経口	4.5	雄	副腎(0.104)、肝臓(0.058)、腎臓(0.036)、脾臓(0.017)、肺(0.012)、心臓(0.009)、骨(胸骨)(0.008)、唾液腺(0.008)、腹膜脂肪(0.006)、生殖腺(0.004)
		雌	副腎(0.221) ^b 、肝臓(0.048)、腎臓(0.020)、肺(0.010)、骨(胸骨)(0.009)

^a : 検出限界以上の放射能が認められた組織を記載した。

^b : 4 匹の平均値

③ 代謝

a. 尿、糞及び胆汁（単回及び反復経口投与）

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた高用量単回経口投与群及び反復経口投与群の投与後 48 時間の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 48 時間の尿及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 4 に示されている。

未変化のクレトジムはいずれの試料においても最大 1%TAR 認められた。主要代謝物として尿中では B が最大 61%TAR 認められたほか、E、K、N 等が認められた。糞中及び胆汁中の主要代謝物は B であった。（参照 4、7、8）

表4 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	性別	試料	試料採取 時期(hr)	クレトジム	代謝物
単回経口	4.5	雄	尿	0-48	ND	B(41.4)、未同定(6.9)、E(4.1)、K(3.7)、N(2.3)、H(1.6)、C(0.3)、U(0.2)
			胆汁	0-48	ND	B(25.0)、未同定(11.5)
		雌	尿	0-48	1.0	B(45.5)、未同定(5.4)、K(3.8)、E(2.8)、N(0.7)、H(0.6)、C(0.5)
			胆汁	0-48	0.9	B(17.4)、未同定(13.0)、C(0.9)
	450	雄	尿	12-48	ND	B(46)、E(7)、K(6)、未同定(5)、N(4)、H(3)、U(1) ^a 、C(0.7)、O(0.3) ^b
			糞	0-48	0.8	B(2)、未同定(1.6)、E(1)、C(0.4)、K(0.4)、P(0.4)、N(0.3)、U(0.3) ^a 、L(0.2)、O(0.1) ^b
		雌	尿	6-48	0.4	B(61)、K(8)、E(6)、未同定(5)、H(3)、N(2)、C(1)、U(1) ^a 、P(0.5)、O(0.3) ^b
			糞	0-48	0.8	B(2)、E(1)、未同定(1)、K(0.4)、P(0.2)、C(0.1)、L(0.1)、N(0.1)、O(0.1) ^b 、U(0.1) ^a
反復経口	4.5	雄	尿	6-48	ND	B(52)、E(9)、K(9)、未同定(9)、N(5)、H(2)、O(1) ^b 、U(1) ^a
			糞	0-48	1	B(3)、未同定(3)、E(1)、K(1)、N(0.8)、C(0.5)、H(0.4)、L(0.4)、P(0.4)、U(0.4) ^a 、O(0.1) ^b
		雌	尿	6-48	ND	B(56)、K(11)、未同定(7)、E(6)、N(3)、H(2)、O(1) ^b 、U(1) ^a
			糞	0-48	0.3	B(5)、未同定(3)、E(2)、K(1)、N(0.4)、H(0.2)、P(0.2)、U(0.2) ^a 、C(0.1)、O(0.1) ^b

ND : 検出されず 未同定 : 未同定代謝物

^a : TLC によって同定確認されず^b : TLC による定量値

b. 血液、血漿、肝臓及び腎臓（単回経口投与）

分布試験 [1. (1)②a.] で得られた血液、血漿、肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中における代謝物は表5に示されている。

血液及び血漿中における成分として未変化のクレトジム並びに代謝物B及びCが認められた。クレトジム及び代謝物BはT_{max}時にほぼ最高値を示したのち漸減し、いずれの代謝物も投与168時間後には検出されなかった。

肝臓及び腎臓中における成分として、未変化のクレトジム並びに代謝物B、C、

E 及び H が認められた。 (参照 4、7、8)

表 5 各試料中における代謝物 ($\mu\text{g/g}$)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	クレトジム	代謝物		
					B	C	E+H
単回経口	4.5	雄	血液	1.12 (38.2)	1.56 (53.4)	0.088 (3.0)	NA
			肝臓	3.14 (24.4)	8.55 (66.5)	0.463 (3.6)	0.411 (3.2)
			腎臓	0.137 (4.9)	1.97 (70.5)	0.134 (4.8)	0.187 (6.7)
	450	雌	血液	2.31 (70.9)	0.669 (20.5)	0.029 (0.9)	NA
			肝臓	11.2 (52.0)	8.06 (37.6)	ND	0.214 (1.0)
			腎臓	0.041 (1.4)	2.15 (73.3)	0.053 (1.8)	0.185 (6.3)
単回経口	450	雄	血液	27.1 (17.0)	116 (72.8)	13.2 (8.3)	NA
			血漿	78.0 (23.5)	221 (66.5)	20.6 (6.2)	NA
			肝臓	21.3 (13.1)	108 (66.4)	10.1 (6.2)	ND
			腎臓	7.19 (6.3)	84.8 (74.4)	8.33 (7.3)	ND
	450	雌	血液	39.4 (27.2)	88.2 (60.9)	8.40 (5.8)	NA
			血漿	111 (31.2)	198 (55.8)	23.8 (6.7)	NA
			肝臓	49.8 (24.8)	114 (56.8)	8.63 (4.3)	ND
			腎臓	4.46 (2.8)	103 (64.9)	7.01 (4.4)	ND

ND : 検出せず NA : 分析されず

下段 () : %TRR

注) 低用量投与群雄で投与 2 時間後、雌で投与 1 時間後、高用量投与群雄で投与 12 時間後、雌で投与 24 時間後の結果

クレトジムの動物体内における主要代謝経路は、①硫黄のスルホキシド及びスルホンへの酸化による代謝物 B 及び C の生成、②スルホニウム陽イオン中間体を経由した S-メチル体への変換による代謝物 K 及び L の生成、③オキシムの N-O 結合開裂によるイミン体代謝物 E の生成、④シクロヘキセノン環 5 位の水酸化による代謝物 N 及び O の生成並びに⑤オキサゾールへの環化反応による代謝物 H の生成であると考えられた。 (参照 4)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[prp-¹⁴C] クレトジムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又はクレトジムを低用量で反復経口投与し、最終投与 168 時間後まで経時的に試料を採取して、排泄試験が実施された。

投与後 72 時間における尿、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

性別、投与量及び投与方法にかかわらず、投与後 72 時間で 99.4%TAR 以上が尿、糞及び呼気中に排泄され、主に尿中に排泄された。（参照 4、7、8）

表 6 投与後 72 時間における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口 ^a	
	4.5		450		4.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	92.7	90.7	86.2	91.8	89.9	86.5
糞	15.0	11.1	12.5	9.0	15.7	16.8
呼気 ^b	1.0	0.9	0.7	0.7	0.6	0.5
総回収率	109	103	99.4	102	106	104

^a : 最終投与後 72 時間までに回収された試料（呼気を除く）

^b : 最終投与後 36 又は 48 時間の測定値

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[cyh-¹⁴C] クレトジムを低用量で単回経口投与し、投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁を採取して排泄試験が実施された。

投与後 72 時間における尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

投与後 72 時間で 32.5～36.9%TAR が胆汁中に排泄された。尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] の結果を考え合わせると、クレトジムは腸肝循環する可能性が考えられた。（参照 4、7、8）

表 7 投与後 72 時間における尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口	
投与量 (mg/kg 体重)	4.5	
性別	雄	雌
尿	61.9	61.2
糞	1.3	1.8
胆汁	36.9	32.5
合計	100	95.4

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（雌、系統不明、1群1頭）に、[prp-¹⁴C]クレトジムを 1.16 mg/kg 体重/日（24 mg/kg 飼料相当）の用量で4日間カプセル経口投与し、尿は1日2回採取して1日分を合計して試料とされ、糞は1日1回、乳汁は1日2回、血液は投与直前からと殺時まで経時的に採取された。最終投与4時間後に動物を殺し、肝臓、心臓、腎臓、前四分体筋肉、後四分体筋肉並びに皮下及び腹膜脂肪を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表8に、代謝物は表9に示されている。

投与放射能は最終投与後4時間で尿及び糞中にそれぞれ 56.4%TAR 及び 34.4%TAR が排泄され、乳汁中には 0.14%TAR 認められた。

乳汁において、放射能は投与開始2日の午後には定常状態 (0.035 µg/g) に達した。未変化のクレトジムは投与4日前にのみ 3.3%TRR (0.001 µg/g) 認められた。代謝物はB及びKがそれぞれ最大で29.4%及び11.1%TRR 認められた。残りの放射性成分はラクトースであり、これはクレトジムの炭素が天然成分に取り込まれた結果と考えられた。

臓器及び組織中放射能濃度は、肝臓、腎臓及び血液の順で高く、主要放射性成分として未変化のクレトジムが認められたほか、代謝物B及びKがそれぞれ最大で 51.6%TRR (前四分体筋肉) 及び 37.2%TRR (心臓) 認められた。ほかに代謝物C、E及びOが認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

肝臓では、抽出残渣 (15.5%TRR) について酸性水溶液中での加熱処理を行ったが可溶化しなかったことから、細胞成分に組み込まれたと考えられた。

尿中の主要放射性成分として、未変化のクレトジム並びに代謝物B、C、E、J、K及びNがそれぞれ最大で 27.7、67.3、2.2、2.8、13.3、17.9 及び 2.7%TRR 認められた。

ヤギにおけるクレトジムの主要代謝経路は、硫黄のスルホキシドへの酸化による代謝物Bの生成並びにスルホニウム陽イオン中間体を経由したS-メチル体への変換による代謝物Jの生成及び代謝物Kの生成であると考えられた。(参照4、7、8、10)

表8 各試料中の放射能分布 ($\mu\text{g/g}$)

試料	残留放射能濃度				
	合計	1日	2日	3日	4日
尿	10.6 (56.4)	(16.2)	(16.0)	(19.5)	(4.66)
糞	5.04 (34.4)	(7.98)	(9.48)	(11.4)	(5.52)
乳汁	0.026 (0.14)				
午前		(ND)	(0.02)	(0.02)	(0.03)
午後		(0.01)	(0.02)	(0.02)	(0.01)
血液	0.166 (0.22)				
肝臓	0.414 (0.24)				
心臓	0.058 (0.01)				
腎臓	0.378 (0.04)				
前四分体筋肉	0.033 (0.02)				
後四分体筋肉	0.034 (0.03)				
皮下脂肪	0.079 (0.02)				
腹膜脂肪	0.047 (0.02)				
合計	(91.5)				

() : %TAR ND : 抽出せず ／ : データなし

表9 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	クレトジム	代謝物	抽出残渣		
血液	28.0	B(39.9)、K(11.6)、C(3.8)、未同定(3.2)、E(3.0)、O(2.7)	4.6		
肝臓	27.6	B(33.2)、K(6.2)、未同定(4.0)、C(3.2)、E(1.5)	15.5		
心臓	ND	B(43.2)、K(37.2)	6.0		
腎臓	1.3	B(36.9)、K(30.8)、未同定(9.8)、E(4.1)	6.7		
前四分体筋肉	ND	B(51.6)、K(28.5)	8.1		
後四分体筋肉	ND	B(40.7)、K(32.4)、未同定(7.9)	6.8		
皮下脂肪	2.8	B(47.2)、K(29.0)、未同定(8.1)、E(4.7)	3.5		
腹膜脂肪	NA	NA	1.5		
乳汁	1 日	午前 ND	NA B(29.4)	NA 65.7 ^a	
	2 日	午前 午後	ND ND	B(19.2)、K(6.9) B(20.2)、K(5.5)	54.1 ^a 42.0 ^a
	3 日	午前 午後	ND ND	B(18.0) B(14.7)、K(4.3)	44.4 ^a 49.4 ^a
	4 日	午前 と殺後	3.3 ND	B(17.7)、K(5.7) B(27.0)、K(11.1)	43.4 ^a 29.8 ^a

ND：検出せず 未同定：未同定代謝物

NA：腹膜脂肪中放射能は抽出中に著減したため、乳汁中放射能は検出限界未満であったため代謝物同定を実施せず

^a：ラクトースと同定された。

(3) ニワトリ

採卵鶏（白色レグホン種、投与群：1群8羽、対照群：1群12羽）に[cyh-¹⁴C]クレトジムを2.1 mg/kg 体重/日（26.8 mg/kg 飼料相当）又は51.3 mg/kg 体重/日（705 mg/kg 飼料相当）の用量で5日間カプセル経口投与して、卵は1日2回、排泄物は1日1回採取し、最終投与4時間後に動物をと殺し、各組織（内容物を含む消化管、腎臓、肝臓、皮膚、心臓、腹部脂肪、生殖器、砂嚢、大腿部筋肉及び腹部筋肉）を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表10に、代謝物は表11に示されている。

投与放射能は最終投与後4時間で排泄物中に77.9～84.7%TAR排泄された。

また、卵中では0.1～0.3%TAR、組織中では1.9～4.2%TARであった。

組織中残留放射能濃度は腎臓及び肝臓で比較的高かった。

組織、卵白及び卵黄における成分として、未変化のクレトジムのほか、代謝物B及びCが認められた。代謝物B及びCはそれぞれ最大で82.2%TRR（卵白）及び38.2%TRR（卵白）であった。

ニワトリにおけるクレトジムの主要代謝経路は、硫黄のスルホキシド及びスルホンへの酸化による代謝物B及びCの生成であると考えられた。（参照4、7、

表 10 各試料中の放射能分布 ($\mu\text{g/g}$)

投与量(mg/kg 体重/日)	2.1	51.3
卵	1.0(0.1)	41.7(0.3)
組織	5.0(1.9)	185(4.2)
排泄物	72.9(77.9)	1,660(84.7)
合計	(79.9)	(89.2)

() : %TAR

表 11 各組織中の代謝物 ($\mu\text{g/g}$)

