（案）

農薬評価書

クロフェンセット

２００７年１２月１９日

食品安全委員会農薬専門調査会

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 ・・・・・ 4

Ⅰ. 評価対象農薬の概要 ・・・・・ 5
1. 用途 ・・・・・ 5
2. 有効成分の一般名 ・・・・・ 5
3. 化学名 ・・・・・ 5
4. 分子式 ・・・・・ 5
5. 分子量 ・・・・・ 5
6. 構造式 ・・・・・ 5
7. 開発の経緯 ・・・・・ 5
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 ・・・・・ 9
4. 水中運命試験 ・・・・・ 9
5. 土壌残留試験 ・・・・・ 10
6. 作物残留試験 ・・・・・ 10
7. 後作物残留試験 ・・・・・ 10
8. 一般薬理試験 ・・・・・ 10
9. 急性毒性試験 ・・・・・ 11
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 ・・・・・ 11
11. 亜急性毒性試験 ・・・・・ 11
(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット） ・・・・・ 11
(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） ・・・・・ 12
(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） ・・・・・ 12
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） ・・・・・ 12
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験 ・・・・・ 12
(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ） ・・・・・ 12
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） ・・・・・ 13

(3) 18ヵ月間発がん性試験（マウス） ･･･ 14
13. 生殖発生毒性試験 ･･･ 14
(1) 2世代繁殖試験（ラット） ･･･ 14
(2) 発生毒性試験（ラット） ･･･ 14
(3) 発生毒性試験（ウサギ） ･･･ 15
14. 遺伝毒性試験 ･･･ 15

III. 食品健康影響評価 ･･･ 17
・ 別紙1：検査値等略称 ･･･ 20
・ 参照 ･･･ 21

＜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）（参照2～6）、関係書類の接受
2007年 6月 7日　第193回食品安全委員会（要請事項説明）（参照7）
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8)

＜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＞

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
臼井健二	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	納屋聖人	吉田　緑
小林裕子	成瀬一郎*	若栗　忍

*：2007 年 6 月 30 日まで
**：2007 年 7 月 1 日から

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、各種評価書（米国の評価書）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（ラット及びウサギ）、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、精巣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、ラットに肝細胞癌及び腺腫、マウスに組織球性肉腫の発生増加が認められたが、遺伝毒性が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

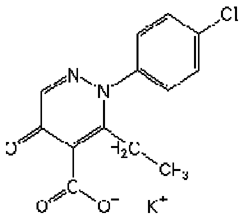
４．分子式

$C_{13}H_{11}ClN_2O_3K$

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ロームアンドハース社（現ダウ　アグロサイエンス社）によって開発された植物成長調整剤であり、小麦の~~交雑を行う際に~~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。（専門委員修文）

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。（参照 2：2 頁）

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

米国 EPA(1996 年、1997 年）の評価書を基に、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。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．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 2：9980 頁、参照 3：6 頁、参照 4：18 頁、参照 5：9 頁）

（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、血液中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 μg/g であり、他の組織中（筋肉、脂肪組織等）では 0.010 μg/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 5：15 頁）

② ニワトリ

ニワトリ（白色レグホン、一群 5 羽）に[phe-^{14}C]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の放射能は 87.9%TAR 存在した。卵及び組織に残留した放射能は 0.06%TAR 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 5：15 頁）

２．植物体内運命試験

~~[phe-^{14}C]クロフェンセット及び[pyr-^{14}C]クロフェンセットを用い、小麦における植物体内運命試験が実施された。~~

小麦（品種不明）に[phe-^{14}C]クロフェンセットまたは[pyr-^{14}C]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。（専門委員修文）

播種 4 ヵ月後（処理 83～84 日後）に採取した小麦（F_1）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（F_2）を採取して検体とした。

F_1 小麦の種子中の放射能残留量は 70～110 mg/kg であり、[pyr-^{14}C]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（84.8～89.4mg/kg）存在した。種子中の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。（参照 5：14 頁）

F_1 小麦の麦わら、F_2 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 mg/kg、0.066～0.072 mg/kg、0.015～0.018 mg/kg であった。

