

クロマフェノジドに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305013 号及び平成 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0409001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたクロマフェノジドに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

クロマフェノジドの一日摂取許容量を 0.27 mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

クロマフェノジド

2007年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

・ 目次	1
・ 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	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. 毒性等に関する科学的知見	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態	7
(2) 排泄	7
(3) 胆汁排泄	7
(4) 組織内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	8
(1) イネ	8
(2) 大豆	9
(3) りんご	10
3. 土壌中運命試験	10
(1) 好氣的土壌中運命試験	10
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	11
(3) 好氣的湛水土壌中運命試験	11
(4) 土壌表面光分解試験	11
(5) ガラス表面光分解試験	12
(6) 土壌吸着試験	12
4. 水中運命試験	12
(1) 加水分解試験	12
(2) 水中光分解試験	12
5. 土壌残留試験	13
6. 作物等残留試験	13
(1) 作物残留試験	13
(2) 魚介類における最大推定残留値	13

7.	後作物残留試験	13
8.	乳汁移行試験	14
9.	一般薬理試験	14
10.	急性毒性試験	15
	(1) 原体の急性毒性試験	15
	(2) 代謝物及び原体混在物の急性毒性試験	15
11.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
12.	亜急性毒性試験	16
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16
	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	17
	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	17
13.	慢性毒性試験及び発がん性試験	18
	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	18
	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	18
	(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	19
14.	生殖発生毒性試験	19
	(1) 2世代繁殖試験(ラット)	19
	(2) 発生毒性試験(ラット)	20
	(3) 発生毒性試験(ウサギ)	20
15.	遺伝毒性試験	20
III.	総合評価	23
	・ 別紙1：代謝物/分解物等略称	26
	・ 別紙2：検査値等略称	27
	・ 別紙3：作物残留試験成績	28
	・ 参照	31

< 審議の経緯 >

1999年	12月	27日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示 (参照 1)
2007年	3月	5日	厚生労働大臣より残留基準(暫定基準)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 0305013号) (参照 3)
2007年	3月	6日	同接受
2007年	3月	8日	食品安全委員会第 181 回会合(要請事項説明) (参照 4)
2007年	4月	2日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大：稲、大豆、さといも等)
2007年	4月	9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 0409001号) (参照 5)
2007年	4月	10日	同接受
2007年	4月	12日	食品安全委員会第 186 回会合(要請事項説明) (参照 6)
2007年	6月	4日	農薬専門調査会確認評価第二部会第 5 回会合 (参照 7)
2007年	6月	22日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
2007年	8月	20日	追加資料受理 (参照 8)
2007年	8月	24日	農薬専門調査会幹事会第 25 回会合 (参照 9)
2007年	9月	13日	食品安全委員会第 206 回会合 (報告)

< 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

* : 2007年4月1日から

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

三枝順三

根岸友恵

廣瀬雅雄 (座長代理)

佐々木有

林 真

赤池昭紀

高木篤也

平塚 明

石井康雄

玉井郁巳

藤本成明

泉 啓介

田村廣人

細川正清

上路雅子

津田修治

松本清司

臼井健二

津田洋幸

柳井徳磨

江馬 真

出川雅邦

山崎浩史

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤健一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

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

出川雅邦

長尾哲二

中澤健一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

アシルヒドラジン系の殺虫剤である「クロマフェノジド」(IUPAC: 2'-*tert*-ブチル-5-メチル-2'-(3,5-キシロイル)クロマン-6-カルボヒドラジド)について、農薬抄録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)、植物体内運命(イネ、大豆及びりんご)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、後作物残留、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、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、クロマフェノジド投与による影響は主に血液、肝臓及び脾臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の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 27.2 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 0.27 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロマフェノジド

英名：chromafenozone (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2'-*tert*-ブチル-5-メチル-2'-(3,5-キシロイル)クロマン-6-カルボヒドラジド