投与量 (mg/kg 体 重/日)	2.1					51.3						
	試料	総残留 放射能	クレト ジム	代謝物		未 同定	抽出 残渣	総残留 放射能	クレト ジム	代謝物		未 同定
				B	C					B	C	
腎臓	1.2	0.03 (2.7)	0.51 (42.5)	0.33 (27.8)	0.06 (4.7)	0.14 (11.4)	25.9	1.18 (4.6)	10.2 (39.5)	6.49 (25.1)	2.91 (11.3)	
肝臓	0.7	0.52 (7.5)	0.22 (33.2)	0.15 (21.1)	0.08 (10.9)	0.11 (17.0)	16.2	0.41 (2.5)	5.00 (30.9)	4.34 (26.8)	2.17 (12.1)	
皮膚	0.3	0.01 (4.6)	0.17 (56.9)	0.05 (16.7)	0.02 (7.2)	0.02 (6.2)	6.2	0.20 (6.3)	2.95 (47.5)	1.72 (27.8)	0.62 (10.1)	
心臓	0.3	0.01 (1.6)	0.14 (48.0)	0.06 (21.6)	0.02 (8.2)	0.04 (13.5)	9.4	0.03 (0.5)	3.50 (37.3)	2.62 (27.9)	1.10 (11.8)	
脂肪	0.3	0.20 (64.9)	0.04 (14.5)	0.03 (10.2)	0.01 (4.6)	0.004 (1.6)	4.8	1.61 (33.5)	1.98 (41.3)	0.75 (15.7)	0.24 (5.0)	
砂嚢	0.2	0.03 (12.9)	0.09 (44.8)	0.43 (21.3)	0.01 (6.2)	0.02 (11.9)	6.8	0.40 (5.8)	2.60 (30.3)	2.26 (33.2)	0.62 (9.0)	
大腿筋肉	0.2	0.004 (2.4)	0.05 (50.5)	0.30 (26.7)	ND	0.01 (7.4)	5.1	0.03 (0.5)	2.22 (43.5)	1.69 (33.2)	0.77 (15.2)	
胸部筋肉	0.1	0.004 (4.1)	0.04 (36.8)	0.03 (31.2)	0.01 (11.0)	0.01 (10.6)	4.5	0.05 (1.2)	2.13 (47.3)	1.51 (33.6)	0.17 (3.8)	
卵 白	1 日	0.03	0.001 (2.3)	0.02 (82.2)	0.003 (11.2)	ND	0.01 ^a (14.1)	1.10	0.05 (5.9)	0.58 (65.9)	0.09 (9.9)	0.11 (12.4)
	2 日	0.15	0.01 (5.7)	0.09 (38.7)	0.06 (37.1)	0.02 (10.3)		5.88	0.83 (10.1)	3.68 (44.7)	2.18 (26.6)	0.80 (9.7)
	3 日	0.20	0.01 (6.3)	0.09 (45.8)	0.07 (34.2)	0.02 (7.7)		9.45	0.43 (4.5)	4.48 (47.2)	3.44 (36.3)	0.30 (3.1)
	4 日	0.19	0.01 (6.4)	0.05 (25.9)	0.07 (38.2)	0.04 (22.6)		7.67	0.39 (5.1)	3.42 (44.6)	1.42 (18.5)	2.86 (26.6)
	5 日	0.22	0.01 (4.7)	0.06 (25.8)	0.03 (14.8)	0.05 (24.4)		8.82	0.37 (4.2)	3.47 (39.4)	0.94 (10.7)	3.35 (38.0)
卵 黄	1 日	0.01	NA	NA	NA	NA	0.01 ^a (4.8)	0.05	NA	NA	NA	
	2 日	0.02	0.01 (34.4)	0.01 (36.9)	0.02 (10.6)	0.001 (7.2)		0.77	0.15 (19.7)	0.26 (33.9)	0.22 (29.1)	0.03 (3.4)

	3日	0.04	0.01 (18.8)	0.01 (31.7)	0.01 (26.7)	0.001 (4.7)		1.38	0.20 (14.8)	0.39 (28.2)	0.26 (18.7)	0.27 (19.8)	
	4日	0.05	0.01 (24.2)	0.01 (25.1)	0.005 (10.8)	0.01 (18.2)		1.97	0.40 (20.2)	0.57 (29.0)	0.42 (21.3)	0.08 (4.4)	
	5日	0.07	0.01 (16.5)	0.02 (36.7)	0.01 (14.6)	ND		2.51	0.56 (22.4)	0.63 (25.0)	0.45 (17.8)	0.16 (6.1)	
卵殻	1日	0.01						0.35					
	2日	0.06						2.59					
	3日	0.09						4.28					
	4日	0.08						3.40					
	5日	0.10						3.51					

下段() : %TRR / : データなし 未同定 : 未同定代謝物

NA : 試料が少量のため代謝物同定できず ND : 検出せず

^a : 5日間の全試料の平均値

2. 植物体体内運命試験

(1) だいす、にんじん、わた①

6~8葉期のだいす（品種：Hakucho Early）、葉の長さが4~6インチ（10.2~15.2 cm）のにんじん（品種：Long Imperator）及び8~12葉期のわた（品種：Acala SJ-2）の葉に[cyh-¹⁴C]クレトジムを280 g ai/ha相当の用量で茎葉散布処理し、14日後に2回目処理をし、だいすは2回目処理30日後、にんじんは20日後及びわたは70日後に植物体を収穫して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能の分布は表12、代謝物濃度は表13に示されている。

各試料とも総残留放射能のほとんどが葉に存在 [だいす : 83.8%TRR (27.9 mg/kg)、にんじん : 97.3%TRR (22.3 mg/kg)、わた : 93.2%TRR (13.5 mg/kg)] した。

だいすにおける残留放射能の主要成分として、葉で代謝物E及びB抱合体がそれぞれ13.9及び24.8%TRR、豆で代謝物B及びOがそれぞれ32.0及び10.7%TRR認められた。

にんじんにおける残留放射能の主要成分として、葉で代謝物B及びEがそれぞれ15.7及び22.1%TRR、根で代謝物Bが28.6%TRR認められた。

わたにおける残留放射能の主要成分として、葉で代謝物Eが17.8%TRR、種子で極性代謝物又はその他の抱合体が29.5%TRR認められた。また、種子で抽出残渣は46.3%TRRであったが、酸、アルカリ加水分解により複数の画分に分画された。各試料でほかに複数の代謝物が検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照4、7、9）

表 12 各試料中の残留放射能の分布 (mg/kg)

標識化合物	部位	だいいず	にんじん	わた
[cyh- ¹⁴ C]クレトジム	葉	27.9 (83.8)	22.3 (97.3)	13.5 (93.2)
	茎	0.89 (0.8)		0.66 (2.6)
	根	0.45 (0.2)	0.40 (2.7)	0.10 (0.3)
	豆	3.87 (10.1)		
	さや	1.83 (5.1)		
	外皮			1.36 (3.6)
	繊維 (わた)			0.056 (0.1)
	種子			0.068 (0.2)

/: 該当なし 下段 () : %TRR

表 13 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

代謝物	だいいず		にんじん		わた	
	葉	豆	葉	根	葉	種子
総残留放射能	27.9	3.87	22.3	0.40	13.5	0.068
クレトジム	ND	ND	ND	0.003(0.8)	ND	ND
B	1.65(5.9)	1.24(32.0)	3.50(15.7)	0.11(28.6)	0.55(4.1)	0.0029(4.3)
C	0.25(0.9)	0.178(4.6)	0.13(0.6)	0.014(3.4)	0.054(0.4)	0.0019(2.8)
E	3.88(13.9)	0.302(7.8)	4.93(22.1)	0.040(9.9)	2.40(17.8)	0.0041(6.0)
F	2.43(8.7)	0.314(8.1)	1.32(5.9)	0.034(8.6)	0.55(4.1)	0.0016(2.3)
N	(<0.1)	0.275(7.1)	0.36(1.6)	0.026(6.4)	0.19(1.4)	0.0004(0.6)
O	0.86(3.1)	0.414(10.7)	0.42(1.9)	0.030(7.6)	0.054(0.4)	0.0011(1.6)
P	0.14(0.5)	0.0581(1.5)	0.067(0.3)	0.006(1.4)	0.068(0.5)	ND
B抱合体	6.92(24.8)	0.329(8.5)	1.90(8.5)	0.024(5.9)	0.37(2.7)	ND
C抱合体	0.56(2.0)	0.0503(1.3)	0.11(0.5)	0.002(0.5)	0.18(1.3)	ND
未同定代謝物	1.48(5.3)	ND	0.879(3.9)	0.019(4.8)	1.30(9.6)	ND
その他	2.15(7.7) ^a	0.271(7.0) ^a	1.54(6.9) ^a	0.033(8.2) ^a	2.92(21.6) ^a	0.0045(6.6) ^a
極性代謝物及びその他 の抱合体	5.11(18.3) ^a	0.383(9.9) ^a	5.98(26.8) ^a	0.041(10.2) ^a	4.25(31.5) ^a	0.020(29.5) ^b
抽出残渣	2.48(8.9)	0.0581(1.5)	1.18(5.3)	0.015(3.7)	0.62(4.6)	0.032(46.3) ^c

() : %TRR ND : 検出せず

^a : 少なくとも 4 種類の代謝物を含む。^b : 低放射能のため代謝物の分析は行われなかった。^c : 酸、アルカリ加水分解により、1 N HCl 抽出相（うち一部は有機溶媒抽出相）、20%NaOH 抽出

相（うち一部は有機溶媒抽出相）及び残渣（リグニン画分）に分画された。

（2）だいす、にんじん、わた②

6~8葉期のだいす（品種：Hakicho Early）、葉の長さが4~6インチ（10.2~15.2 cm）のにんじん（品種：Long Imperator）及び8~12葉期のわた（品種：Acala SJ-2）の葉に[aly-¹⁴C]クレトジムを280 g ai/ha相当の用量で茎葉散布処理し、14日後に2回目処理をし、だいすは2回目処理30日後、にんじんは20日後及びわたは70日後に植物体を収穫して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能の分布は表14、代謝物濃度は表15に示されている。

各試料とも総残留放射能のほとんどが葉に存在〔だいす：78.4%TRR（17.6 mg/kg）、にんじん：89.3%TRR（9.20 mg/kg）、わた：85.0%TRR（6.67 mg/kg）〕した。

だいすにおける残留放射能の主要成分として、葉で代謝物B抱合体及びC抱合体がそれぞれ26.7及び12.3%TRR、豆で代謝物B、O及びB抱合体がそれぞれ31.5、10.1及び11.5%TRR認められた。

にんじんにおける残留放射能の主要成分として、葉で代謝物Bが10.5%TRR、根で代謝物B及びOが33.9及び10.1%TRR認められた。

わたにおける残留放射能の主要成分として、葉で代謝物B抱合体が10.1%TRR、種子で極性代謝物又はその他の抱合体が28.9%TRR認められた。また、だいすの葉、にんじんの根並びにわたの葉及び種子で抽出残渣は12.2、11.9、12.2及び61.0%TRRであったが、酸、アルカリ加水分解により複数の画分に分画された。

各試料でほかに複数の代謝物が検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。（参照4、7、9）

表 14 各試料中の残留放射能の分布 (mg/kg)

標識化合物	部位	だいす	にんじん	わた
[aly- ¹⁴ C] クレトジム	葉	17.6 (78.4)	9.20 (89.3)	6.67 (85.0)
	茎	0.83 (1.2)		0.77 (6.0)
	根	0.58 (0.6)	0.62 (10.7)	0.20 (1.7)
	豆	4.25 (14.2)		
	さや	1.56 (5.6)		
	外皮			0.47 (4.7)
	繊維 (わた)			0.22 (1.3)
	種子			0.22 (1.3)

/ : 該当なし 下段 () : %TRR

表 15 各試料中の代謝物濃度 (mg/kg)

代謝物	だいす		にんじん		わた	
	葉	豆	葉	根	葉	種子
総残留放射能	17.6	4.25	9.20	0.62	6.67	0.22
クレトジム	ND	ND	ND	0.007(1.1)	ND	ND
B	0.79(4.5)	1.34(31.5)	0.97(10.5)	0.210(33.9)	0.35(5.3)	0.007(3.1)
C	0.16(0.9)	0.217(5.1)	0.17(1.8)	0.029(4.6)	0.12(1.8)	0.001(0.4)
N	0.25(1.4)	0.170(4.0)	0.09(1.0)	0.045(7.3)	0.07(1.1)	0.001(0.4)
O	0.39(2.2)	0.429(10.1)	0.16(1.7)	0.063(10.1)	0.04(0.6)	0.001(0.6)
P	0.07(0.4)	0.081(1.9)	0.06(0.6)	0.005(0.8)	0.03(0.4)	ND
B 抱合体	4.70(26.7)	0.489(11.5)	0.27(2.9)	0.052(8.3)	0.67(10.1)	ND
C 抱合体	2.17(12.3)	0.106(2.5)	0.40(4.3)	0.027(4.3)	0.33(5.0)	ND
その他	1.41(8.0) ^a	0.859(20.2) ^a	1.67(18.2) ^a	0.027(4.3) ^a	0.49(7.3) ^a	0.012(5.6) ^a
未同定代謝物 1	ND	ND	0.46(5.0)	ND	ND	ND
未同定代謝物 2	ND	ND	1.21(13.1)	ND	ND	ND
極性代謝物及びその他の抱合体	5.53(31.4) ^a	0.183(4.3) ^a	2.91(31.6) ^a	0.083(13.4) ^a	3.75(56.2) ^a	0.064(28.9) ^b
抽出残渣	2.15(12.2) ^c	0.378(8.9)	0.86(9.3)	0.074(11.9) ^c	0.81(12.2) ^c	0.134(61.0) ^c

() : %TRR ND : 検出せず

^a : 少なくとも 4 種類の代謝物を含む。^b : 低放射能のため代謝物の分析は行われなかった。^c : 酸、アルカリ加水分解により、1 N HCl 抽出相（うち一部は有機溶媒抽出相）、20%NaOH 抽出相（うち一部は有機溶媒抽出相）及び残渣（リグニン画分）に分画された。

(3) だいす

ポット栽培のだいす（品種：富貴）に[cyh-¹⁴C]クレトジムを 188 g ai/ha 相当の用量で土壤表面散布処理し、処理 50 日後に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、処理 50 日後に、表層（0~2 cm）とそれ以外の部分（2 cm 以下）の土壤が採取された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

処理放射能のうち 1.7%TAR が植物体内に取り込まれ、豆、さや及び茎葉部の残留放射能はそれぞれ 0.449 mg/kg (1.1%TAR)、0.497 mg/kg (0.5%TAR) 及び 0.168 mg/kg (0.1%TAR) であった。

豆中に未変化のクレトジムは検出されず、残留放射能の主要成分は代謝物 O が 31.3%TRR 認められた。ほかに代謝物 B、C、E 及び I が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

土壤中には処理放射能の 27.6%TAR が残存しており、0~2 cm に 0.164 mg/kg (6.5%TAR) 及び 2 cm 以下に 0.033 mg/kg (21.1%TAR) 認められた。

土壤中には未変化のクレトジムのほか、代謝物 B、C、F、H 及び I が検出された。（参照 4）

表 16 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料	残留放射能	クレトジム	抽出性放射能								抽出残渣	
			B	C	E	F	H	I	O	未同定代謝物		
豆	0.449	ND	0.010 (2.3)	0.044 (9.9)	0.006 (1.5)	ND	ND	0.009 (1.9)	0.140 (31.3)	0.147 (32.7) ^a	0.022 (4.8)	0.070 ^c (15.7)
土壤 (0~2 cm)	0.164	0.004 (2.5)	0.007 (4.3)	0.003 (1.6)	ND	0.004 (2.4)	0.003 (2.0)	0.011 (6.3)	ND	0.007 (4.4) ^b	0.011 (7.0)	0.114 (69.7)

