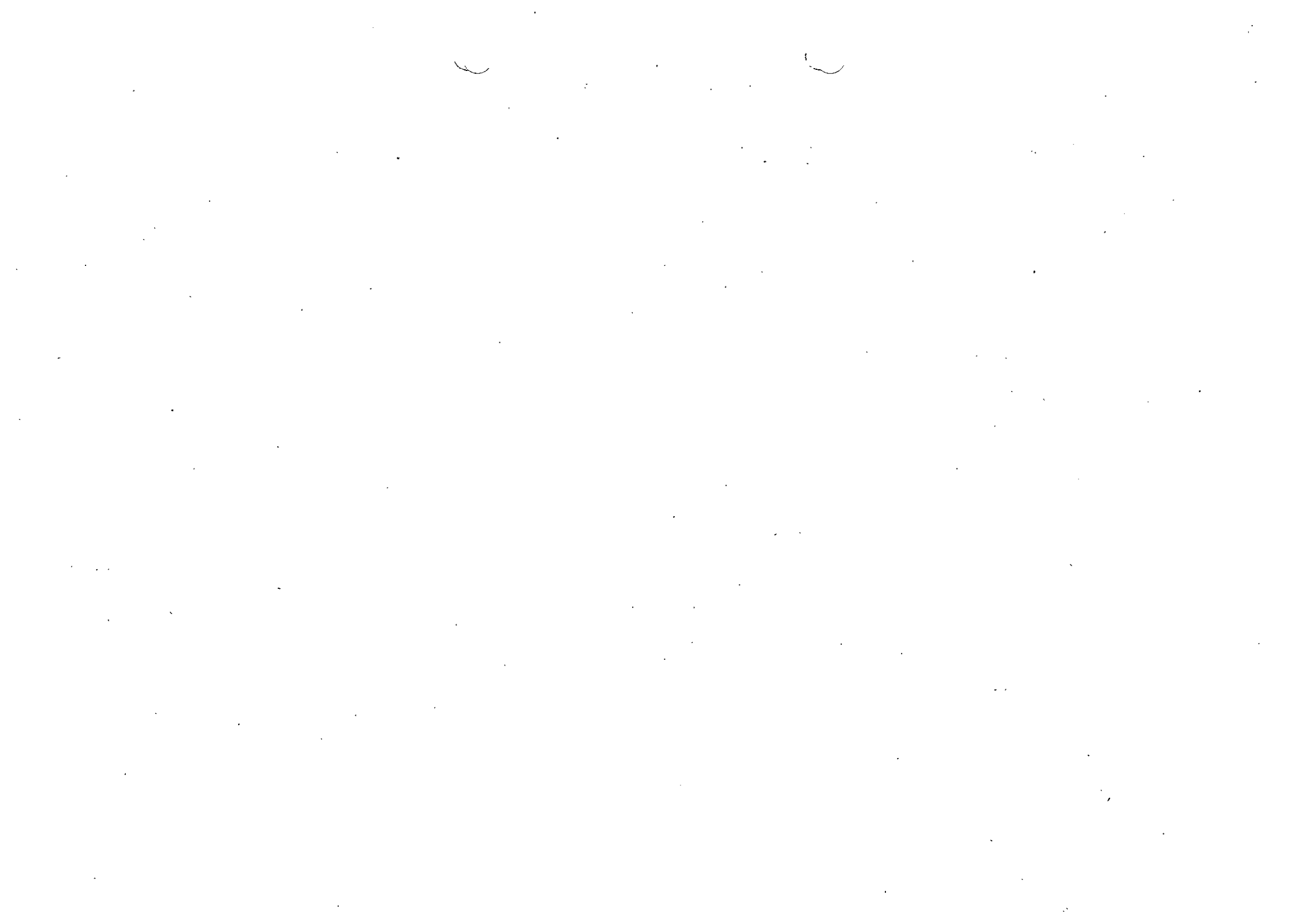


文書配布による報告品目等（農薬関係）

- ・クロフェンセット（使用実態がないことによる残留基準の消除）・・・・・・・・・・ 1
- ・プロファム（暫定基準の見直し：現行の規格（不検出）を改正しない）・・・・・・・・・・ 33