英名：2'-*tert*-butyl-5-methyl-2'-(3,5-xyloyl)chroman-6-carbohydrazide

CAS (No. 143807-66-3)

和名：3,4-ジヒドロ-5-メチル-2*H*-1-ベンゾピラン-6-カルボン酸 2-(3,5-ジメチルベンゾイル)-2-(1,1-ジメチルエチル)ヒドラジド

英名：3,4-dihydro-5-methyl-2*H*-1-benzopyran-6-carboxylic acid
2-(3,5-dimethylbenzoyl)-2-(1,1-dimethylethyl)hydrazide

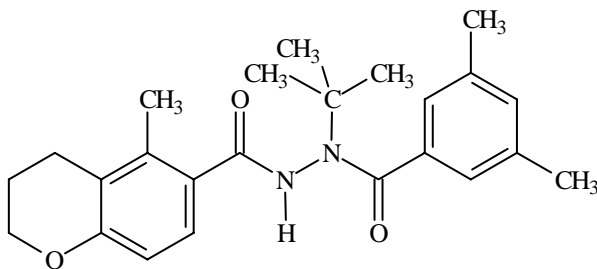
4. 分子式

C₂₄H₃₀N₂O₃

5. 分子量

394.51

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロマフェノジドは、日本化薬株式会社及び三共アグロ株式会社により開発されたアシルヒドラジン系の殺虫剤である。本剤は、昆虫の脱皮を促進するエクダイソン様の作用を示し、鱗翅目昆虫の異常脱皮を促すことにより殺虫効果を現す。我が国では1999年12月に初回農薬登録がなされている。

今般、農薬取締法に基づく適用拡大申請(稲、大豆、さといも等)がなされ、参照2の資料が提出されている他、魚介類に係わる基準設定に関連する資料(参照8)が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II . 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録(2007年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照2)

各種運命試験(II.1~4)は、クロマフェノジドのクロマン環の炭素を¹⁴Cで標識したものの(¹⁴C-クロマフェノジド)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クロマフェノジドに換算した。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 . 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量(10及び1000 mg/kg体重：一群雌雄各5匹)でFischerラットに単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中において、低用量群では投与3~4時間後に最高濃度(C_{max} 、0.095~0.114 µg/mL)に達し、消失半減期($T_{1/2}$)は約8.4時間であった。一方、全血中では低用量投与2時間後に C_{max} (0.069~0.079 µg/mL)に達し、 $T_{1/2}$ は3.09~6.17時間であった。低用量及び高用量投与群とも血漿及び血液中濃度は速やかな消失を示し、投与後48時間以降は、いずれの試料の放射能も検出限界未満となった。なお、高用量投与群では、多くの採取時点で血漿及び血液中濃度が検出限界未満であったため、 C_{max} 、最高濃度到達時間(T_{max})及び $T_{1/2}$ の算出ができなかった。(参照2)

(2) 排泄

Fischerラットに¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量(10及び1000 mg/kg体重：一群雌雄各5匹)で単回経口投与、または非標識クロマフェノジド(10 mg/kg体重)を14日間毎日1回経口投与後、15日目に¹⁴C-クロマフェノジド(10 mg/kg体重)を経口投与し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群とも、投与後24時間以内に糞中に総投与放射能(TAR)の80%以上が排泄された。また、投与168時間後における各群のラット体内に残留する放射能は0.15%TAR以下であり、排泄が速やかであった。なお、尿中に排泄された放射能は、投与後168時間で2.6%TAR以下であったことから、主要排泄経路は糞中であることが認められた。

低用量投与群(単回及び反復投与群)の排泄経路及び排泄速度はほぼ同様であり、反復投与においても蓄積性は認められなかった。一方、高用量投与群においては、雄での排泄量がやや低かったが、蓄積性は認められなかった。(参照2)

(3) 胆汁排泄

¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量(10及び1000 mg/kg体重：一群雌雄各4匹)で胆管カニューレを装着したFischerラットに単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