() : %TRR ND : 検出せず

^a : 62 種類の代謝物を含み、各成分はいずれも 4.1%TRR 以下

^b : 17 種類の代謝物を含み、各成分はいずれも 1.0%TRR 以下

^c : 1N HCl 抽出処理及び 5N NaOH 処理により 5.5%TRR 以下に分画された。

(4) にんじん①

ポット栽培のにんじん（品種：黒田五寸人参）に[cyh-¹⁴C]クレトジムを 188 g ai/ha 相当の用量で土壤表面散布処理し、処理 90 日後に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。また処理 90 日後に、表層（0~2 cm）とそれ以外の部分（2 cm 以下）の土壤が採取された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 17 に示されている。

処理放射能のうち 1.0%TAR が植物体内に取り込まれ、根部及び茎葉部の残留放射能は 0.011 mg/kg (0.3%TAR) 及び 0.106 mg/kg (0.7%TAR) であった。

根部の主要放射能成分は、代謝物 O で 11.3%TRR 認められた。ほかに未変化のクレトジム並びに代謝物 B、C、F 及び N が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

土壤中には処理放射能の 26.6%TAR が残存しており、0~2 cm に 0.051 mg/kg (2.8%TAR) 及び 2 cm 以下に 0.036 mg/kg (23.8%TAR) 認められた。

土壤中には未変化のクレトジムのほか、代謝物 B、C、F 及び I が検出された。
(参照 4)

表 17 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料	残留放射能	クレトジム	抽出性放射能								抽出残渣
			B	C	F	I	N	O	未同定代謝物	その他	
根	0.0112	0.0001 (0.4)	0.0004 (3.6)	0.0003 (2.3)	0.0001 (0.7)	ND	0.0001 (0.8)	0.0013 (11.3)	0.0048 (42.7) ^a	<0.0028 (24.2)	0.0016 ^c (14.0)
土壤 (0~2 cm)	0.051	0.003 (6.2)	0.002 (3.7)	0.001 (1.5)	0.001 (2.2)	0.001 (2.2)	ND	ND	0.002 (4.8) ^b	0.002 (3.4)	0.039 (76.0)

() : %TRR ND : 検出せず

^a : 61 種類の代謝物を含み、各成分はいずれも 2.0%TRR 以下

^b : 13 種類の代謝物を含み、各成分はいずれも 0.8%TRR 以下

^c : 1N HCl 抽出処理及び 5N NaOH 処理により 3.0%TRR 以下に分画された。

(5) にんじん②

屋外栽培（播種 42 日後）のにんじん（品種：Half Long 126）の葉にプロアブル剤に調製した[cyh-¹⁴C]又は[aly-¹⁴C]クレトジムを 600 g ai/ha 相当の用量で散布処理し、処理 21 日後（未成熟）及び 56 日後（成熟）に根部及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布は表 18、各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 19 に示されている。

いずれの標識体においても残留放射能濃度は根部より葉部で高く、また未成熟試料の葉部及び根部ともに成熟試料よりも高かった。

未変化のクレトジムは、未成熟のにんじん根部及び葉部において少量（0.001~0.005 mg/kg）検出されたが、成熟試料からは検出されなかった。

根部において、代謝物 B、Q、R 及び X が成熟試料では最大で 24.4、13.9、12.7 及び 12.0%TRR、未成熟試料では最大で 22.1、13.1、8.8 及び 7.7%TRR 同定された。ほかに代謝物 C 及び ZF が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

葉部において、代謝物 B、X、Y 及び ZG が成熟試料では最大で 21.7、3.6、14.1 及び 14.6%TRR、未成熟試料では最大で 19.4、10.5、11.2 及び 9.9%TRR 同定された。また、未成熟試料で代謝物 E 及び W の混在物が最大で 12.6%TRR 同定

された。ほかに代謝物 C、F、Q、R、Z 及び ZF が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4）

表 18 各試料中の放射能分布

標識化合物	採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)
[cyh- ¹⁴ C] クレトジム	未成熟	根	0.858
		葉	6.17
	成熟	根	0.153
		葉	0.826
[aly- ¹⁴ C] クレトジム	未成熟	根	0.742
		葉	4.16
	成熟	根	0.125
		葉	0.791

表 19 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試 料	代謝物	[cyh- ¹⁴ C] クレトジム		[aly- ¹⁴ C] クレトジム	
		未成熟	成熟	未成熟	成熟
根	クレトジム	0.002(0.2)	ND	0.001(0.1)	ND
	B	0.132(16.2)	0.029(18.4)	0.163(22.1)	0.032(24.4)
	C	0.051(6.3)	0.011(7.0)	0.057(7.7)	0.013(9.9)
	Q	0.107(13.1)	0.022(13.9)		
	R	0.072(8.8)	0.020(12.7)		
	X	0.063(7.7)	0.019(12.0)		
	ZF			0.048(6.5)	0.004(3.1)
	未同定 1 ^a			0.081(11.0)	0.020(15.3)
	未同定 2	0.020(2.5)	0.006(3.8)		
	未同定 3 ^b			0.007(0.9)	0.008(6.1)
葉	未同定 7 ^b	0.026(3.2)	0.010(6.3)	0.025(3.4)	0.003(2.3)
	抽出残渣	0.013(1.6)	0.013(8.2)	0.020(2.7)	0.003(2.3)
	クレトジム	0.004(<0.1)	ND	0.005(0.1)	ND
	B	0.663(11.8)	0.095(11.3)	0.757(19.4)	0.164(21.7)
	C	0.180(3.2)	0.040(4.8)	0.234(6.1)	0.046(6.0)
	E 及び W	0.710(12.6)	ND		
	F	0.369(6.5)	0.062(7.4)		
	Q	0.519(9.2)	0.075(8.9)		
	R	0.410(7.3)	0.068(8.1)		
	X	0.594(10.5)	0.030(3.6)		
	Y	0.633(11.2)	0.119(14.1)		
	Z			0.282(7.3)	0.055(7.3)
	ZF			0.185(4.8)	0.027(3.6)
	ZG	0.360(6.4)	0.078(9.3)	0.385(9.9)	0.111(14.6)

	未同定 1 ^a			0.124(3.2)	0.006(0.8)
	未同定 2	0.024(0.4)	0.002(0.2)		
	未同定 4 ^b			0.024(0.6)	ND
	未同定 5 ^b			0.177(4.6)	0.034(4.5)
	未同定 6 ^b			0.075(1.9)	0.043(5.7)
	未同定 7 ^b	0.133(2.4)	0.026(3.1)	0.225(5.8)	0.053(7.0)
	抽出残渣	0.038(0.7)	0.008(1.0)	0.080(2.1)	0.017(2.3)

() : %TRR ND : 検出せず

/ : 一方の標識体でのみ検出される代謝物であるため検出せず

^a : 高極性で酸性化合物からなる成分

^b : 化学的特徴付け実施せず

(6) ほうれんそう

屋外栽培（播種 42 日後）のほうれんそう（品種：Shasta）の葉にプロアブル剤に調製した[cyh-¹⁴C]又は[aly-¹⁴C]クレトジムを 500 g ai/ha 相当の用量で散布処理し、処理 14 日後（未成熟）及び 28 日後（成熟）に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉部の代謝物濃度は表 20 に示されている。

いずれの標識体においても、ほうれんそう葉部の残留放射能濃度は成熟（3.42～3.96 mg/kg）より未成熟（5.98～7.45 mg/kg）が高かった。

未変化のクレトジムは未成熟及び成熟葉部のいずれからも検出されなかった。

葉部において、代謝物 Q、R、ZA 及び ZF が成熟試料では最大で 34.6、12.5、14.2 及び 22.7%TRR、未成熟試料では最大で 33.3、9.7、12.8 及び 21.1%TRR 認められた。また、未成熟試料で代謝物 E が最大で 14.3%TRR 同定された。ほかに代謝物 B、C、F、ZB、ZC+ZE が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4）

表 20 葉部の代謝物濃度 (mg/kg)

代謝物	[cyh- ¹⁴ C] クレトジム		[aly- ¹⁴ C] クレトジム	
	未成熟	成熟	未成熟	成熟
抽出性	クレトジム	ND	ND	ND
	B	0.191(2.8)	0.119(3.6)	0.350(6.8)
	C	0.019(0.3)	ND	0.031(0.6)
	E	0.979(14.3)	ND	
	F	0.430(6.3)	0.251(7.5)	
	Q	2.28(33.3)	1.16(34.6)	
	R	0.663(9.7)	0.418(12.5)	
	ZA	0.875(12.8)	0.476(14.2)	
	ZB			0.352(6.8)
	ZC 及び ZE	ND	0.308(9.2)	
	ZF			1.09(21.1)
	未同定 1 ^a			0.903(17.5)
	未同定 2 ^b	0.04(0.6)	0.055(1.6)	
	未同定 3 ^b			0.098(1.9)
	未同定 4 ^b	0.089(1.3)	0.017(0.5)	
	未同定 5 ^b			ND
	未同定 6 ^b			0.066(1.9)
	未同定 7 ^b			ND
	未同定 8 ^b			0.114(2.2)
	未同定 9 ^b	0.212(3.1)	0.087(2.7)	
	未同定 10 ^b			0.112(2.2)
	未同定 11 ^b	0.108(1.6)	0.053(1.6)	
	未同定 12 ^b			0.196(3.8)
	未同定 13 ^b	0.096(1.4)	0.045(1.3)	
	未同定 14 ^b			0.004(1.2)
	未同定 15 ^b	0.093(1.4)	0.024(0.7)	
抽出残渣		0.034(0.05)	0.014(0.4)	0.108(2.1)
				0.074(2.1)

() : %TRR ND : 検出せず

／ : 一方の標識体でのみ検出される代謝物であるため検出せず

^a : 1 個以上の強酸性化合物からなる極性成分^b : 化学的特徴付け実施せず

クレトジムの植物体における主要代謝経路は、①硫黄のスルホキシド及びスルホンへの酸化による代謝物 B 及び C の生成とその後の抱合体及びオキシムの N-O 結合開裂によるイミン体代謝物 E 及び F の生成、②代謝物 B のシクロヘキセノン環 5 位の水酸化による代謝物 N 及び O の生成並びに③脱離したクロロアリルオキシ基の脱塩素化による分解を経た CO₂や炭素 2~3 個の低分子の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好気的土壌中運命試験

埴壤土（北海道）及び砂質壤土（岡山）の土壌水分を最大容水量の50%に調整し、25°Cの暗条件下で14日間プレインキュベートした後、[cyh-¹⁴C]クレトジムを0.19 mg/kg乾土となるように処理し、25°Cの暗条件下で最長91日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表21に示されている。

クレトジムの好気的条件下における推定半減期は埴壤土及び砂質壤土のいずれにおいても1日以内であった。

両土壤とも、抽出可能な土壌中放射能の経時的な低下が認められ、土壌中の残留放射能は処理当日の99.1～99.5%TARから試験終了時（91日後）の10.5～26.6%TARへと減少した。抽出可能な放射能の減少に伴い、経時的に¹⁴CO₂及び残渣中の放射能の増加が認められた。

主要な分解物として、B、C、H及びIが最大43.9～46.3%TAR（処理1日後）、14.9～41.2%TAR（処理3日後）、1.9～12.6%TAR（処理7～14日後）及び8.4～17.1%TAR（処理14～63日後）認められた。

好気的土壌におけるクレトジムの主要分解経路は、硫黄のスルホキシド及びスルホンへの酸化による分解物B及びCの生成並びにオキサゾール環形成による分解物H及びIの生成であり、最終的に非抽出性放射能及びCO₂の生成であると考えられた。（参照4）

表 21 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

土壤	処理後 日数(日)	抽出性 ^a	クレト ジム	分解物				CO ₂ + 揮発性	抽出 残渣
				B	C	H	I		
埴 壌 土	0	99.5	93.6	5.2	<0.1	<0.1	<0.1	/	/
	1	85.4	10.0	46.3	10.0	5.2	0.7	0.4	12.1
	3	73.4	4.1	32.2	14.9	9.7	4.7	8.2	20.5
	7	60.7	2.3	19.1	10.2	12.6	10.1	16.7	24.5
	14	46.8	1.1	10.2	5.6	11.2	13.7	24.8	28.1
	21	44.7	0.9	6.8	3.9	11.9	16.6	27.4	30.1
	28	39.3	0.8	5.7	2.6	9.9	15.6	29.7	32.6
	63	29.8	0.4	2.6	1.3	6.0	17.1	36.4	34.8
	91	26.6	0.2	2.1	0.9	5.5	15.8	39.8	34.3
砂 質 壌 土	0	99.1	97.4	1.5	<0.1	<0.1	<0.1	/	/
	1	84.0	2.4	43.9	29.9	1.5	0.5	10.0	9.0
	3	65.7	1.0	13.4	41.2	1.6	1.7	22.6	11.9
	7	45.2	0.6	1.8	32.5	1.5	3.1	40.3	16.8
	14	21.5	0.4	0.3	9.0	1.9	8.4	51.2	21.3
	21	17.2	0.2	0.7	6.4	1.2	7.5	55.3	21.3
	28	15.1	0.4	0.3	2.2	1.1	8.0	57.3	20.6
	63	11.3	0.2	<0.1	0.4	1.7	7.0	63.1	18.2
	91	10.5	<0.1	<0.1	1.0	1.1	7.5	65.9	16.8

/ : 分析せず

^a : メタノール/水画分とメタノール/塩酸画分の合計

(2) 嫌気的湛水土壌中運命試験

浅開水面湿地帯の底泥（カナダ）及び表層水を処理 7 週間前から窒素置換し、[cyh-¹⁴C]クレトジムを 1 mg/L 乾土の用量で処理し、窒素気流下、25±1°C の暗条件で最長 181 日間インキュベートして、嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 22 に示されている。

嫌気的湛水条件下におけるクレトジムの推定半減期は 152 日と算出された。

主要分解物は B+D で水層及び土壤層にそれぞれ最大 22.8%TAR (処理 181 日後) 及び 15.4%TAR (処理 120 日後) 認められた。ほかに分解物 C、E、F、G、H 及び I が認められたがいずれも 10%TAR 未満であった。

嫌気的土壤におけるクレトジムの主要分解経路は、硫黄のスルホキシド及びスルホンへの酸化による分解物 B 及び C の生成、オキシムの N-O 結合開裂によるイミン体 D、E 及び F の生成並びにオキサゾール環形成による分解物 G、H 及び I の生成であると考えられた。（参照 4）