各剤について、

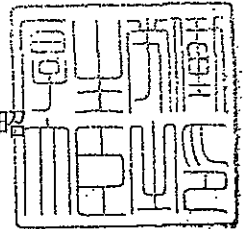
- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。



厚生労働省発食安0222第5号
平成22年2月22日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

クロフェンセット

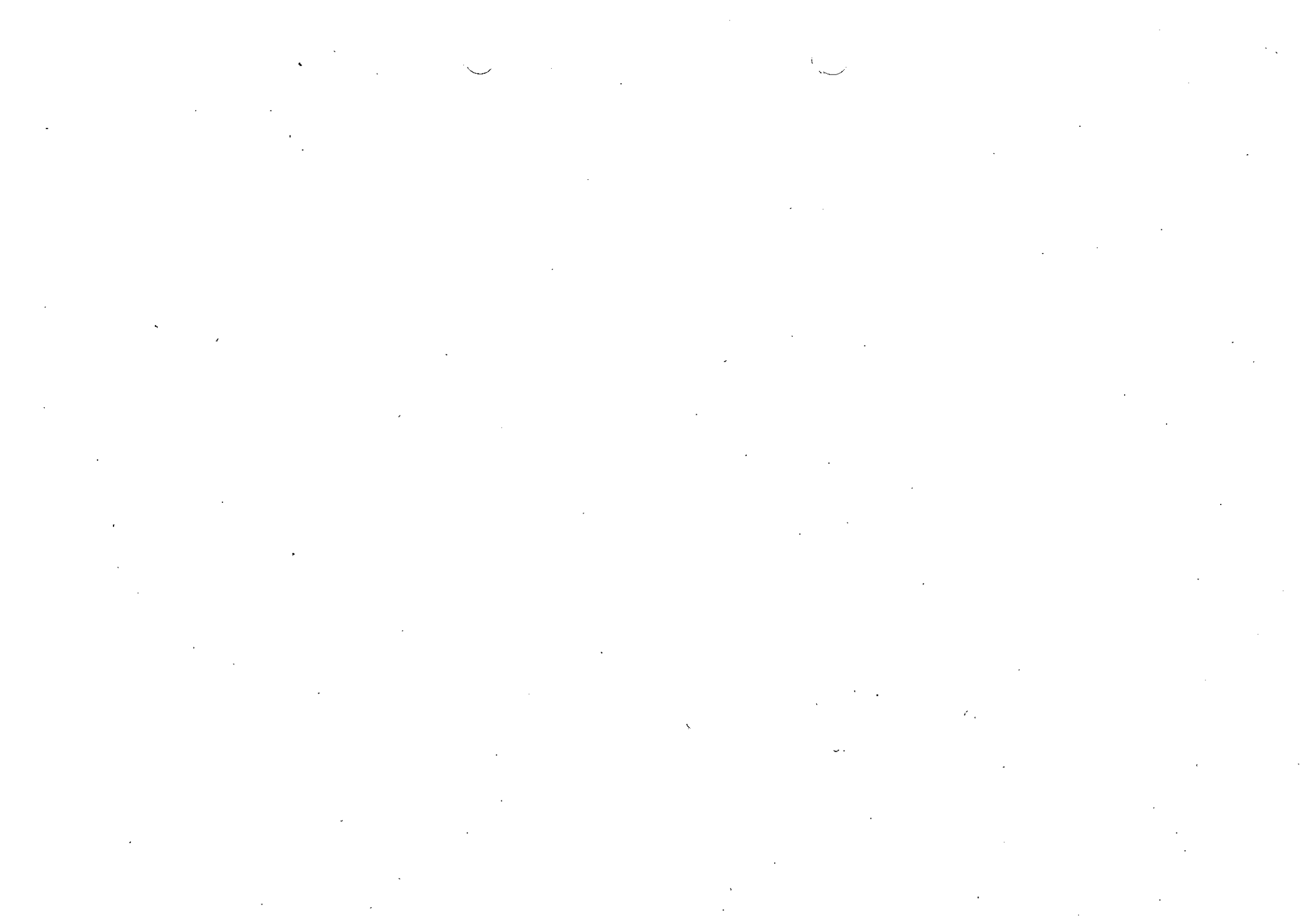
平成 22 年 5 月 28 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 22 年 2 月 22 日付け厚生労働省発食安 0222 第 5 号をもって諮問された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくクロフェンセットに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