３．土壌中運命試験

クロフェンセットは実験室内の好気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（壌質砂土及びシルト質壌土、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%TAR 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、土壌中においてアニオニック形成をしていると思われた。~~あった。~~湛水土壌中運命試験においては、試験開始 1 年後に 87%TAR のクロフェンセットが存在した。

圃場（シルト質壌土及びシルト質埴壌土、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比較的安定であり、試験開始 30～32 日後に 74～81%TAR 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 3：6 頁、参照 9）（専門委員修文）

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、半減期は pH が高いほど長くなった。~~嫌気的水中運命試験においては、試験開始 1 年後に 87%TAR のクロフェンセットが存在した。~~（参照 3：6 頁）

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は記載がなかったことから評価を行っていない。

７．後作物残留試験

[phe-^{14}C]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、ハツカダイコン、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、ハツカダイコンの根部、小麦の茎葉部、穀粒及び麦わら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（ハツカダイコンの根部）～1.12（小麦麦わら）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 5：19 頁）

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は記載がなかったことから評価を行っていない。

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、ウサギを用いた急性経皮毒性試験が実施された。各試験の結果は表 1 に示されている。

（参照 3：4 頁、参照 5：5 頁、参照 9）

表１　急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
経口	ラット	3,440	3,150
経皮	ウサギ	>5,000	

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 3：4 頁、参照 5：5 頁）

１１．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）[1991 年]

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 投与群雌で体重増加抑制及び腎比重量[1]の増加が認められた。これらの所見を毒性所見と見なすか否かは明確ではなかったが、<u>他の試験に</u>おいて 20,000 ppm で同様の影響が認められたため、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 2：9979 頁、参照 3：5 頁、参照 5：5 頁）

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）

（2）90日間亜急性毒性試験（イヌ）[1992年]

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/日以上投与群雄で精巣上体の精子の減少、精巣の精細管の変性、また~~成熟前の胸腺退縮~~胸腺萎縮が認められた。（専門委員修文）

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2：9979頁、参照3：5頁、参照5：5頁）

（3）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）[1994年]

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2：9979頁、参照3：5頁、参照5：6頁）

（4）21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）[1994年]

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。皮膚への影響は見られなかった。（参照2：9979頁、参照3：5頁、参照5：5頁）

１２．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）[1993年]

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/日投与群雄の2匹が動脈炎のため切迫と殺された。200 mg/kg体

重/日投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加、クッパー細胞肝マクロファージへの褐色色素沈着が認められた。（専門委員修文）また同群雄で 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/日以上投与群雄で精巣上体炎等が、200 mg/kg 体重/日投与群雌で肝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 2：9980 頁、参照 3：5 頁、参照 5：6 頁）

（2）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①[1994 年]

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、腎の鉱質沈着及び腎盂過形成等が認められた。

検体投与群雄で用量相関性に肝細胞癌の発生増加が認められたが、いずれの群でも有意な増加でなく、腺腫の増加もないことなどから、検体投与と関連しないと考えられた。また、20,000ppm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。

20,000 ppm 投与群雄で肝細胞癌、あるいは癌及び腺腫の合計で発生増加が、また同群雌雄で甲状腺 C 細胞腺腫の発生増加が認められた。

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 2：9980 頁、参照 3：5 頁、参照 4：8～17 頁、22～23 頁、参照 5：6～7 頁）

<EPA③>

肝における腫瘍の増加は、雄の肝細胞癌に関してのみ傾向検定で有意であったが、群間比較において有意な差が認められず、また雌で肝における腫瘍の増加が認められなかったため、検体投与と関連しないと考えられた。雄における甲状腺 C 細胞の腺腫は腎の傷害に伴って現れると考えられ、過剰な投与量でのみ発生するものと考えられた。（参照 4：8～17 頁、22～23 頁）

（３）18 ヵ月間発がん性試験（マウス）[1994 年]

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 ヵ月間の発がん性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群雄で死亡率の上昇、肝比重量増加、骨髄過形成、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する傾向が認められた。7,000 ppm 雌で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