表 22 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

処理後 日数 (日)	試料	抽出 性 ^a	クレ トジ ム								CaSO ₄ 抽出	CO ₂	抽出 残渣	
			B+D	C	E	F	G	H	I	その 他				
0	水層	71.3	59.0	9.8	ND	ND	ND	ND	ND	2.5	/	NA	0.4	
	土壤	27.1	24.3	1.5	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	1.2			
7	水層	61.0	42.2	14.8	ND	ND	ND	0.4	ND	3.6	/	ND	1.8	
	土壤	29.9	21.8	6.3	0.3	0.5	ND	0.2	ND	ND	0.8	1.6		
14	水層	63.7	39.1	18.1	ND	ND	ND	0.6	ND	5.9	/	ND	2.8	
	土壤	27.8	17.8	8.3	0.3	0.4	ND	0.2	ND	ND	0.8	1.6		
28	水層	61.1	34.4	21.1	ND	ND	ND	0.3	ND	5.3	/	0.1	2.8	
	土壤	23.8	15.1	7.1	0.2	0.5	ND	0.2	ND	ND	0.7	1.9		
56	水層	58.4	32.3	19.0	ND	ND	ND	1.1	ND	6.0	/	ND	4.1	
	土壤	33.0	16.6	12.9	0.3	1.2	0.1	0.5	ND	ND	1.4	5.2		
84	水層	62.1	32.6	17.0	ND	ND	ND	8.0	1.7	2.8	/	0.1	5.4	
	土壤	30.3	13.9	13.3	0.3	1.3	0.1	0.6	ND	ND	0.8	2.2		
120	水層	56.9	26.2	14.3	ND	ND	ND	8.5	ND	7.9	/	0.1	7.9	
	土壤	30.9	12.9	15.4	ND	1.4	ND	0.7	ND	ND	0.5	2.3		
181	水層	55.8	17.4	22.8	ND	ND	ND	ND	7.3	4.3	4.0	/	0.1	10.7
	土壤	28.3	10.8	14.6	ND	1.5	ND	1.2	ND	ND	0.2	1.3		

ND：検出されず NA：分析せず ／：抽出せず

^a：「土壤」はメタノール抽出画分を示す

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液に、[prp-¹⁴C] クレトジムを 5 mg/L 又は [aly-¹⁴C] クレトジムを 10 mg/L となるように添加した後、25±0.1°C、暗所条件下で [prp-¹⁴C] クレトジムでは最長 32 日間、[aly-¹⁴C] クレトジムでは最長 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 23 に示されている。

クレトジムの推定半減期²は pH 5、pH 7 及び pH 9 でそれぞれ 28 日、297 日及び 307 日と算出された。

pH 5 では経時的に分解物 G 及び V の増加が認められ、試験終了時に最大値に達し、それぞれ 50.5 及び 30.7%TAR となった。

緩衝液中において、クレトジムは C=N オキシム部分の二重結合の幾何異性化が起こり、オキサゾール環形成及びクロロアリルオキシ基の脱離による分解物 G 及び V の生成が起こると考えられた。 (参照 4、12)

² [prp-¹⁴C] クレトジムの結果から算出された。

表 23 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

標識体	供試水	分解物	処理後日数(日)						
			0	1	3/4 ^a	7	14	21	30/32 ^b
[prp- ¹⁴ C] クレトジム	pH 5 緩衝液	クレトジム	97.7	91.4	83.0	75.4	65.0	/	43.0
		B	2.4	1.6	1.4	1.0	2.3	/	1.6
		G	ND	7.0	15.6	21.3	29.8	/	50.5
		その他	ND	ND	ND	2.5	3.0	/	5.0
	pH 7 緩衝液	クレトジム	97.9	97.5	96.8	95.9	93.5	/	90.9
		B	2.1	2.2	2.2	2.5	2.7	/	1.9
		G	ND	0.4	1.0	1.8	4.0	/	6.8
		その他	ND	ND	ND	ND	ND	/	0.5
	pH 9 緩衝液	クレトジム	97.7	97.3	96.9	95.6	93.4	/	91.0
		B	2.3	2.8	3.2	4.0	4.7	/	4.1
		G	ND	ND	ND	0.5	2.0	/	4.9
[aly- ¹⁴ C] クレトジム	pH 5 緩衝液	クレトジム	97.5	94.5	87.0	80.9	78.3	70.2	64.9
		B	1.2	1.0	1.0	0.8	0.7	0.8	1.1
		V	1.3	4.5	10.0	16.7	19.8	26.6	30.7
		その他	ND	ND	2.1	1.8	1.3	2.5	3.4
	pH 7 緩衝液	クレトジム	98.2	97.4	96.9	96.0	94.9	93.8	94.4
		B	1.1	1.5	1.5	1.4	1.3	1.5	ND
		V	0.7	1.2	1.7	2.7	0.8	0.2	4.3
		その他	ND	ND	ND	ND	3.1	4.7	1.4

ND : 検出されず / : 分析を実施せず

^a : [prp-¹⁴C]クレトジムでは処理 4 日後、[aly-¹⁴C]クレトジムでは処理 3 日後^b : [prp-¹⁴C]クレトジムでは処理 32 日後、[aly-¹⁴C]クレトジムでは処理 30 日後

(2) 水中光分解試験

滅菌蒸留水又は自然水〔河川水（兵庫）、pH 7.9、非滅菌〕に[cyh-¹⁴C]クレトジムを 4.00 mg/L となるように添加し、25°Cで最長 30 日間、キセノンランプ（光強度：11.3 W/m²、波長：290 nm 以下をカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

クレトジムの推定半減期は表 24 に、各試料中の残留放射能濃度及び分解物は表 25 に示されている。

クレトジムとその分解物の消長は滅菌蒸留水と自然水で同様の傾向がみられた。滅菌蒸留水及び自然水中でクレトジムは処理直後の 95.6 及び 97.9%TAR から減少し、光照射 10 日後以降には検出されなくなった。

主な分解物として、滅菌蒸留水では D、E、G、Q、S 及び U が最大で 21.9%TAR (試験 2 日後)、19.6%TAR (試験 6 日後)、12.3%TAR (試験 1.5 日後)、11.1%TAR (試験 20 及び 30 日後)、15.4%TAR (試験 2、2.5 及び 4 日後) 及び 11.2%TAR (試験 25 日後) 認められた。自然水では D、E、G 及び U が最大で 28.3%TAR (試験 2 日後)、29.5%TAR (試験 10 日後)、12.2%TAR (試験 2 日後) 及び 18.2%TAR (試験 20 及び 25 日後) 認められた。

そのほか複数の分解物の生成が認められたが、いずれも 10%TAR 未満であった。

滅菌蒸留水の暗所対照区において、分解物 G が経時的に増加し、30 日後には 33.6%TAR になった。

クレトジムの水中光分解における主要経路は、光照射の初期反応として硫黄の酸化による分解物 B の生成、オキシムの N-O 結合開裂によるイミン体 D の生成及びオキサゾール環形成による分解物 G の生成が起こり、その後イミノ基のケトン基への酸化による分解物 U の生成、シクロヘキセノン環の開裂による分解物 Q の生成等を経て極性分解物へと分解されると考えられた。（参照 4）

表 24 推定半減期

供試水	キセノンランプ		東京、春（4～6月） 太陽光換算
	光照射区	暗所対照区	
滅菌蒸留水	17.8 時間	35.3 日	26.0 時間
自然水	26.7 時間	134 日	39.0 時間

表 25 各試料中の残留放射能濃度及び分解物 (%TAR)

試験区	分解物	供試水	処理後日数(日)					
			0	1	7	10	14/15 ^a	30
光照射区	クレトジム	滅菌蒸留水	95.6	28.1	ND	ND	ND	ND
		自然水	97.9	60.8	0.3	ND	ND	ND
	B	滅菌蒸留水	4.1	4.7	ND	ND	ND	ND
		自然水	1.4	7.6	0.5	ND	ND	ND
	D	滅菌蒸留水	ND	19.9	11.0	7.9	3.4	0.4
		自然水	ND	14.4	12.4	4.4	1.0	ND
	E	滅菌蒸留水	ND	5.5	16.2	15.4	14.5	9.9
		自然水	ND	1.8	27.4	29.5	25.9	10.9
	G	滅菌蒸留水	ND	11.8	2.6	1.2	0.4	ND
		自然水	ND	9.2	1.8	0.4	ND	ND
	H	滅菌蒸留水	ND	4.1	6.1	5.1	3.8	2.0
		自然水	ND	1.3	8.4	7.3	5.0	2.2
	Q	滅菌蒸留水	ND	ND	6.3	8.7	9.7	11.1
		自然水	ND	ND	2.0	3.7	5.0	7.2
	R	滅菌蒸留水	ND	ND	2.3	3.6	5.1	7.4
		自然水	ND	ND	2.5	4.2	3.7	3.5
	S	滅菌蒸留水	ND	11.7	12.6	11.9	9.1	5.8
		自然水	ND	0.3	5.9	6.1	5.5	2.9
	T	滅菌蒸留水	ND	1.5	1.9	1.3	1.2	ND
		自然水	ND	ND	2.9	1.6	0.6	ND
	U	滅菌蒸留水	ND	ND	4.3	5.5	8.6	10.0
		自然水	ND	ND	5.3	9.1	13.0	17.7
	ZH	滅菌蒸留水	ND	ND	2.2	2.6	3.5	3.9
		自然水	ND	ND	2.0	2.5	2.6	6.0

	ZI	滅菌蒸留水	ND	ND	2.2	2.8	4.6	4.8
		自然水	ND	ND	0.9	1.5	2.2	2.9
	未同定 A	滅菌蒸留水	ND	ND	ND	0.5	2.0	4.8
		自然水	ND	ND	ND	0.4	0.6	4.2
	未同定 B	自然水	ND	ND	1.3	1.6	2.9	5.5
	未同定 C	自然水	ND	ND	1.5	2.1	3.1	3.4
	その他 ^b	滅菌蒸留水	0.3	12.7	32.3	33.5	34.1	39.9
		自然水	0.7	4.6	24.9	25.6	28.9	33.6
	クレトジム	滅菌蒸留水	96.1	90.8	73.4	67.8	63.9	51.3
		自然水	96.4	95.8	91.9	90.1	87.7	83.0
暗所対照区	B	滅菌蒸留水	3.9	3.3	2.6	2.4	2.4	2.5
		自然水	2.2	1.3	1.9	2.6	3.4	4.4
	D	自然水	ND	ND	0.2	0.3	0.3	1.4
	E	自然水	ND	ND	ND	ND	ND	0.4
	G	滅菌蒸留水	ND	4.7	14.7	17.8	22.5	33.6
		自然水	ND	0.6	2.9	3.8	4.6	4.8
	H	滅菌蒸留水	ND	ND	1.0	1.1	1.3	1.9
		自然水	ND	ND	ND	ND	0.7	1.2
	未同定 D	滅菌蒸留水	ND	ND	2.8	3.6	4.1	5.2
	その他 ^b	滅菌蒸留水	0.0	1.2	5.5	7.3	5.8	5.5
		自然水	1.4	2.3	3.1	3.2	3.3	4.8

ND : 検出されず

a : 滅菌蒸留水では処理 15 日後、自然水では処理 14 日後

b : その他のピークの合計（各ピークは 3%TAR 未満）

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（北海道）及び沖積土・砂壌土（岡山）を用いて、クレトジム並びに分解物 B、C、H 及び I を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。結果は表 26 に示されている。（参照 4）

表 26 土壌残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期	
			クレトジム	クレトジム +B+C+H+I
容器内試験 (畑地状態)	0.189 mg/kg	火山灰土・埴壌土	1 日以内	/
	0.188 mg/kg	沖積土・砂壌土	1 日以内	
ほ場試験 (畑地状態)	173 g ai/ha ^a	火山灰土・埴壌土	1 日以内	1.4 日
		沖積土・砂壌土	1 日以内	2.4 日

/ : データなし

a : 23%乳剤を使用

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

国内において、豆類、野菜等を用いてクレトジム並びに代謝物 B、C、E、F、

H、I、N 及び O 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。

クレトジム並びに代謝物 B 及び C の含量の最大残留値は、散布 14 日後に収穫したえだまめ（さや）の 0.43 mg/kg であった。代謝物 E 及び F の含量、代謝物 H 及び I の含量、代謝物 N 並びに代謝物 O の最大残留値は、それぞれ散布 45 日後に収穫したあずき（乾燥子実）の 0.01 mg/kg、散布 45 日後に収穫したあずき（乾燥子実）の 0.02 mg/kg、散布 97 日後に収穫しただいす（乾燥子実）の 0.04 mg/kg 及び散布 97 日後に収穫しただいす（乾燥子実）の 0.04 mg/kg であった。

また、海外において、ホップを用いてクレトジム並びに代謝物 B、C、M、N 及び O 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。クレトジム並びに代謝物 B 及び C の含量並びに代謝物 M、N 及び O の含量の最大残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 4、5）

（2）畜産物残留試験

① 泌乳牛

ホルスタイン種泌乳牛（投与群：1 群 4 頭、対照群：2 頭）に、クレトジム（5%）及び代謝物 B（95%）の混合物を 28 日間カプセル経口〔0、クレトジム 0.53 及び代謝物 B 10.1（1 倍量）、クレトジム 1.68 及び代謝物 B 31.9（3 倍量）並びにクレトジム 5.71 及び代謝物 B 108（10 倍量）mg/kg：平均検体投与量は表 27 参照〕投与し、乳汁を投与 1 日前、投与 1、2、4、7、12、16、20、24、28、29、30 及び 31 日後に採取し、投与開始 29 及び 31 日後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪（腹膜及び皮下）を採取して、乳汁及び組織中のクレトジム並びに代謝物 K 及び O の骨格を有する代謝物の残留濃度が測定された。

表 27 平均検体投与量

投与群		1 倍量	3 倍量	10 倍量
検体投与量 (mg/頭/日)	クレトジム	19.2	58.6	195
	代謝物 B	366	1110	3700

結果は別紙 5-①に示されている。

クレトジムの骨格を有する代謝物の乳汁中における最大残留値は、10 倍量投与群の 0.0812 μg/g であり、代謝物 K 及び O の骨格を有する代謝物が 10 倍量投与群でそれぞれ 0.0316 μg/g 及び 0.0372 μg/g 認められた。また、いずれの試料においても 1 倍量投与群では検出限界（0.0125 μg/g）未満であった。

乳製品におけるクレトジムの骨格を有する代謝物の最大残留値は、10 倍量投与群の投与 25～27 日後に脱脂乳、乳脂、低温殺菌乳及び酸ホエーでそれぞれ、0.0260、0.110、0.0606 及び 0.0265 μg/g であった。代謝物 K の骨格を有する代謝物は、10 倍量投与群の投与 25～27 日後に低温殺菌乳で 0.0139 μg/g 認められ

た。

組織及び臓器における最大残留値は、クレトジムの骨格を有する代謝物は、10倍量投与群の $0.538 \mu\text{g/g}$ (腎臓) であり、代謝物 K の骨格を有する代謝物は、10倍量投与群の $0.087 \mu\text{g/g}$ (肝臓) であった。代謝物 O の骨格を有する代謝物は、いずれの組織及び臓器からも検出されなかった。また、1倍量投与群では、クレトジムの骨格を有する代謝物の最大残留値は、 $0.059 \mu\text{g/g}$ (肝臓) 、代謝物 K の骨格を有する代謝物は検出限界 ($0.050 \mu\text{g/g}$) 未満であった。(参照 4、7、10)