クロフェンセット

(別添)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：クロフェンセット [Clofencet (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

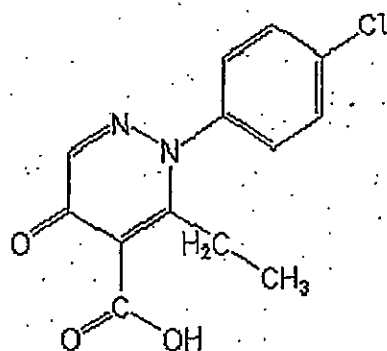
小麦の稔性を維持しつつ、花粉の生産を阻害することで、品種間交雑をしやすくするために用いられる。

(3) 化学名：

2-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxopyridazine-4-carboxylic acid (IUPAC)

2-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxo-4-pyridazinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$
分子量	278.70
水溶解度	552g/L
分配係数	$\log_{10}Pow = -2.2$ (25°C)

(米国環境保護庁資料より)

2. 適用作物及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

米国において、主に、小麦への適用があり、発芽後、茎伸長期 (Feekes scale の第7段階から第9段階) に 10 pounds/acre まで使用できるとされているが、現在、使用実態はない。

3. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき平成19年6月5日付け厚生労働省発食安第0605006号により食品安全委員会あて意見を求めたクロフェンセットに係る食品健康影響評価について、クロフェンセットカリウム塩の ADI として以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数 : 100

ADI : 0.05 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国では基準値が設定されているが、本剤は流通しておらず、使用実態はない。登録取り下げの手続きが開始されたところであり、今後、基準値が削除される予定である。

5. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

ポジティブリスト制度導入時に暫定基準を設定した際の参照国である米国において、平成22年2月に登録取り下げの手続きが開始され、基準値が削除される予定であることから、食品中の残留基準を設定しないことが適当である。

本剤については平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦		250		250.0	アメリカ	
牛の筋肉		0.2		0.15	アメリカ	
豚の筋肉		0.2		0.15	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.2		0.15	アメリカ	
牛の脂肪		0.04		0.04	アメリカ	
豚の脂肪		0.04		0.04	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.04		0.04	アメリカ	
牛の肝臓		0.5		0.5	アメリカ	
豚の肝臓		0.5		0.5	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.5		0.5	アメリカ	
牛の腎臓		10		10.0	アメリカ	
豚の腎臓		10		10.0	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		10		10.0	アメリカ	
牛の食用部分		0.5		0.5	アメリカ	
豚の食用部分		0.5		0.5	アメリカ	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.5		0.5	アメリカ	
乳		0.02		0.02	アメリカ	
鶏の筋肉		0.2		0.15	アメリカ	
その他の家きんの筋肉		0.2		0.15	アメリカ	
鶏の脂肪		0.04		0.04	アメリカ	
その他の家きんの脂肪		0.04		0.04	アメリカ	
鶏の肝臓		0.2		0.20	アメリカ	
その他の家きんの肝臓		0.2		0.20	アメリカ	
鶏の腎臓		0.2		0.20	アメリカ	
その他の家きんの腎臓		0.2		0.20	アメリカ	
鶏の食用部分		0.2		0.20	アメリカ	
その他の家きんの食用部分		0.2		0.20	アメリカ	
鶏の卵		1		1.0	アメリカ	
その他の家きんの卵		1		1.0	アメリカ	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成19年6月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成19年6月7日	食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年12月19日	第10回農薬専門調査会確認評価第三部会
平成20年7月15日	第41回農薬専門調査会幹事会
平成20年8月21日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年10月2日	食品安全委員会(報告)
平成20年10月2日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年2月22日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年3月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