低用量群では投与後48時間に糞中に47.2~57.7%TAR、胆汁中に42.7~51.3%TAR、また、尿中に約3%TARが排泄された。高用量群では、胆汁及び尿中に1%TAR程度、糞

中に 95% TAR 程度が排泄されたが、これは高用量投与により吸収の飽和が生じたためと考えられた。(参照 2)

(4) 組織内分布

¹⁴C-クロマフェノジドを低用量及び高用量(10 及び 1000 mg/kg 体重：一群雌雄各 9 匹)で Fischer ラットに単回経口投与し、組織内分布試験が実施された。

放射能の組織内分布は、両投与群とも同様の傾向を示した。なお、高用量投与では、吸収が飽和に達したと考えられ、投与量に比例する組織内濃度の上昇は認められなかった。

組織中残留放射能は、胃、消化管及びそれらの内容物で高い値を示した。T_{max} 付近で血中濃度より高い値が肝(雄：1.43 ~ 17.0 µg/g、雌：1.11 ~ 16.2 µg/g)及び腎(雄：0.144 ~ 8.24 µg/g、雌：0.097 ~ 6.42 µg/g)で観察されたが、組織内分布濃度は、経時的に急速に減少し、投与 168 時間後ではいずれの組織でも検出限界以下または検出限界程度の低濃度となった。脾臓、副腎、骨髄など毒性試験で変化が認められた臓器では血中濃度と同様な経時的推移を示した。なお、脂肪中濃度は、C_{max} 時点より 1/2 C_{max} 時点でやや高い濃度を示す傾向が見られたが、その後減少し、投与 168 時間後では検出限界未満となった。また、投与 168 時間後に反復投与群の組織内分布濃度を検査したが、単回投与群と同様であり、反復投与による組織内への蓄積的影響は認められなかった。(参照 2)

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験[1.(2)]に用いたラットの尿及び糞、胆汁排泄試験[1.(3)]に用いたラットの胆汁、また、組織内分布試験[1.(4)]に用いたラットの肝、腎及び血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中において、低用量群では未変化のクロマフェノジドが 67.7 ~ 75.6% TAR 検出され、主要代謝物は 3% TAR 程度を占める B[M-011(IV)]、C[FM-7(XIII)]、D[FM-8(XIV)] 及び E[FM-9(XV)]であると考えられた。なお、高用量群では、クロマフェノジド以外の代謝物は検出されなかった。一方、胆汁中では、両投与群ともクロマフェノジドは認められず、認められた代謝物は、いずれも糞中で認められたものであった。クロマフェノジドの主要代謝経路は、クロマン環及びベンゼン環の酸化、水酸化と考えられた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) イネ

¹⁴C-クロマフェノジドを 100 g ai/ha(1 倍量散布区)及び 500 g ai/ha(5 倍量散布区)の施用量でイネ(品種：Gulfmont)に茎葉散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

イネ試料中クロマフェノジド濃度推移は表 1 に示されている。収穫期試料では初に検出された放射能の大部分が籾殻に検出され、玄米には極低濃度の放射能が認められたのみであった。

散布 29 日(収穫期)後の玄米、籾殻及びわら中の残留放射能の大半[それぞれ 94.1、96.4 及び 87.1% TRR(総残留放射能)]が親化合物であった。代謝物は多数検出されたが、

いずれも極微量(<0.01 mg/kg)であった。(参照 2)

表 1 イネ試料中クロマフェノジド濃度推移

採取時期	採取部位	クロマフェノジド濃度(mg/kg)	
		1 倍量散布区	5 倍量散布区 ¹⁾
散布 0 日後	籾(未成熟)	2.50	NS ²⁾
	わら	1.46	NS
散布 13 日後	籾(未成熟)	1.66	7.80
	わら	1.44	7.14
散布 29 日後 (収穫期)	玄米	0.075	0.36
	籾殻	3.65	16.6
	わら	2.40	13.2