② 産卵鶏

白色レグホン種採卵鶏 (一群雌 20 羽) にクレトジム (5%) 及び代謝物 B (95%) の混合物を 1、3 及び 10 倍量で 28 日間カプセル経口 [0、クレトジム 0.5 及び代謝物 B 9.5 (1 倍量) 、クレトジム 1.5 及び代謝物 B 28.5 (3 倍量) 並びにクレトジム 5.0 及び代謝物 B 95.0 (10 倍量) mg/kg] 投与して、卵を投与 1 日前、投与 1、2、4、7、14、21、28、29 及び 30 日後に採取し、投与開始 29 及び 31 日後にと殺し、筋肉 (大腿及び胸部) 、肝臓、砂嚢及び脂肪 (皮下及び腹部) を採取して、卵及び組織中のクレトジム並びに代謝物 K 及び O の骨格を有する代謝物の残留濃度が測定された。

結果は別紙 5-②に示されている。

クレトジムの骨格を有する代謝物の卵中における最大残留値は、10 倍量投与群における $0.24 \mu\text{g/g}$ (投与 28 日後) であった。代謝物 K 及び O の骨格を有する代謝物は、いずれの卵試料からも検出されなかった。また、1倍量投与群では、クレトジムの骨格を有する代謝物はいずれの卵試料からも検出されなかった。

組織及び臓器では、クレトジムの骨格を有する代謝物が 10 倍量投与群の肝臓試料で 2 検体中 1 検体のみに検出され、最大残留値は $0.06 \mu\text{g/g}$ (投与 29 日後) であった。ほかにクレトジム並びに代謝物 K 及び O の骨格を有する代謝物は検出されなかった。(参照 4、7)

7. 一般薬理試験

クレトジムのラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。(参照 4)

表 28 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 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、200、600、 2,000 (経口)	200	600	2,000 mg/kg 体重投与群 雌雄：認知力低下、姿勢異常、異常歩行、筋緊張低下、流涎等(投与 30 分～4 時間後) 600 mg/kg 体重以上投与群雌雄：運動性低下、鎮静、閉眼等(投与 15 分～24 時間後) 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
	自発 運動量	ICR マウス	雄 3	0、60、200、 600 (経口)	200	600	600 mg/kg 体重投与群で運動性低下(投与直後～80 分後)
	睡眠延長作用 (ペントバルビタール)	ICR マウス	雄 10	0、60、200、 600 (経口)	60	200	200 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長
	抗痙攣作用 (ベンチレンテトラゾール)	ICR マウス	雄 10	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発作用 (ベンチレンテトラゾール)	ICR マウス	雄 10	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	鎮痛作用 (酢酸)	ICR マウス	雄 10	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で苦悶反応発現頻度減少
	体温 (直腸温)	NZW ウサギ	雄 3	0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で低下(投与 3 時間後)
呼吸 循環	脳波	NZW ウサギ	雄 3	0、30、100、 300 (静脈内)	100	300	300 mg/kg 体重投与群で徐波又は痙攣波が出現後平坦化
	摘出心房 (直接作用)	Hartley モルモット	雄 3	1×10^{-8} $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	—	影響なし

	呼吸数、血圧、心拍数、心電図、血流量	イヌ (麻酔下)	雌雄 計 3	0、3、10、30、100 (静脈内)	3	10	30 mg/kg 体重以上投与群で血圧低下、心拍数低下、血流量一過性減少(投与直後~5分後) 10 mg/kg 体重以上投与群で呼吸促迫(投与 15~90 分後)
自律神経系	摘出回腸 (直接作用)	NZW ウサギ	雄 3	1×10^{-8} $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	—	影響なし
	摘出回腸 (直接作用)	Hartley モルモット	雄 3	1×10^{-8} $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	—	影響なし
	摘出回腸 (ACh、5-HT、His、Ba ²⁺ 収縮に対する作用)	Hartley モルモット	雄 3	1×10^{-8} $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	1×10^{-5} g/mL で ACh 収縮抑制、5-HT 収縮増強
	摘出輸精管 (直接作用)	Hartley モルモット	雄 3	1×10^{-8} $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	—	影響なし
	摘出輸精管 (Ep 収縮に対する作用)	Hartley モルモット	雄 3	1×10^{-8} $\sim 1 \times 10^{-5}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末移動)	ICR マウス	雄 10	0、60、200、600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で抑制
体性神経系	横隔膜神経筋 (電気刺激)	SD ラット	雄 3	$1 \times 10^{-8} \sim$ 1×10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-5} g/mL	—	影響なし
	局所麻酔作用 (角膜刺激)	NZW ウサギ	雄 3	0、1、10% (点眼)	10%	—	影響なし

水 ・ 電 解 質	尿検査 (尿量、尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 濃度)	SD ラット	雄 10	0、40、200、 1,000 (経口)	—	40	1,000 mg/kg 体重投与群 で尿量減少及び Na^+ 增加 40 mg/kg 体重以上投与 群で Cl^- 增加
血液	凝固作用 (PT、APTT、 フィブリノー ゲン量)	SD ラット	雄 5	0、200、 1,000 (経口)	200	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群 で PT 延長、フィブリノ ーゲン量減少
	溶血作用 (血漿中 Hb 濃 度)	SD ラット	雄 5	0、200、 1,000 (経口)	1,000	—	影響なし

溶媒：経口投与；1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液

静脈内、点眼及び *in vitro*；グリセロールフルマール

－：最大無作用量又は最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クレトジム（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 29 に示されている。（参照 4、8）

表 29 急性毒性試験概要（原体）

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 一群雌雄各5匹	1,630	1,360	<p>投与量： 雄：1,050、1,450、1,860、2,500 mg/kg 体重 雌：800、1,050、1,450、2,000 mg/kg 体重</p> <p>雄：1,050 mg/kg 体重以上投与群で流涎、自発運動低下、歩行異常、過敏、間代性痙攣、円背位、振戦歩行、虚脱、流涙、下痢、摂餌量減少及び肛門生殖器部の黄色着色(投与 30 分～1 日以降) 雌：800 mg/kg 体重以上投与群で流涎、自発運動低下、歩行異常、過敏、間代性痙攣、円背位、振戦歩行、虚脱、流涙、下痢、摂餌量減少、肛門生殖器部の黄色着色、赤色の鼻分泌物及び透明又は赤色の眼分泌物(投与 30 分～1 日以降)</p> <p>雌雄：1,450 mg/kg 体重以上投与群で死亡例</p>
	ICR マウス 一群雌雄各5匹	2,570	2,430	<p>投与量： 雄：1,500、2,000、2,500、3,000 mg/kg 体重 雌：2,000、2,500、3,000、3,500 mg/kg 体重</p> <p>雄：1,500 mg/kg 体重以上投与群で流涎、自発運動低下、粗毛、円背位、運動失調、振戦、呼吸困難及び尿の着色(投与日以降) 雌：2,000 mg/kg 体重以上投与群で流涎、自発運動低下、粗毛、円背位、運動失調、振戦、呼吸困難、尿の着色及び軟便(投与日以降)</p> <p>雌雄：2,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例</p>
	NZW ウサギ 一群雌雄各5匹	2,000～ 5,000	>5,000	<p>投与量： 雄：2,000、5,000 mg/kg 体重 雌：5,000 mg/kg 体重</p> <p>雄：2,000 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下、摂餌量及び排便量減少、強直性痙攣、過敏、軽微な縮瞳、呼吸困難並びに鼻及び口の分泌物(投与 1.5 時間～1 日以降) 雌：5,000 mg/kg 体重投与群で自発運動低下、摂餌量及び排便量減少(投与 2 時間～1 日以降)</p> <p>雄：2,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例 雌：5,000 mg/kg 体重投与群で死亡例</p>
経皮 ^b	NZW ウサギ 一群雌雄各5匹	>5,000	>5,000	<p>雄：5,000 mg/kg 体重投与群の 1 例で摂餌量減少、自発運動低下、体温低下、被毛の汚れ、下痢、無排便及び虚脱 2,000 mg/kg 体重投与群で適用部位皮膚の鱗片</p>

				化、乾燥、痂皮形成及び発赤 雌：5,000 mg/kg 体重投与群で適用部位皮膚の鱗片化、乾燥、痂皮形成及び発赤 雄：5,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
吸入 ^c	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)	>3.9	>3.9

^a : 溶媒は 1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液

^b : 24 時間閉塞

^c : 4 時間全身暴露

(2) 急性毒性試験（代謝/分解物及び原体混在物）

代謝/分解物 F、O、Q、R、原体混在物 1、2 及び 3 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。（参照 4、8）

表 30 急性毒性試験概要（代謝/分解物及び原体混在物）

代謝物/分解物/原体混在物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
F	経口	SD ラット 一群雌 5 匹	/	>1,400	1,400 mg/kg 体重投与群で自発運動低下(投与 4 時間後) 1,400 mg/kg 体重投与群で死亡例
O		SD ラット 一群雌 5 匹	/	>1,400	毒性所見なし
Q		SD ラット 一群雌 3 匹	/	>2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で円背位、立毛(投与日) 死亡例なし
R		SD ラット 一群雌 3 匹	/	>2,000	毒性所見なし
原体混在物 1		ICR マウス 一群雄 3 匹	>2,000	/	2,000 mg/kg 体重投与群で全例に鎮静 1,000 mg/kg 体重以上投与群で歩行異常、自発運動低下、不整呼吸及び眼瞼下垂 2,000 mg/kg 体重投与群で痙攣及び横臥位を呈し、投与 6 時間後に死亡例
原体混在物 2		ICR マウス 一群雄 3 匹	>2,000	/	2,000 mg/kg 体重投与群で自発運動の低下及び眼瞼下垂 死亡例なし
原体混在物 3		ICR マウス 一群雄 3 匹	>2,000	/	2,000 mg/kg 体重投与群で歩行異常、不整呼吸、鎮静、痙攣及び横臥 1,000 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下及び眼瞼下垂 死亡例なし

/ : 実施せず

溶媒：代謝物 F 及び O では 1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液、分解物 Q では水、分解物 R ではプロピレングリコール

(3) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重投与群の雌で総自発運動量及び自発移動運動量の減少等が認められ、雄ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかつたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重、雌で 100 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかつた。（参照 4）

表 31 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重	1,000 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・被毛の汚れ（投与 3 時間後） ・総自発運動量及び自発移動運動量減少（投与 3 時間後）
100 mg/kg 体重以下		毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性、皮膚に対して刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Buehler 変法）が実施され、Maximization 法で陽性、Buehler 変法で陰性であった。（参照 4)

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、0、2,500 及び 5,000 ppm 投与群では、検体投与終了後 6 週間の回復群（一群雌雄各 12 匹）が設けられた。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.3	25	134	279
	雌	2.8	30	159	341

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験で認められた体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大については、回復群においても検査が実施され、5,000 ppm 投与群の雌を除き回復性が示された。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：25 mg/kg 体重/日、雌：30 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、8）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ Chol、TP 及び Glob 増加	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び 摂餌量減少(投与 3 日以降) ・ 肝絶対及び比重量 ³ 增加
2,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び 摂餌量減少(投与 3 日以降) [§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§§}	・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§§}
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 2,500 ppm 投与群では投与 3~7 日及び 52 週に統計学的有意な摂餌量減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。

^{§§} : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 4 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、250、625、1,500 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 4 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	250 ppm	625 ppm	1,500 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	15	38	94	225

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、625 ppm 以上投与群の雄で Hb 減少が、4,000 ppm 投与群の雌で肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (38 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (225 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 8）

表 35 4 週間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・ Ht 減少	・ 肝重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,500 ppm 以上	・ RBC 減少 ・ 肝重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝巣状壊死	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
625 ppm 以上	・ Hb 減少	
250 ppm 以下	毒性所見なし	

³ 体重比重量を比重と定義する（以下同じ。）。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、25、75 及び 125 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞大小空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 75 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、8）

表 36 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量 [§] 増加 ・ 小葉中心性肝細胞大小空胞化 [§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 及び Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量 [§] 増加 ・ 小葉中心性肝細胞大小空胞化 [§]
75 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 37 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31	94	331
	雌	38	115	380

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少（雄は投与 1 週、雌は投与 2 週以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：94 mg/kg 体重/日、雌：115 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 4）

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：10、100、1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週、溶媒：1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

全投与群の雌雄において皮膚刺激性が認められ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肛門周囲の分泌物、雄で体重増加抑制、雌で肝絶対及び比重量増加が認め

られたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。 (参照 4、8)

(6) 5 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 F : 0、100、1,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 5 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄 6.7	71	600

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 8)

表 39 5 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 F）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・体重及び摂餌量減少(投与 1 週) ・Ret 増加 ・Chol 増加 ・肝重量増加	・Chol 増加 ・肝重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 5 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 O）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 O : 0、100、1,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 5 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 5 週間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 O）の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄 5.9	68	590

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかつたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm (590 mg/kg 体重/日) であると考えられた。 (参照 8)

11. 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）を用いたカプセル経口（原体：0、1、75 及び 200/300⁴ mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 4、8）

表 41 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
200/300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・ RBC、Hb[§] 及び Ht[§] 減少・ PLT、WBC 及び Seg[§] 増加・ Glu 減少・ T.Chol、ALT、ALP 及び TG 増加・ 甲状腺(上皮小体含む)絶対及び比重量増加・ 肝細胞肥大及び肝色素沈着^a 増加^{§§§}・ 胸骨骨髓細胞数増加	<ul style="list-style-type: none">・ RBC、Hb 及び Ht 減少・ Ret 増加・ Seg 増加・ T.Chol、ALT、ALP 及び TG 増加・ 肝細胞肥大及び肝色素沈着^a 增加^{§§§}・ 胸骨骨髓細胞数増加
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none">・ 肝(胆嚢を含む)絶対^{§§} 及び比重量増加	<ul style="list-style-type: none">・ PLT 及び WBC 増加・ Glu 減少・ 肝(胆嚢を含む)絶対及び比重量増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§} : 75 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§§} : 有意差検定は実施されず

^a : 色素の性質は特定されなかった。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 65 匹及び中間と殺群：主群のうち各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

⁴ 投与 1～7 週は 200 mg/kg 体重/日を投与したが、投与 31 日の臨床検査で ALP に変化がみられなかったので、それ以降 300 mg/kg 体重/日に增量した。

表 42 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

投与群		5 ppm	20 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.15	0.57	16	86
	雌	0.20	0.72	21	113

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、2,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 1 週以降）及び摂餌量減少、雌で体重増加抑制（投与 3 週以降）及び肝内胆管増生が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：16 mg/kg 体重/日、雌：21 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、8）