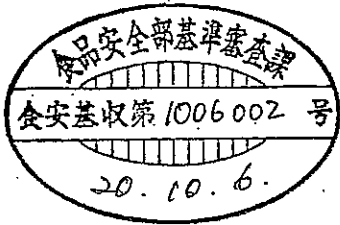
[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所化学部部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部残留物質研究科長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

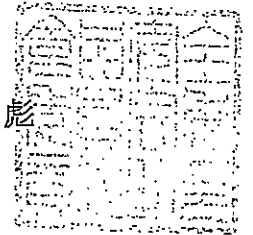
クロフェンセットについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府食第1041号
平成20年10月2日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年6月5日付け厚生労働省発食安第0605006号をもって貴省から当委員会に意見を求められたクロフェンセットに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

クロフェンセットの一日摂取許容量を0.05 mg/kg 体重/日（クロフェンセットカリウム塩として）と設定する。

農薬評価書

クロフェンセット

2008年10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
○食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 哺乳類における薬物動態 (ラット)	7
(2) 畜産動物における薬物動態	7
① ヤギ	7
② ニワトリ	8
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
4. 水中運命試験	9
5. 作物残留試験	9
6. 土壌残留試験	9
7. 後作物残留試験	9
8. 一般薬理試験	9
9. 急性毒性試験	9
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	9
11. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	10
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	10
(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	10
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	10
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	11
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	11
(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)	11
13. 生殖発生毒性試験	12
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	12
(2) 発生毒性試験 (ラット)	12
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	12
14. 遺伝毒性試験	13
Ⅲ. 食品健康影響評価	14
▪ 別紙1: 検査値等略称	17
▪ 参照	18

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2007年 6月 5日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0605006 号)、関係書類の
接受 (参照 2~7)
- 2007年 6月 7日 第 193 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 8)
- 2007年 12月 19日 第 10 回農薬専門調査会確認評価第三部会 (参照 9)
- 2008年 7月 15日 第 41 回農薬専門調査会幹事会 (参照 11)
- 2008年 8月 21日 第 251 回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 8月 21日 より 9月 19日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 10月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 10月 2日 第 256 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>

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳
林 真 (座長代理)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
白井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋

小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎*

吉田 緑
若栗 忍

*: 2007年6月30日まで

** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
白井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

植物成長調整剤である「クロフェンセット」(CAS No.82697-71-0)について、米国評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦)、土壌中運命、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、クロフェンセット投与による影響は主に体重増加量、精巢(イヌのみ)及び肝臓に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で甲状腺C細胞腺腫、マウスの雌で組織球肉腫の発生増加が認められたが、遺伝毒性は認められなかったことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロフェンセット

英名：clofencet (ISO名：clofencet-potassium)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-クロロフェニル)-3-エチル-2,5-ジヒドロ-5-オキソピリダジン-4-カルボン酸、カリウム塩

英名：2-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxopyridazine-4-carboxylic acid, potassium salt

CAS(No.82697-71-0)

和名：2-(4-クロロフェニル)-3-エチル-2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4-ピリダジンカルボン酸、カリウム塩

英名：2-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxo-4-pyridazinecarboxylic acid, potassium salt

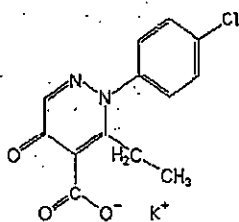
4. 分子式

$C_{13}H_{11}ClN_2O_3K$

5. 分子量

316.8

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロフェンセットはモンサント社によって開発された植物成長調整剤であり、小麦の稔性を維持しつつ、花粉の生産を阻害することで、品種間交雑をしやすくするために用いられる。現在小麦の他、穀類及び大豆に使用されている。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準値が設定されている。

「クロフェンセット」とは2-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxopyridazine-4-carboxylic acidのISO名であるが、ここでは特に断りのない限りそのカリウム塩を「クロフェンセット」と記載している。