¹⁾: 代謝物同定を目的とした試験区として設定 ²⁾: 試料はなし

(2) 大豆

¹⁴C-クロマフェノジドを 100 g ai/ha(1 倍量散布区)及び 500 g ai/ha(5 倍量散布区)の施用量で大豆(品種: line 8818、Interstate Payco Brand)に茎葉散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

大豆試料中クロマフェノジド濃度推移は表 2 に示されている。豆試料では散布 0 日後及び 14 日後の試料で低濃度の放射能が認められたが、27 日後及び収穫期試料には放射能は認められなかった。茎葉部では、経時的な放射能濃度の減少が認められた。

豆及び茎葉試料中の残留放射能の大半が親化合物(豆: 88.7 ~ 91.6%TRR, 茎葉: 87.5 ~ 102.4%TRR)であった。散布 14 日後の豆、27 日後及び 60 日後の茎葉から多数の代謝物が検出されたが、いずれも極微量(<0.01 mg/kg)であった。(参照 2)

表 2 大豆試料中クロマフェノジド濃度推移

採取時期	採取部位	クロマフェノジド濃度(mg/kg)	
		1 倍量散布区	5 倍量散布区 ¹⁾
散布 0 日後	豆(未成熟) ²⁾	0.36	NS ³⁾
	茎葉	2.68	NS
散布 14 日後	豆(未成熟)	0.055	NS
	茎葉	1.67	NS
散布 27 日後	豆(未成熟)	<0.001	0.006
	茎葉	0.80	6.93
散布 60 日後 (収穫期)	豆(未成熟)	<0.001	0.02
	茎葉	0.50	5.83

¹⁾: 代謝物同定を目的とした試験区として設定 ²⁾: 莢を含む ³⁾: 試料はなし

(3) りんご

¹⁴C-クロマフェノジドを 100 g ai/ha(1 倍量散布区)及び 465 g ai/ha(5 倍量散布区)の施用量で野外で生育させたりんご(品種:Granny Smith)に 2 回(32 日間隔)散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中クロマフェノジド濃度推移は表 3 に示されている。1 回目散布直後の残留放射能濃度は散布 30 日後までに減少した。これらの濃度は、2 回目散布により増加し、収穫期(1 回目散布 62 日後)の葉では減少したが、果実では横ばいであった。収穫期の果実中の残留放射能(0.04 mg/kg)の大半は果実表面に残留し、果肉内には検出限界程度の僅かな放射能(0.005 mg/kg)が認められたのみであった。

収穫期における果実中の残留放射能のうち約 90%TRR が親化合物であった。なお、散布 30 日後の果実を除く試料に 1 種または 2 種の微量の代謝物が検出された。そのうち、1 種の代謝物は F[M-010(III)]と同定されたが、その生成量は少なかった。他の 1 種は多数の代謝物から構成されており、それらは 0.01 mg/kg を大きく下回る濃度であった。

また、移行性試験として散布 14 日後、30 日後、60 日後及び 76 日後に採取した葉及び果実試料中のクロマフェノジドを分析した結果、果実への移行性は殆どないと考えられた。(参照 2)

表 3 りんご試料中クロマフェノジド濃度推移¹⁾

採取時期 ²⁾	クロマフェノジド濃度(mg/kg)						
	葉			果実			
	洗浄液 ³⁾	葉	合計	洗浄液	果皮	果肉	合計
散布 0 日後	2.01	2.13	4.16	0.015	0.26	0.008	0.049
散布 14 日後	1.11	1.57	2.68	0.011	0.28	0.009	0.046
散布 30 日後	0.86	1.93	2.78	<0.004	0.083	<0.004	0.009
散布 32 日後 ⁴⁾	5.89	3.52	9.43	0.013	0.16	0.005	0.036
散布 46 日後	7.02	2.80	9.80	0.014	0.11	<0.004	0.028
散布 62 日後 (収穫期)	3.12	3.17	6.32	0.013	0.20	0.005	0.040