（3）18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 60 匹及び中間と殺群：主群のうち各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、1,000 及び 2,000/3,000⁵ ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 43 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,000 ppm	2,000/3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	26.4	131	407
	雌	3.5	33.8	175	523

各投与群における毒性所見は表 44 に示されている。雌雄とも最高用量群で全身性のアミロイドーシスによると思われる生存率低下が認められた。

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、肺胞マクロファージ集簇等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：26.4 mg/kg 体重/日、雌：33.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 4、8）

⁵ 投与開始 1～15 週は 2,000 ppm の濃度で検体を混入した飼料を与えたが、投与 15 週時の血液学的検査結果の評価後、3,000 ppm に增量した。

表 44-1 18か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000/3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 RBC、Hb、Ht 減少 全身性アミロイドーシス 	<ul style="list-style-type: none"> 生存率低下 RBC、Hb[§]、Ht[§]減少 肝絶対[§]及び比重量増加 肝色素増加（主にクッパー細胞） 全身性アミロイドーシス
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対^{§§}及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大及び胆管増生 肝色素増加（主にクッパー細胞） 肺胞マクロファージ集簇 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 肺胞マクロファージ集簇
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§}：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 44-2 18か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（中間と殺群）

投与群	雄	雌
2,000/3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb、Ht 減少 肝色素増加（主にクッパー細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb[§]、Ht[§]減少 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	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対^{§§}及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 1,000 ppm 以下 毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし	

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§}：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

12. 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 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 45 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	20 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.38	1.55	38.8
		雌	0.44	1.76	45.0
	F ₁ 世代	雄	0.56	2.20	57.0
		雌	0.56	2.26	60.8
					324

本試験において、親動物では 2,500 ppm 投与群 P 世代の雄（投与 7 日以降）及び F₁ 世代の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制、P 世代の雄（投与 0～2 日）及び雌（投与 0～2 日及び 5～7 日）並びに F₁ 世代の雄雌で摂餌量減少が認めら

れた。児動物にはいずれの投与群においても影響が見られなかった。

本試験における無毒性量は、親動物の雌雄とも 500 ppm (P 雄 : 38.8 mg/kg 体重/日、P 雌 : 45.0 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 57.0 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 60.8 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量である 2,500 ppm (P 雄 : 196 mg/kg 体重/日、P 雌 : 219 mg/kg 体重/日、F₁雄 : 302 mg/kg 体重/日、F₁雌 : 324 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 4、8)

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、10、100、350 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5/1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液⁶⁾ 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、350 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、同投与群の胎児において低体重及び骨化遅延が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

母動物に毒性影響のみられる用量で外表奇形（脳ヘルニア、無尾、索状尾、短尾、浮腫及び鎖肛）が認められた。（参照 4、8）

表 46 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
700 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・死亡(5 例、妊娠 11～16 日)・流涙過剰(妊娠 6 日)・肛門生殖器部被毛汚れ・妊娠子宮重量低値	<ul style="list-style-type: none">・外表奇形(脳ヘルニア、無尾、索状尾、短尾、浮腫及び鎖肛)発現胎児数及び腹数增加・頸椎横突起不完全骨化、頸部不連続化骨・胸椎体分離及び未骨化・腰椎体分離及び不完全骨化・仙椎体未骨化・尾椎体未骨化・第 4 胸骨分節未骨化・第 13 肋骨短小・12 肋骨対
350 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制^a及び摂餌量減少^b・流涙過剰(妊娠 10 日以降)	<ul style="list-style-type: none">・低体重(雌雄)・胸椎体不完全骨化、仙椎横突起不完全骨化及び未骨化、尾椎横突起未骨化、第 5 及び 6 胸骨分節未骨化
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 700 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7～8 日以降に体重減少、妊娠 9～10 日以降に体重増加抑制、

⁶ 0～350 mg/kg 体重/日投与群では 0.5%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液、700 mg/kg 体重/日投与群では 1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液をそれぞれ使用した。

350 mg/kg 体重/日投与群では投与終了後（妊娠 15~20 日）に体重増加抑制が認められた。

^b : 700 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7~8 日以降に、350 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 7~8 日に摂餌量減少が認められた。

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5/1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液⁷）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で乾燥便排泄、体重増加抑制（100 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 7~20 日、300 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 13~16 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、8）

(4) 発生毒性試験（ラット、代謝物 F）<参考資料⁸>

SD ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（代謝物 F：0、10、100 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween 80 含有 CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物の 700 mg/kg 体重/日以上投与群において流涎及び摂餌量減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少が認められた。また、700 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重、頸肋增加及び胸骨骨化遅延が認められた。

（参照 8）

(5) 発生毒性試験（ラット、代謝物 O）<参考資料⁹>

SD ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（代謝物 O：0、10、100 及び 700 mg/kg 体重/日、溶媒：Tween 80 含有 CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流涎（1 例）及びラ音（2 例）、同投与群の胎児で軽度の低体重（統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。）が認められた。（参照 8）

1 3. 遺伝毒性試験

クレトジム（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体

⁷ 0~100 mg/kg 体重/日投与群では 0.5%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液、300 mg/kg 体重/日投与群では 1.0%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液をそれぞれ使用した。

⁸ 動物数がテストガイドラインを充足していないため参考資料とした。

⁹ 動物数がテストガイドラインを充足していないため参考資料とした。

異常試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにマウス肝細胞を用いた *in vivo* UDS 試験が実施された。

結果は表 47 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で構造異常細胞の出現頻度に有意な増加が認められたが、高純度品を用いた原体では陰性の結果であった。また、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験を含むその他の試験結果は全て陰性であったことから、クレトジムに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 4、8）

表 47 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	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) 156～10,000 µg/ディスク (+S9) 156～20,000 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100～10,000 µg/プレート (+/-S9)
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	100～10,000 µg/プレート (+/-S9)
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100～10,000 µg/プレート (+/-S9)
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K ₁ -BH ₄)	100～500 µg/mL (+/-S9) (5 時間処理)
	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-K ₁)	①33～1,100 µg/mL ^b (-S9 : 8 時間処理、+S9 : 2 時間処理) ②660～1,320 µg/mL ^b (-S9 : 8 時間処理、+S9 : 2 時間処理)
	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-K ₁)	[高純度品] ①33～1,100 µg/mL ^b (-S9 : 8 時間処理、+S9 : 2 時間処理) ②660～1,320 µg/mL ^b (-S9 : 8 時間処理、+S9 : 2 時間処理)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	150、500 及び 1,500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	B6C3F1 マウス(肝細胞) (一群雄 2 又は 3 匹)	100、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 1,100 µg/mL 以上で溶媒対照群に対して統計学的有意差が認められた。

b : クレトジムの比重は 1.10 g/mL と推定されていることから、この値を用いて換算した。

代謝/分解物 F (動物由来)、O (動物及び植物由来)、Q (植物及び水中由来) 及び R (植物及び水中由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに原体混在物 1、2 及び 3 の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* 染色体異常試験が実施された。結果は表 48 に示されている。(参照 4、8)

表 48 遺伝毒性試験概要 (代謝/分解物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
F	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
O	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①33.3~3,330 µg/プレート (+/-S9) ②100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①100~5,000 µg/プレート (+/-S9)(TA98、TA1535、 TA1537 株) 3~5,000 µg/プレート (+/-S9)(TA100、WP2 <i>uvrA</i> 株) ②100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
R	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①100~5,000 µg/プレート (+/-S9)(TA98、TA1535、 TA1537 株) 3~5,000 µg/プレート (+/-S9)(TA100、WP2 <i>uvrA</i> 株) ②100~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 1	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)	①24 時間処理 : 459~1,380 ^d µg/mL(-S9) ②48 時間処理 : 115~1,380 ^d µg/mL(-S9) ③6 時間処理 : 688~1,380 ^d µg/mL(+S9)	疑陽性 (-S9) ^a 陰性 (+S9)

原体混在物 2	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)	①24 時間処理 : 634~1,270 ^d µg/mL(-S9) ②48 時間処理 : 634~1,270 ^d µg/mL(-S9) ③6 時間処理 : 634~1,270 ^d µg/mL(+S9)	疑陽性(-S9) ^b 陰性(+S9)
原体混在物 3	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)	①24 時間処理 : 678~1,360 ^d µg/mL(-S9) ②48 時間処理 : 678~1,360 ^d µg/mL(-S9) ③6 時間処理 : 678~1,360 ^d µg/mL(+S9)	疑陽性(-S9) ^c 陰性(+S9)

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 24 時間処理の 1,150 µg/mL 及び 48 時間処理の 688 µg/mL で構造異常細胞発現頻度が 5%以上 10%未満の増加

b : 24 時間処理の 1,060 µg/mL 以上及び 48 時間処理の 1,270 µg/mL で構造異常細胞発現頻度が 5%以上 10%未満の増加

c : 48 時間処理の 1,360 µg/mL で構造異常細胞発現頻度が 5%以上 10%未満の増加

d : 原体混在物の最高用量は、原体を用いた *in vitro* 染色体異常試験における原体の最高用量と同じになるよう設定された。

14. その他の試験

(1) 21 日間反復経口投与によるチトクローム P450 誘導試験（ラット）

SD ラット（一群雄 8 匹）を用いた強制経口（原体 : 0 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Tween 80 含有 0.7%CMC 水溶液）投与による 21 日間反復経口投与チトクローム P450 誘導試験が実施された。

検体投与群で認められた肝重量変化は表 49 に、肝臓のチトクローム P450 含量及びタンパク含量変化は表 50 に示されている。

検体投与に関連した一般状態及び体重への影響はみられなかった。

250 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたが、タンパク量当たり及び肝重量当たりのチトクローム P450 は対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかつたことから、本試験条件下においては、クレトジムのチトクローム P450 の誘導を確認できなかつた。（参照 4、7）

表 49 21 日間チトクローム誘導試験（ラット）の肝重量変化

投与群(mg/kg 体重/日)		0	250
肝臓	絶対重量(g)	10.2±0.9	12.3±1.51*
	比重量(g/100g 体重)	2.94±0.25	3.61±0.31*

* : p<0.05 (Student t 検定)

表 50 21 日間チトクローム誘導試験（ラット）の
肝臓のチトクローム P450 及びタンパク含量変化

投与群(mg/kg 体重/日)	0	250
チトクローム P450	タンパク量当たり (nmol/mg protein)	0.99±0.23
	肝重量当たり (nmol/g liver)	29.3±8.0
	肝当たり (nmol/liver)	301±89
タンパク	肝重量当たり (mg protein/g liver)	29.9±6.0
		37.1±7.8*

* : p<0.05 (Student t 検定)

（2）ヒト核内レセプターに対する影響

副腎、甲状腺及び生殖器に対する作用性を明らかにするため、ヒト由来培養細胞（HeLa 細胞）に 4 種の核内レセプター（エストロゲンレセプター、アンドロゲンレセプター、グルココルチコイドレセプター及び甲状腺ホルモンレセプター）に対応するヒト遺伝子を含む発現プラスミドとこれらのホルモンレセプター応答配列を上流に持つルシフェラーゼ遺伝子を有するレポータープラスミドを同時に導入し、検体を 1、10 及び 100 μM で添加して、アゴニスト及びアンタゴニスト作用が検討された。陽性対照物質として、エストロゲンレセプターに対して 4-ヒドロキシタモキシフェン、アンドロゲンレセプターに対してヒドロキシフルタミドを使用した。

結果は表 51 に示されている。

クレトジムはいずれの核内レセプターに対してもアゴニスト及びアンタゴニスト作用は有さないものと考えられた。（参照 4）

表 51 各種レセプターレポーターアッセイの結果
(アゴニスト作用及びアンタゴニスト作用)

レセプター		検体濃度(μM)		
		1	10	100
アゴニスト 作用 ^a	エストロゲン	107±15.5	95.1±14.9	97.0±14.7
	アンドロゲン	103±15.2	104±8.33	96.8±8.56
	グルココルチコイド	96.9±11.4	97.1±8.90	96.1±9.97
	甲状腺ホルモン	99.9±14.1	100±13.8	106±20.5
アンタゴニ スト作用 ^b	エストロゲン	102±14.9	108±16.8	95.0±21.5
	アンドロゲン	111±53.3	90.7±36.5	110±35.4
	グルココルチコイド	103±23.2	90.8±23.7	105±31.7
	甲状腺ホルモン	103±35.1	100±22.1	96.3±14.2

^a : 数値は溶媒 (DMSO) を添加した群（対照群）の平均値を 100 としたときの相対値。

^b : 数値はホルモンリガンドのみを添加した群（対照群）の平均値を 100 としたときの相対値。

なお、ホルモンリガンドは E₂、DHT、Dex 及び T₃を使用した。

(3) 28日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌〔原体：0、400、2,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 52 参照〕投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドを投与 24 日から 27 日まで 1 日 1 回腹腔内（50 mg/kg 体重/日）投与する群が設定された。

表 52 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	400 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌 136	603	1,310

脾臓及び胸腺重量では、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

T 細胞依存性抗原の SRBC に対する IgM 抗体産生反応について、脾臓細胞数、特異活性及び総脾臓活性のいずれについても、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群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 400 ppm（136 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下では免疫毒性は認められなかった。（参照 4）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クレトジム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したクレトジムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後72時間の尿及び胆汁中放射能からクレトジムの体内吸収率は、少なくとも雄で98.8%、雌で93.7%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後72時間で99.4%以上が尿、糞及び呼気中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿及び糞中の主な成分は代謝物B、E、K及びNであり、少量の成分として未変化のクレトジムのほか代謝物C、H、L、O、P及びUが検出された。投与168時間後の臓器及び組織中の残留放射能は消化管（内容物を含む）を除くと、主に肝臓、腎臓、甲状腺及びカーカスで検出された。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、クレトジムはヤギでは乳汁に3.3%TRR、ニワトリでは卵白に2.3～10.1%TRR、卵黄に14.8～34.4%TRR認められた。10%TRRを超える代謝物として、ヤギにおいてB及びKが、ニワトリにおいてB及びCが認められた。

^{14}C で標識されたクレトジムを用いた植物体内運命試験の結果、代謝物B、E、E+W、O、Q、R、X、Y、ZA、ZF、ZG、B抱合体及びC抱合体が10%TRRを超えて認められた。

豆類、野菜等を用いたクレトジム並びに代謝物B及びC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、クレトジム並びに代謝物B及びCの含量の最大残留値は、えだまめ（さや）の0.43 mg/kgであった。また、代謝物E、F、H、I、N及びO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、代謝物E及びFの含量、代謝物H及びIの含量、代謝物N並びに代謝物Oの最大残留値は、それぞれ0.01 mg/kg（あずき）、0.02 mg/kg（あずき）、0.04 mg/kg（だいすき）及び0.04 mg/kg（だいすき）であった。