II. 安全性に係る試験の概要

米国評価書(1995、1996、1997年)等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験(II.1~2、6)は、クロフェンセットのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの([phe- ^{14}C]クロフェンセット)及びピリダジン環の3位の炭素を ^{14}C で標識したもの([pyr- ^{14}C]クロフェンセット)を用いて実施された。なお、標識位置が不明である場合、 ^{14}C -クロフェンセットと表記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合クロフェンセットに換算した。検査値等略称は別紙1に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 哺乳類における薬物動態(ラット)

^{14}C -クロフェンセットをSDラット(雌雄)に単回経口投与(2または1,000 mg/kg体重)、反復経口投与(非標識体を2 mg/kg体重/日で14日間反復経口投与後、15日目に同用量で標識体を単回経口投与)、単回静脈内投与(2 mg/kg)し、ラットにおける動物体内運命試験が実施された。

クロフェンセットは速やかに吸収、排泄された。総投与放射能(TAR)の78%以上が投与後24時間以内に尿中に排泄された。投与7日後の組織中残留量は1%TAR未満であった。

クロフェンセットはほとんど代謝されずに排泄され、親化合物が尿中には87.9~92.1%TAR、糞中には4.5~9.1%TAR存在した。呼気中 CO_2 として排泄された放射能は1%TAR未満であった。

用量、性別によって吸収、分布、代謝及び排泄に違いは見られなかった。

(参照2~5)

(2) 畜産動物における薬物動態

① ヤギ

アルパイン交雑種ヤギ(匹数不明)に ^{14}C -クロフェンセット106 mg/個体/日(標準摂餌量に120 ppm混餌した量に相当)を1日1回3日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

最終投与24時間後の尿、腎、肝、血液及び乳汁中の残留量はそれぞれ195、0.16、0.034、0.019及び0.0089 $\mu\text{g/g}$ であり、他の組織中(筋肉、脂肪組織等)では0.010 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。

ヤギの組織及び乳汁中のクロフェンセット(遊離酸として定量)は腎で総残留放射能(TRR)の67.1%、肝で35.4%、乳汁で46.5%であった。その他の残留放射成分は同定されなかった。(参照5、6)

② ニワトリ

ニワトリ（白色レグホン、一群5羽）に[phe-¹⁴C]クロフェンセットを1日1回3日間カプセル経口（標準摂餌量に85 ppm 混餌相当量）投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

クロフェンセットは速やかに排泄され、投与開始からと殺時（最終投与19～22時間後）までの間の排泄物中に放射能が87.9%TRR存在した。卵及び組織に残留した放射能は0.06%TRRであった。ニワトリの可食部位における残留量は肝で0.039 µg/g、卵白で0.116～0.216 µg/g、卵黄で0.026～0.048 µg/gであり、筋肉及び脂肪中の残留量は0.01 µg/g未満であった。

卵、肝、腎における主要成分はクロフェンセットの遊離酸であり、卵白、卵黄、肝及び腎でそれぞれ92.2、35.9、5.4～5.6及び11.7%TRRであった。（参照5、6）

2. 植物体内運命試験

小麦（品種不明）に[phe-¹⁴C]クロフェンセットまたは[pyr-¹⁴C]クロフェンセットを5 kg ai/haの用量で植物体に散布し、小麦における植物体内運命試験が実施された。

播種4カ月後（処理83～84日後）に採取した小麦（F₁）の麦わら、種子及びもみ殻を検体とした。またクロフェンセット処理区及び無処理区の小麦から採取した種子をポットに播種して生育した小麦（F₂）を採取して検体とした。

F₁小麦の種子中の放射能残留量は70～110 mg/kgであり、[pyr-¹⁴C]クロフェンセット処理区の方が高い値であった。残留放射能の大部分は親化合物であり、82.8～93.5%TRR（84.8～89.4 mg/kg）存在した。種子中の代謝物は、未同定成分を全て合わせても3.8%TRR（4.1 mg/kg）未満であり、単一の成分では1.2%TRRを超えるものはなかった。

F₁小麦の麦わら、F₂小麦の穀粒及び麦わらにおける放射能濃度はそれぞれ53.1～90.7、0.066～0.072及び0.015～0.018 mg/kgであった。（参照5、6）