7,000 ppm 投与群雌で組織球性肉腫（多臓器）の発生が増加した。

本試験において、7,000 ppm 投与群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 2：9980 頁、参照 3：5 頁、参照 4：5～8 頁、22 頁、参照 5：7 頁）

１３．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）[1992 年]

SD ラット（一群雌雄、匹数不明）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：F_2）。

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。繁殖に対する無毒性量は 500ppm（雄：38 mg/kg 体重/日、雌：52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2：9980 頁、参照 3：6 頁、参照 5：8 頁）

（２）発生毒性試験（ラット）[1991 年]

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に検体を強制経口（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～~~または第~~ 6 胸骨分節の未化骨及び頚肋骨が増加したが、~~肋骨あるいはその両方の骨化不全等が認められたが、~~毒性学的意義は低い~~あるとしてもごくわずか~~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 2：9979 頁、参照 3：5 頁、参照 5：7 頁）

（３）発生毒性試験（ウサギ）[1991 年]

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~~水頭症の発生増加、骨化不全~~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。（参照 2：9979～9980 頁、参照 3：6 頁、参照 5：7～8 頁）

１４．遺伝毒性試験[1990 年、1991 年]

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 合成試験、マウス小核試験が実施された。結果は表 2 に示されているとおり、~~。~~いずれの試験結果も陰性であった。~~ので、~~したがって、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 2：9980 頁、参照 3：6 頁、参照 4：19～21 頁、参照 5：9 頁）

表2　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (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
in vitro/ *in vivo*	不定期 DNA 合成（UDS）試験	ラット一次培養肝細胞 (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
in vivo	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。

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、精巣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、ラットの雄で肝細胞癌及び腺腫、雌雄で甲状腺 C 細胞腺腫、マウス雌で組織球性肉腫が認められたが、遺伝毒性は認められなかったことから、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 3 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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 5mg/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 0.05mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.05mg/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
（最小毒性量）	5mg/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。

＜EPA＞

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

表 3　各試験における無毒性量

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 農薬専門調査会
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、200、1,000、5,000、20,000 ppm 雄：0、12、60、311、1,210 雌：0、15、75、373、1,480	雄：1,210 雌：　373 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等	雄：1,210 雌：　373 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：0、12.3、125、1,230 雌：0、15.2、150、1,540	雄：1,230 雌：　150 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：1,230 雌：　150 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：0、4.7、47、470、989 雌：0、5.9、58、607、1,290	雄：47 雌：58 雌雄：血尿、肺の病巣等 雄で肝細胞癌及び腺腫、雌で甲状腺 C 細胞腺腫が発生	雄：47 雌：58 雌雄：血尿、肺の病巣等 雄で肝細胞癌及び腺腫、雌で甲状腺 C 細胞腺腫が発生
	2 世代繁殖試験	0、500、5,000、20,000ppm 雄：0、38、393、1,600 雌：0、52、529、2,040	親動物 雄：393 雌：529 児動物 雄：38 雌：52 繁殖能 雄：38 雌：52 親動物 死亡、体重増加抑制等 児動物 死亡率上昇	親動物 雄：393 雌：529 児動物 雄：38 雌：52 繁殖能 雄：38 雌：52 親動物 死亡、体重増加抑制等 児動物 死亡率上昇
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び児動物： 影響なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び児動物： 影響なし （催奇形性は認められない）
マウス	18 ヵ月間発がん性試験	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：組織球性肉腫発生増加	雄：501 雌：711 雄：死亡率上昇等 雌：組織球性肉腫発生増加

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 農薬専門調査会
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
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：肝重量増加等	雄：5 雌：30 雄：精巣上体炎等 雌：肝重量増加等
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

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

2 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}	50%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(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 MON21200 for Use as a Hybridizing Agent for Wheat Seed (1997)
6　食品健康影響評価について：第 193 回食品安全委員会資料 1-1（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryou1-1.pdf）
7　暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：第 193 回食品安全委員会資料 1-4（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryou1-4.pdf）
8　第 7 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai7/index.html）
9　The e-Pesticide Manual (14th edition) ver. 4.0：British Crop Protection Council