クレトジム並びに代謝物B、C、M、N及びO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、クレトジム並びに代謝物B及びCの含量並びに代謝物M、N及びOの含量の最大残留値はいずれも定量限界未満であった。

クレトジム及び代謝物Bの混合物を投与し、クレトジム並びに代謝物K及びOの骨格を有する代謝物を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施され、予想飼料負荷量（1倍量）における最大残留値は、泌乳牛ではクレトジムの骨格を有する代謝物は0.059 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）、代謝物K及びOの骨格を有する代謝物はいずれも検出限界未満、産卵鶏では、いずれの試料においても検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、クレトジム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、血液（貧血等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び肺（肺胞マクロファージ集簇：マウス）に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響のみられる用量で外表

奇形等が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産物体内運命試験の結果 10%TRR を超えて検出された代謝物のうち、代謝物 E、K 及び O についてはラットの代謝物として認められ、代謝物 Q 及び R については、急性毒性試験において親化合物よりも毒性が弱いと考えられた。代謝物 X、Y、ZA、ZF 及び ZG については、作物残留試験の分析対象とはされていないが、分析対象とされた親化合物及び代謝物の残留量が低いことから、これら代謝物については、残留量が僅かである又は親化合物より極性が高いと考えられた。さらに、代謝物 B 及び C については、ラットの代謝物としても認められるものの、作物残留試験において、クレトジムとの合量で相当量検出された。

以上より、農産物中の暴露評価対象物質をクレトジム並びに代謝物 B 及び C、畜産物中の暴露評価対象物質をクレトジム（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 53 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 54 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 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、クレトジムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参考用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.01 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)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

参考

< JMPR > (1994 年、1999 年)

ADI	0.01 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)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定せず

< EFSA > (2011 年)

ADI	0.16 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	2 年間慢性毒性/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)	16 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定せず

< EPA > (2014 年)

cRfD	0.3 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	1 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	経口
(無毒性量)	100
(不確実係数)	100

(参照 6～14)

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 53 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾				参考 (農業抄録)
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 <JMPR 資料>	雄 : 0、500 ppm 雌 : 0、2,3、25、 134、279 90 日間 亜急性 神経毒性 試験	25 小葉中心性肝 細胞肥大及び 体重増加抑制	雄 : 134 雌 : 159	25 肝臓及び赤血球 に異常	雄 : 25 雌 : 30 雌雄 : 小葉中心性 肝細胞肥大等	雄 : 25 雌 : 30 雌雄 : 肝比重量増 加、小葉中心性肝 細胞肥大等
	340	雄 : 0、2、25、134、 280 雌 : 0、3、30、160、 340	0、500 ppm	雄 : 94 雌 : 115	雄 : 94 雌雄 : 体重減少、 体重増加抑制及 び摂餌量減少 (神經毒性は認め られない)	雄 : 94 雌 : 115 雌雄 : 体重增加抑 制及び摂餌量減 少 (神經毒性は認め られない)	雄 : 94 雌 : 115 雌雄 : 体重增加抑 制及及び摂餌量減 少 (亜急性神經毒性 は認められない)
	380	雄 : 0、31、94、331 雌 : 0、38、115、 380	0、500 ppm	21	16 体重減少並びに 肝重量増加及び 肝病理性	雄 : 16 雌 : 21 雄 : 体重增加抑制 及び摂餌量減少	雄 : 16 雌 : 21 雌雄 : 体重增加抑 制、摂餌量減少
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、20、500、 2,500 ppm	雄 : 0、0.15、0.57、 16、86	16 体重増加抑制、 摂餌量減少、肝 重量増加及び 肝病理性	16 体重減少の減 少		

	雌:0、0.20、0.72、 21、113	小葉中心性肝 細胞肥大	組織学的所見	雌：体重増加抑制 及び肝内胆管增 生	小葉中心性肝細 胞肥大等
< JMPR 資料 >	雄:0、0.2、0.6、 16、86 雌:0、0.2、0.7、 21、110	(発がん性)は認 められない)	(発がん性)は認め られない)	(発がん性)は認め られない)	(発がん性)は認め られない)
	0、5、20、500、 2,500 ppm	親動物：39 繁殖能：190	親動物：51 尾動物：263 繁殖能：263	親動物：26.7 児動物：134 繁殖能：134	親動物 P 雄：38.8 P 雌：45.0 F ₁ 雄：57.0 F ₁ 雌：60.8
P 雄:0、0.38、1.55、 38.8、196 P 雌:0、0.44、1.76、 45.0、219 F ₁ 雄：0、0.56、 2.20、57.0、302 F ₁ 雌：0、0.56、 2.26、60.8、324	親動物：体重及 び摂餌量減少 児動物：毒性所 見なし	親動物：雌雄：兩 世代における体 重及び摂餌量減 少 児動物：毒性所見 なし	親動物：体重及 び摂餌量減少 児動物：毒性所見 なし	親動物 P 雄：196 P 雌：219 F ₁ 雄：302 F ₁ 雌：324	親動物 P 雄：38.8 P 雌：45.0 F ₁ 雄：57.0 F ₁ 雌：60.8 児動物 P 雄：196 P 雌：219 F ₁ 雄：302 F ₁ 雌：324
2 世代 繁殖試験	< JMPR 資料 > 雄:0、0.1、1.4、 39、190 雌:0、0.2、1.8、 45、200	<米国資料> 雄:0、0-1、1-2、 28-60、141-295 雌:0、0-1、1-3、 36-61、180-282	(繁殖能に対する 影響)は認められ ない)	(繁殖能に対する 影響)は認められ ない)	(繁殖能に対する 影響)は認められ ない)
					(繁殖能に対する 影響)は認められ ない)

発生毒性試験	0、10、100、350、700 母動物：100 胎児：100 催奇形性：350 母動物：体重增加抑制、流涎等 胎児：低体重及び下部脊椎化骨遲延 母動物に死亡がみられる用(700 mg/kg 体重/日)で尾の異常等の奇形出現頻度増加	母動物：100 胎児：100 母動物：体重減少等 胎児：低体重、化骨遲延 母動物：体重及び摂餌量減少等 胎児：低体重及び化骨遲延	母動物：100 胎児：100 母動物：体重增加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重及び化骨遲延	母動物：100 胎児：100 母動物：体重增加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重、骨格変異及び化骨遲延
	マウス 4週間 亜急性毒性試験 <米国資料> 雌雄：0、15、38、94、225、600 雌雄：0、15、37.5、93.8、225、600 0、20、200、1,000、 2,000/3,000 ²⁾ ppm	0、100、250、625、 1,500、4,000 ppm 雌雄：0、15、38、 94、225、600 <米国資料> 雌雄：0、15、37.5、 93.8、225、600 0、20、200、1,000、 2,000/3,000 ²⁾ ppm	38 600 30 30 24	雄：38 雌：225 雄：Hb 減少 雌：肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大 雄：26.4 雌：33.8 雄：26.4 雌：33.8 雄：26.4 雌：33.8
18か月間 発がん性試験 <JMPR 資料> 雌雄：0、3、30、 150、300-450	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成、肺胞マクロファージ集簇等 雄：0、2.7、26.4、 131、407 雌：0、3.5、33.8、 175、523	雌雄：肝重量増加及び肺胞マクロファージ集簇等 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、肺胞マクロファージ集簇等 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、肺胞マクロファージ集簇等	肝重量増加及び肝病理性所見並びに肺胞マクロファージ集簇等 肝重量増加及び肝病理性所見並びに肺胞マクロファージ集簇等 肝重量増加及び肝病理性所見並びに肺胞マクロファージ集簇等	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、肺胞マクロファージ集簇等 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大、肺胞マクロファージ集簇等

	<米国資料> 雌雄：0、3、30、 150、450	(発がん性)は認め られない)	(発がん性)は認め られない)	(発がん性)は認め られない)	(発がん性)は認め られない)
ウサギ	0、25、100、300	母動物：25 胎児：300	母動物：100 胎児：300	母動物：20.8 胎児：250	母動物：25 胎児：300
発生毒性 試験		母動物：乾燥便排泄、体重增加及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	母動物：乾燥便排泄、体重增加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	母動物：乾燥便排泄及び体重增加抑制 胎児：毒性所見なし	母動物：乾燥便排泄、体重增加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし
イヌ	0、1、25、75、125	(催奇形性)は認め られない)	(催奇形性)は認め られない)	(催奇形性)は認め られない)	(催奇形性)は認め られない)
90日間 重急性 毒性試験	25	Chol 及び肝重 量增加	雌雄：肝絶対重量 増加及び小葉中 心性肝細胞大小 空胞化	21	雌雄：75
1年間 慢性毒性 試験	0、1、75、200/300 ³⁾	1	血液学的影響、 肝重量増加及び骨髓過形成	肝臓及び赤血球 に異常	雌雄：肝絶対及び 比重量增加、小葉 中心性肝細胞大 空胞化等
ADI		NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 30 UF : 100 cRfD : 0.3	NOAEL : 16 SF : 100 ADI : 0.16	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01
ADI 設定根拠資料	イヌ 1年間慢性 毒性試験	マウス 18か月間 発がん性試験	ラット 2年間慢性 毒性/発がん性併 性試験	イヌ 1年間慢性毒 性試験	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01

ADI : 一日摂取許容量 cRID : 慢性参考用量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 NOAEL : 無毒性量 / : 記載なし		合試験
1) : 無毒性量欄には、最小毒量で認められた主な毒性所見等を記した。		
2) : 投与開始 1～15 週は 2,000 ppm の濃度で検体を混入した飼料を与えたが、投与 15 週時の血液学的検査結果の評価後、3,000 ppm に增量した。		
3) : 投与 1～7 週は 200 mg/kg 体重/日を投与したが、投与 31 日の臨床検査データで ALP に変化がみられなかつたので、それ以降 300 mg/kg 体重/日に增量した。		

表 54 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄:0、1,050、1,450、 1,860、2,500 雌:0、800、1,050、 1,450、2,500	雄:— 雌:— 雌雄:流涎、自発運動低下、歩行異常、過敏、間代性痙攣、下痢、摂餌量減少、肛門生殖器部の黄色着色等
	急性神経毒性試験	0、10、100、1,000	雌:100 雌:被毛の汚れ、総自発運動量及び自発移動運動量低下
	発生毒性試験	0、10、100、350、 700	母動物:350 胎児:350 母動物:体重減少、流涙過剰 胎児:外表奇形、頸部不連続化骨、12肋骨対
マウス	急性毒性試験	雄:0、1,500、2,000、 2,500、3,000 雌:0、2,000、2,500、 3,000、3,500	雄:— 雌:— 雌雄:流涎、自発運動低下、粗毛、円背位、運動失調、振戦及び尿の着色
	一般薬理試験	(中枢神経系) Irwin 法	0、200、600、2,000 雌雄:運動性低下、鎮静、閉眼等
		(中枢神経系) 自発運動量	雄:0、60、200、 600 雄:運動性低下
ウサギ	急性毒性試験	雄:0、2,000、5,000 雌:0、5,000	雄:— 雌:— 雌雄:自発運動低下、摂餌量及び排便量減少
ARfD			NOAEL:100 SF:100 ARfD:1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD:急性参照用量

¹⁾ : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

—: 最小毒性量は設定できない。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	CLSO Clethodim sulfoxide RE-45924 M29/M37	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-3-hydroxycyclohex-2-enone
C	CLSO ₂ Clethodim sulfone RE-47253 M33/M41	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-3-hydroxycyclohex-2-enone
D	CLIM Imine RE-47686	(\pm)-5-[2-(ethylthio)propyl]-3-hydroxy-2-(1-iminopropyl)cyclohex-2-enone
E	IMSO Imine sulfoxide RE-47718 M22R(b)	(\pm)-5-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-3-hydroxy-2-(1-iminopropyl)cyclohex-2-enone
F	IMSO ₂ Imine sulfone RE-47719 M24R	(\pm)-5-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-3-hydroxy-2-(1-iminopropyl)cyclohex-2-enone
G	CLOX Oxazole RE-47365	(\pm)-6,7-dihydro-2-ethyl-6-[2-(ethylthio)propyl]-4(5 <i>H</i>)-benzoxazolone
H	OXSO Oxazole sulfoxide RE-47796	(\pm)-6,7-dihydro-2-ethyl-6-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-4(5 <i>H</i>)-benzoxazolone
I	OXSO ₂ Oxazole sulfone RE-47797	(\pm)-6,7-dihydro-2-ethyl-6-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-4(5 <i>H</i>)-benzoxazolone
J	S-ME S-Methyl RE-46474	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-3-hydroxy-5-[2-(methylthio)propyl]cyclohex-2-enone
K	S-MeSO S-Methyl sulfoxide RE-47506	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-3-hydroxy-5-[2-(methylsulfinyl)propyl]cyclohex-2-enone
L	S-MeSO ₂ S-Methyl sulfone RE-47507	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-3-hydroxy-5-[2-(methylsulfonyl)propyl]cyclohex-2-enone
M	5-OHCL	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylthio)propyl]-3,5-dihydroxycyclohex-2-enone
N	5-OHSO 5-OH-sulfoxide RE-51229	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-3,5-dihydroxycyclohex-2-enone
O	5-OHSO ₂ 5-OH-sulfone RE-51228	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-3,5-dihydroxycyclohex-2-enone
P	ARSO ₂ Aromatic sulfone RE-50419	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-1,3-benzenediol
Q	DMESO DME Sulfoxide Acid M16R/M17R	(\pm)-3-[2-(ethylsulfinyl)propyl]pentanedioic acid
R	DMESO ₂ DME Sulfone Acid M18R	(\pm)-3-[2-(ethylsulfonyl)propyl]pentanedioic acid