3. 土壌中運命試験

クロフェンセットは実験室内の好氣的土壌中運命試験において分解速度が非常に遅かった。土壌（壤質砂土及びシルト質壤土、採取地不明）より抽出された放射能は、添加1年後でクロフェンセットが70%TRR存在していた。クロフェンセットの土壌中推定半減期は約2～2.5年と算出された。土壌からの消失の主要経路は土壌への結合で、土壌中で陰イオンの形で存在していると考えられた。湛水土壌中運命試験においては、試験開始1年後に87%TRRのクロフェンセットが存在した。

圃場（シルト質壤土及びシルト質埴土、ヨーロッパ）において、土壌中推定半減期は25～66日と算出され、さらにより長い半減期が算出された場所もあった。

土壌中光分解試験において、クロフェンセットは安定であり、試験開始30～32日後に74～81%TRRの親化合物が存在した。一方、暗所ではクロフェンセットの分解は認められなかった。（参照3、10）

4. 水中運命試験

クロフェンセットは滅菌緩衝液 (pH 5、7 及び 9) における加水分解試験において、推定半減期は 20~28 日であった。水中光分解試験においては、推定半減期は pH が高いほど長くなった。(参照 3)

5. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

6. 土壌残留試験

土壌残留試験については、評価に用いた資料に記載がなかった。

7. 後作物残留試験

[phe-¹⁴C]クロフェンセットを 11.2 kg ai /ha の処理量で 1 回散布し、散布 30、120 及び 320 日後それぞれにレタス、はつかだいこん、小麦を植え付けして、後作物残留試験が実施された。

320 日後に植え付けたレタス、はつかだいこんの根部、小麦の茎葉部 (forage)、穀粒 (grain) 及び麦わら (straw) における残留放射能はそれぞれ 1.05、2.60、4.90、17.5 及び 2.36 mg/kg であり、散布 30 及び 120 日後に植え付けた作物ではそれよりも残留量が多かった。親化合物と 6 種類の代謝物が検出され、合計で 53~99%TRR 存在した。320 日後に植え付けた作物中の未同定残留物は 0.094 (はつかだいこんの根部) ~1.12 (小麦わら) mg/kg であった。

圃場 (6 カ所) における後作物残留試験として、クロフェンセットを 11.2 kg ai /ha の処理量で発芽後の小麦に 1 回散布した後に、ソルガム、冬小麦、大豆を栽培した。大豆で残留値が最も高く、後作物の栽培開始時期としては現実的でないものの、処理 358~432 日後の大豆子実で 19.7 mg/kg 存在した。(参照 5)

8. 一般薬理試験

一般薬理試験については、評価に用いた資料に記載がなかった。

9. 急性毒性試験

クロフェンセットのラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。ラットの急性経口 LD₅₀ は、雄で 3,440 mg/kg 体重、雌で 3,150 mg/kg 体重であった。(参照 3、5、10)

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロフェンセットはウサギの皮膚に対し刺激性は示さなかったが、眼に対しては軽度の刺激性を示した。モルモットを用いた皮膚感作性試験は陰性であった。(参照 3、

5)

1.1. 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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、5,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び腎比重量¹の増加が認められたので、本試験における無毒性量は雄で 20,000 ppm (1,210 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (373 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、3、5）

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、50、200 及び 500 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。

500 mg/kg 体重/日投与群では、身体状態の悪化により、雄で 5 匹中 4 匹、雌で 5 匹中 2 匹が切迫と殺された。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体の精子の減少、精巣の精細管の変性及び胸腺萎縮が認められた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣及び胸腺に組織学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、3、5）

(3) 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（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められた。機能観察総合検査（FOB）及び自発運動量には検体投与の影響は認められなかった。神経組織の肉眼的及び組織学的病理検査において、対照群と投与群に差は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、一般毒性に関する無毒性量は雄で 20,000 ppm (1,230 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (150 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 2、3、5）

(4) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）

膚への影響は見られなかった。(参照 2、3、5)

1.2. 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 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、5、30 及び 200 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。