S	IMK	3-hydroxy-2-(1-iminopropyl)-5-(2-oxopropyl)cyclohex-2-enone
T	TRIONE	(\pm)-5-[2-(ethylthio)propyl]-3-hydroxy-2-(1-oxopropyl)cyclohex-2-enone
U	TRISO Trione sulfoxide RE-47386	(\pm)-5-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-3-hydroxy-2-(1-oxopropyl)cyclohex-2-enone
V	CAOH Chloroallyl alcohol RE-46261	(<i>E</i>)-3-chloro-2-propen-1-ol
W	5-Hydroxy imine sulfoxide M22R(a)	(\pm)-5-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-3,5-dihydroxy-2-(1-iminopropyl)cyclohex-2-enone
X	M15R(b)	(\pm)-3-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-2-pentenedioic acid
Y	M19R	3-hydroxy-2-(1-iminopropyl)-5-(2-hydroxypropyl)cyclohex-2-enone 3- <i>O</i> -glucoside
Z	M22A	2-(glutam- <i>N</i> yl-cystein- <i>S</i> yl)-3-chloroacrylic acid
ZA	M14R	(\pm)-3-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-2-hydroxypentanedioic acid
ZB	M19A	2-(glutam- <i>N</i> yl-cystein- <i>S</i> yl)-3-chloropropanol
ZC	Hydroxy clethodim imine sulfone glucoside M20R(a)	(\pm)-5-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-3,6-dihydroxy-2-(1-iminopropyl)cyclohex-2-enone <i>N</i> -glucoside
ZE	Clethodim imine sulfone glucoside M20R(b)	(\pm)-5-[2-(ethylsulfonyl)propyl]-3-hydroxy-2-(1-iminopropyl)cyclohex-2-enone <i>N</i> -glucoside
ZF	3-Chloroallyl alcohol glucoside M15A	3-chloroallyl alcohol 1- <i>O</i> -glucoside
ZG	Clethodim sulfoxide glucoside M26	(\pm)-2-[(<i>EZ</i>)-1-[(<i>E</i>)-3-chloroallyloxyiminolpropyl]-5-[2-(ethylsulfinyl)propyl]-3-hydroxycyclohex-2-enone 3- <i>O</i> -glucoside
ZH	Unknown-2	3-(2-oxopropyl)pentanedioic acid
ZI	Unknown-3	3-hydroxy-2-(1-oxopropyl)-5-(2-oxopropyl)cyclohex-2-enone
原体混在物 1	—	—
原体混在物 2	—	—
原体混在物 3	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
Ba ²⁺	バリウム
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
Dex	デキサメザン
DHT	ジヒドロテストステロン
DMSO	ジメチルスルホキシド
E ₂	エストラジオール
Ep	エピネフリン
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)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
5-HT	セロトニン
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
Seg	分葉核好中球数
SRBC	ヒツジ赤血球
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
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
TLC	薄層クロマトグラフ
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

クレトジム（処理剤：クレトジム23%乳剤^a）

作物名 (分析部位) 実施年度	試 験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					クレトジム+B+C				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいす (乾燥子実) 平成6年度	1	173	1	47*	0.14	0.13	0.26	0.26	
			1	97	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
	1		1	45*	0.02	0.02	0.02	0.02	
			1	68	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
			1	110	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
だいす (乾燥子実) 平成10年度	1	173	1	44*	0.25	0.24	0.31	0.30	
			1	59	0.04	0.04	0.06	0.06	
	1		1	45*	0.12	0.12	0.13	0.12	
			1	59	0.03	0.03	0.03	0.03	
			1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
あづき (乾燥子実) 平成6年度	1	173	1	45	0.01	0.01	0.03	0.03	
			1	45	0.01	0.01	0.03	0.03	
	1		1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
あづき (乾燥子実) 平成8年度	1	173	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	59*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	67*	0.05	0.05	0.05	0.04	
かんしょ (根部) 平成8年度	1	173	1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	30	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
	1		1	115	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	30	0.01	0.01	0.01	0.01	
			1	126	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
てんさい (根部) 平成6年度	1	173	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	129	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	7*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
てんさい (根部) 平成8年度	1	173	2	14*	0.10	0.10	0.13	0.12	
			2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		2	7*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	14*	0.03	0.03	0.04	0.04	
			2	30	0.01	0.01	0.02	0.02	
だいこん (根部) 平成22年度	1	173	1	30	0.05	0.04	0.08	0.08	
			1	40	0.01	0.01	0.02	0.02	
	1		1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	29*	0.03	0.03	0.03	0.02	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					クレトジム+B+C				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
			1	39	0.04	0.04	0.05	0.04	
				48	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
だいこん (葉部) 平成22年度	1	173	1	30	0.03	0.03	0.04	0.04	
			1	40	0.02	0.02	0.03	0.03	
			1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	29*	0.02	0.02	0.03	0.03	
			1	39	0.02	0.02	0.02	0.02	
			1	48	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
キャベツ (葉球) 平成14年度	1	173	1	20*	0.11	0.11	<0.01	<0.01	
			1	30	0.04	0.04	<0.01	<0.01	
			1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
キャベツ (葉球) 平成15年度	1	173	1	18*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	28*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
たまねぎ (鱗茎) 平成9年度	1	173	1	50	0.01	0.01	0.01	0.01	
	1		1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
たまねぎ (鱗茎) 平成11年度	1	173	2	18*	0.04	0.04	0.05	0.04	
			2	39	0.01	0.01	0.02	0.02	
			2	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	18*	0.06	0.06	0.02	0.02	
			3	39	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
	1		2	20*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	20*	0.02	0.02	0.02	0.02	
			3	40	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
たまねぎ (鱗茎) 平成12年度	1	173	2	20*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	20*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
根深ねぎ (茎葉) 平成12年度	1	173	1	30	<0.01	<0.01	0.01	0.01, <0.01	
			1	40	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
			1	50	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
	1		1	30	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
			1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
葉ねぎ (茎葉) 平成12年度	1	173	1	30			0.01	0.01	
			1	40			0.02	0.02	
			1	50			0.01	0.01, <0.01	
			1	30			<0.01	<0.01	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					クレトジム+B+C				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
			1	40	/		<0.01	<0.01	
				50	/		<0.01	<0.01	
にんにく (鱗茎) 平成13年度	1	173	2	30	0.07	0.07	0.13	0.13	
			2	40	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
			2	49	0.03	0.03	0.03	0.03	
にんにく (鱗茎) 平成12年度	1		1	30	0.04	0.04	0.04	0.04	
			2	40	0.02	0.02	0.05	0.05	
			2	50	0.05	0.05	0.04	0.04	
アスパラガス (茎) 平成13年度	1		1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	1	0.02	0.02	0.02	0.02	
			2	3	0.01	0.01	0.02	0.02	
			2	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	15	/		<0.01	<0.01	
	1		1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			2	14	/		<0.01	<0.01	
にんじん (根部) 平成8年度	1	173	1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
えだまめ (さや) 平成21年度	1	173	1	14	0.38	0.37	0.43	0.42	
			1	30	0.03	0.03	0.11	0.10	
			1	45	<0.01	<0.01	0.03	0.02	
	1		1	14	0.10	0.10	0.09	0.09	
			1	30	0.02	0.02	0.03	0.03	
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ひまわり (種子) 平成20年度	1	173	2	29*	<0.02	<0.02	/		
			2	44	<0.02	<0.02	/		
			2	58	<0.02	<0.02	/		
	1		2	27*	0.02	0.02	/		
			2	41	<0.02	<0.02	/		
			2	57	<0.02	<0.02	/		

/ : 分析せず

a : 中央値管理により表示値を 24%に変更

*: 農薬の作物名及び使用時期が登録又は申請された使用方法と異なる場合、該当箇所に*を付した。

代謝物 (処理剤: クレトジム 23%乳剤^{a)})

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 場 数	使用量 (g ai/ ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					E+F		H+I		N		O	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
公的分析機関												
だいす (乾燥子実) 平成 6 年度	1	173	1	47*	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.14	0.14	0.16	0.16
			1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.04	0.04
			1	45*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.02	0.02
			1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
社内分析機関												
あずき (乾燥子実) 平成 6 年度	1	173	1	47*	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.10	0.10	0.06	0.06
			1	97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.02	<0.02
			1	45*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.02	<0.02
			1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.02	<0.02
			1	110	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
公的分析機関												
あずき (乾燥子実) 平成 6 年度	1	173	1	45	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	45	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
社内分析機関												
あずき (乾燥子実) 平成 8 年度	1	173	1	45	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	45	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
公的分析機関												
あずき (乾燥子実) 平成 8 年度	1	173	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
社内分析機関												
あずき (乾燥子実) 平成 8 年度	1	173	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
公的分析機関												
いんげん まめ (乾燥子実) 平成 8 年度	1	173	1	59*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
社内分析機関												
いんげん まめ (乾燥子実) 平成 8 年度	1	173	1	59*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			1	64	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
公的分析機関												
かんしょ (根部) 平成 8 年度	1	173	1	67*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
社内分析機関												

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 場 数	使用量 (g ai/ ha)	回 数 (回)	PHI(日)	残留値(mg/kg)							
					E+F		H+I		N		O	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (根部) 平成 6 年度	1	173	1	67*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
			1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
てんさい (根部) 平成 8 年度	1	173	公的分析機関									
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	115	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	173	社内分析機関									
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	115	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (鱗茎) 平成 9 年度	1	173	公的分析機関									
			1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				<0.01
												<0.01
	1	173	社内分析機関									
			1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんじん (根部) 平成 8 年度	1	173	公的分析機関									
			1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	173	社内分析機関									
			1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

/ : 分析せず

a : 中央値管理により表示値を 24%に変更

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

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試 験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				合計値	
					クレトジム +B+C		M+N+O			
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値		
ホップ (露地) (乾燥毬花) 2012年度	1	137-152	4	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	22	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	29	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
	1		4	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	15	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	28	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	
			4	20	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	

- ・乳剤を 116 g ai/L で散布して使用
- ・LOQ=0.1 mg/kg
- ・平均値は 2 連の平均値、コントロールは 1 連

<別紙5：畜産物残留試験成績>

①泌乳牛

乳汁中残留値

投与群	試料 採取日(日)	残留値 ($\mu\text{g/g}$) ¹		
		R ²	S-メチル R ³	5-OH-R ⁴
1倍量	投与-1	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	1	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	2	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	4	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	7	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	12	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	16	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	20	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	24	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	28	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	29	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	30	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	31	<0.0125	<0.0125	<0.0125
3倍量	投与-1	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	1	0.0269	<0.0125	<0.0125
	2	0.0172	<0.0125	<0.0125
	4	0.0207	<0.0125	<0.0125
	7	0.0151	<0.0125	<0.0125
	12	0.0181	<0.0125	<0.0125
	16	0.0199	<0.0125	<0.0125
	20	0.0221	<0.0125	<0.0125
	24	0.0270	<0.0125	<0.0125
	28	0.0334	<0.0125	<0.0125
	29	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	30	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	31	<0.0125	<0.0125	<0.0125
10倍量	投与-1	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	1	0.0812	0.0144	<0.0125
	2	0.0681	0.0316	<0.0125
	4	0.0524	0.0146	0.0372
	7	0.0496	0.0139	<0.0125
	12	0.0693	0.0164	<0.0125
	16	0.0788	0.0164	<0.0125
	20	0.0789	0.0156	<0.0125
	24	0.0768	0.0197	<0.0125
	28	0.0724	0.0150	<0.0125
	29	0.0130	<0.0125	<0.0125
	30	<0.0125	<0.0125	<0.0125
	31	<0.0125	<0.0125	<0.0125

対照群の値は全て検出限界 ($0.0125 \mu\text{g/g}$) 未満

¹ : 1頭1検体の最高値、クレトジム当量

² : 代謝物 R に変換される骨格を有するクレトジム及び全代謝物を含む。

³ : S-メチル R に変換される骨格を有する全代謝物 (代謝物 K 等) を含む。

⁴ : 5-OH-R に変換される骨格を有する全代謝物 (代謝物 O 等) を含む。

組織中残留値

試料	投与群	試料 採取日(日)	残留値 ($\mu\text{g/g}$) ¹		
			R ²	S-メチル R ³	5-OH-R ⁴
肝臓	対照	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	1倍量	29	0.059	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	3倍量	29	0.119	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	10倍量	29	0.445	0.087	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	対照	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
腎臓	1倍量	29	0.051	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	3倍量	29	0.170	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	10倍量	29	0.538	0.078	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	対照	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
筋肉	1倍量	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	3倍量	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	10倍量	29	0.070	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	対照	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
脂肪	1倍量	29	<0.050	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	3倍量	29	0.052	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050
	10倍量	29	0.153	<0.050	<0.050
		31	<0.050	<0.050	<0.050

¹ : 1頭1検体の最高値。クレトジム当量

² : 代謝物 R に変換される骨格を有するクレトジム及び全代謝物を含む。

³ : S-メチル R に変換される骨格を有する全代謝物（代謝物 K 等）を含む。

⁴ : 5-OH-R に変換される骨格を有する全代謝物（代謝物 O 等）を含む。

②産卵鶏

卵中残留値

投与群	試料 採取日(日)	残留値 ($\mu\text{g/g}$) ¹		
		R ²	S-メチル R ³	5-OH-R ⁴
1 倍量	投与-1	<0.05	<0.05	<0.05
	1	<0.05	<0.05	<0.05
	2	<0.05	<0.05	<0.05
	4	<0.05	<0.05	<0.05
	7	<0.05	<0.05	<0.05
	14	<0.05	<0.05	<0.05
	21	<0.05	<0.05	<0.05
	28	<0.05	<0.05	<0.05
	29	<0.05	<0.05	<0.05
	30	<0.05	<0.05	<0.05
3 倍量	投与-1	<0.05	<0.05	<0.05
	1	0.06	<0.05	<0.05
	2	0.08	<0.05	<0.05
	4	0.08	<0.05	<0.05
	7	0.07	<0.05	<0.05
	14	0.08	<0.05	<0.05
	21	0.09	<0.05	<0.05
	28	0.05	<0.05	<0.05
	29	<0.05	<0.05	<0.05
	30	<0.05	<0.05	<0.05
10 倍量	投与-1	<0.05	<0.05	<0.05
	1	0.21	<0.05	<0.05
	2	0.21	<0.05	<0.05
	4	0.19	<0.05	<0.05
	7	0.15	<0.05	<0.05
	14	0.17	<0.05	<0.05
	21	0.14	<0.05	<0.05
	28	0.24	<0.05	<0.05
	29	<0.05	<0.05	<0.05
	30	<0.05	<0.05	<0.05

対照群の値は全て検出限界 ($0.05 \mu\text{g/g}$) 未満

¹ : 10 羽分のプール試料 1 検体

² : 代謝物 R に変換される骨格を有するクレトジム及び全代謝物を含む。

³ : S-メチル R に変換される骨格を有する全代謝物 (代謝物 K 等) を含む。

⁴ : 5-OH-R に変換される骨格を有する全代謝物 (代謝物 O 等) を含む。

<参考>

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. 食品健康影響評価について（平成 25 年 12 月 6 日付、厚生労働省発食安 1206 第 3 号）
3. 食品健康影響評価について（平成 27 年 10 月 9 日付、厚生労働省発生食 1009 第 2 号）
4. 農薬抄録 クレトジム（平成 27 年 7 月 2 日改訂）：アリスタ ライフサイエンス 株式会社、一部公表
5. クレトジムのインポートトレランス申請：アリスタ ライフサイエンス株式会社、未公表
6. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1994. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. p.61 – 72 (1995)
7. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1994 evaluations. Part I. Residues. p.323 - 362 (1995)
8. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1994 evaluations. Part II - Toxicology. nos 875-888 on INCHEM (1995)
9. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1997. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. p.75 – 83 (1998)
10. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1997 evaluations. Part I. Residues. p.289 – 348 (1998)
11. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1999. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. p.55 - 60 (1999)
12. JMPR : "Clethodim", Pesticide residues in food - 1999 evaluations. Part I. Residues. p.117 – 163 (2000)
13. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance clethodim (2011)
14. EPA : CLETHODIM Human Health Risk Assessment (2014)