200 mg/kg 体重/日投与群の雄で 2 匹が動脈炎のため切迫と殺された。200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、クッパー細胞への褐色色素沈着が認められた。また同群の雄で TP 及び ALP の増加が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体炎、精細管の変性及び無精子症が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣上体炎等が、200 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、5)

(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 72 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000、10,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、尿の血液様着色、RBC、Hb 及び Ht の減少、T.Bil の増加、同群の雌で ALP の軽度の増加が認められた。

10,000 ppm 以上投与群で血尿及び肺の白色または灰白色病変 (組織病理学的検査で肺胞の lipoproteinosis が認められた)、腎の鉍質沈着、腎盂移行上皮過形成等が認められた。

検体投与群の雄で、肝細胞癌の発生が傾向検定において統計学的に有意に高い値を示したが、腺腫のみ、さらに肝細胞癌と腺腫を合わせて評価した肝腫瘍の発生頻度には有意な増加は認められなかった。これらのことから、EPA は肝細胞癌の高い発生は検体投与とは関連しないと結論した。当調査会も検討の結果、同様の判断をした。

また、20,000 ppm 投与群の雄で、甲状腺 C 細胞腺腫の有意な増加が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 47 mg/kg 体重/日、雌 : 58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、70、300、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雄で死亡率の上昇、肝比重量増加、骨髓過形成、肺のうっ血及び皮膚の線維化が認められた。雄の腺胃粘膜に赤、紫あるいは黒の病巣が用量相関性に増加した。7,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

7,000 ppm 投与群の雌で全身性の組織球肉腫の発生が増加した。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で死亡率の上昇等が、雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 3,000 ppm (雄：501 mg/kg 体重/日、雌：711 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~5)

1.3. 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、500、5,000 及び 20,000 ppm 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。第一世代親 (P) では 2 回交配を行い、児動物 (F_{1a} 及び F_{1b}) のうち 2 回目に生まれた児動物 (F_{1b}) を第二世代の親動物とした (第二世代児動物：F₂)。

親動物では、20,000 ppm 投与群で死亡率の上昇、体重増加抑制、肺の白色または灰白色病変が認められた。

児動物では、20,000 ppm 投与群 (F_{1a}、F_{1b}) で体重増加抑制が、5,000 ppm 以上投与群 (F_{1a}、F_{1b}) で死亡率の上昇が認められた。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群で死亡率の上昇及び体重増加抑制等が認められ、児動物では 5,000 ppm 以上投与群で死亡率の上昇が認められたので、無毒性量は親動物で 5,000 ppm (雄：393 mg/kg 体重/日、雌：529 mg/kg 体重/日)、児動物で 500 ppm (雄：38 mg/kg 体重/日、雌：52 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 2、3、5)

(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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物に検体投与の影響は認められなかった。

胎児で第13肋骨の骨化遅延、第5~6胸骨分節の未化骨及び頸肋骨が増加したが、母動物ごとの発生頻度に統計学的な有意差が認められないことなどから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児における無毒性量は 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、5)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (匹数不明) の妊娠 7~19 日に検体を強制経口 (原体：0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少、流産の増加が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で低体重、未化骨の増加が認められた。また、水頭症が背景データよりやや多く認められたが、対照群との間に有意差は認められ

なかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3、5)

14. 遺伝毒性試験

クロフェンセットの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウス小核試験が実施された。結果は表 1 に示されている。いずれの試験結果も陰性であったので、クロフェンセットに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~5)

表 1 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537,TA1538 株)	1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	HGPRT 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)	①250~4,000 µg/mL (-S9) ②1,000~4,000 µg/mL (+ 1% S9) ③500~5,000 µg/mL (+ 5%,10% S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	125~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 (Alderley Park ラット 雄)	1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与、 4 または 12 時間後に採取)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (骨髄細胞)	1,370、2,180 mg/kg 体重 (単回強制経口投与 処理時間：24、48、72 時間)	陰性

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クロフェンセット」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、クロフェンセットは動物体内で速やかに吸収、排泄された。尿中に排泄された主な成分は親化合物であり、動物体内でほとんど代謝されずに排泄された。

小麦を用いた植物体内運命試験においても、残留放射能の大部分は親化合物であった。

各種運命試験から、農産物の暴露評価対象物質をクロフェンセット（親化合物のみ）と設定した。

各種毒性試験結果から、クロフェンセット投与による影響は主に体重増加量、精巢（イヌのみ）及び肝臓に認められたが、繁殖能に対する影響はなく、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で甲状腺C細胞腺腫、マウスの雌で組織球肉腫の発生が増加したが、遺伝毒性は認められなかったことから、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量等は表2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最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表2 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	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、200、1,000、5,000、 20,000 ppm	雄：1,210 雌：373	雄：1,210 雌：373
		雄：0、12、60、311、1,210 雌：0、15、75、373、1,480	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等
	90日間亜急性神経毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm	雄：1,230 雌：150	雄：1,230 雌：150
		雄：0、12.3、125、1,230 雌：0、15.2、150、1,540	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、1,000、10,000、 20,000 ppm	雄：47 雌：58	雄：47 雌：58
		雄：0、4.7、47、470、989 雌：0、5.9、58、607、1,290	雌雄：血尿、肺の病巣等 雄で甲状腺C細胞腺腫が発生	雌雄：血尿、肺の病巣等 雄で甲状腺C細胞腺腫が発生
2世代繁殖試験	0、500、5,000、 20,000ppm	親動物 雄：393 雌：529 児動物 雄：38 雌：52 繁殖能 雄：38 雌：52	親動物 雄：393 雌：529 児動物 雄：38 雌：52	
		親動物 死亡率上昇、体重増加抑制等 児動物 死亡率上昇 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 死亡率上昇、体重増加抑制等 児動物 死亡率上昇 (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物及び胎児： 1,000	母動物及び胎児： 1,000	
		母動物及び児動物： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び児動物： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	18カ月間発がん性試験	0、70、300、3,000、 7,000ppm 雄：0、11.5、50.3、501、 1,230 雌：0、16.9、70.7、711、 1,610	雄：501 雌：711 雄：死亡率上昇等 雌：組織球肉腫発生増加	雄：501 雌：711 雄：死亡率上昇等 雌：肝絶対及び比重量増加 雌で組織球肉腫発生増加

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			米国	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性試験	0, 50, 150, 500	母動物及び胎児：150 母動物：死亡、体重増加抑制等 児動物：低体重等	母動物及び胎児：150 母動物：死亡、体重増加抑制等 児動物：低体重等 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0, 10, 50, 200, 500	雌雄：50 雌雄：精巣及び胸腺の組織学的変化	雌雄：50 雌雄：精巣及び胸腺の組織学的変化
	1年間慢性毒性試験	0, 5, 30, 200	雄：5 雌：30 雄：精巣上体炎等 雌：肝絶対及び比重量増加等	雄：5 雌：30 雄：精巣上体炎等 雌：肝絶対及び比重量増加等
ADI (cRfD)			NOAEL：5 UF：100 cRfD：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	イヌ 1年間慢性毒性試験

LOAEL:最小毒性量 UF:不確実係数 cRfD:慢性参照用量 SF:安全係数

1)無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
FOB	機能観察総合検査
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : Federal Register/Vol. 62, No. 43, 9979~9984 (1997)
- 3 US EPA : PESTICIDE FACT SHEET Clofencet (1997)
- 4 US EPA : Carcinogenicity Peer Review of MON21200 (1996)
- 5 US EPA : MON21200 : Health Effect Division Risk Characterization for [2-{4-chlorophenyl}-3-ethyl-2,5-dihydro-5-oxo-4-pyridazinecarboxylic acid,potassium salt] for Use as a Hybridizing Agent for Wheat Seed (1997)
- 6 US EPA : MON21200 Hybridizing Agent for Wheat. Evaluation of Analytical Method, Residew and Processing Data.(1995)
- 7 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-clofencet_190605.pdf)
- 8 第 193 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/index.html>)
- 9 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai10/index.html)
- 10 The e-Pesticide Manual (14 edition) ver. 4.0 (British Crop Protection Council)
- 11 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai41/index.html)