¹⁾: 1 倍量散布区における放射能濃度推移を記載 ²⁾: 第 1 回散布後の日数 ³⁾: 各試料の表面を水で洗浄したもの ⁴⁾: 第 2 回散布 2~4 時間後

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-クロマフェノジドをシルト質壤土(米国、Mississippi 州 Greenville)に 0.45 mg/kg (乾土)の濃度となるように処理し、25°C の暗条件下で 360 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

抽出放射能は、79.3~102%TAR であり、非抽出放射能は、2.7~10.1%TAR あった。クロマフェノジドは、処理直後において 91.7%TAR で検出されたが、試験終了時(処理

360日後)には30.3%TARまで減少し、土壤中における推定半減期は238日と算出された。

主要代謝物としてクロマン環の水酸化により生成したFが360日後で31.3%TAR認められた。その他にG[M-006(II)]及びH[M-023(X)]が認められたが、生成量は僅か(7.1%TAR以下)であった。また、揮発性放射能として二酸化炭素が360日間で6.7%TAR認められたほか、非抽出成分が約10%TARに達した。(参照2)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

¹⁴C-クロマフェノジドをシルト質壤土(米国、Mississippi州Greenville)に0.45 mg/kg(乾土)の濃度となるように処理し、30日間、25°Cの好氣的暗所条件下でインキュベート後、土壌を湛水し、窒素気流下で嫌氣的状態にして362日間、25°Cでインキュベートし、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

回収できた総放射能は、好氣条件では処理放射能の101~102%、嫌氣条件では、94.4~101%TARであった。クロマフェノジドは、好氣的条件下では95.8%TAR(0日後)から88.0%TAR(30日後)まで減少したが、嫌氣的条件下では減少が認められなかった(0日後:86.7%TAR、362日後:85.8%TAR)。好氣及び嫌氣的条件下においてFが認められ、好氣的条件下では4.7%TAR(30日後)が認められたが、嫌氣的条件下ではその生成量の顕著な変動は認められず、同条件下ではクロマフェノジドが安定であることが認められた。なお、揮発性放射能として二酸化炭素が好氣的条件下で0.6%TAR(30日後)、嫌氣的条件下で0.3%TAR(362日後)認められた。(参照2)

(3) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-クロマフェノジドを湖底質(米国Wisconsin州Madison、Mendota湖)3g及び湖水(米国Wisconsin州Madison、Mendota湖)30gに0.45 mg/kgの濃度となるように処理後、25°Cの暗条件下で360日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

回収できた総放射能は、89.6~94.4%TARであった。放射能の大部分は水層に分布したが、処理直後の87.3%TARから360日後(試験終了時)の57.6%TARまで減少した。底質の抽出放射能は2.2~14.5%TARであり、非抽出放射能は0.1~2.0%TARと僅かであった。揮発性放射能は、処理1日後の0.1%TARから360日後の20.7%TARまで増加した。

水層及び底質中のクロマフェノジドは0日後の89.4%TARから360日後の50.7%TARへと減少した。代謝物としてはC、F及びI[M-016(VIII)]が認められたが、生成量はいずれも僅かであった(4%TAR以下)。また、揮発性放射能として二酸化炭素が360日後で8.6%TAR認められた。

クロマフェノジドの推定半減期は446日であった。(参照2)

(4) 土壌表面光分解試験

¹⁴C-クロマフェノジドを0.45 mg/kgの用量でシルト質壤土(米国、Mississippi州Greenville)に処理し、25°Cで、12時間、キセノンランプによる光照射(測定波長:250

～750 nm(光学フィルターで290 nm未満の波長を除去)、光強度：37 W/m²)を行い、土壌表面光分解試験が実施された。

クロマフェノジドは、照射直後には97.4% TARであったが、徐々に減衰し、照射30日後(試験終了時)で61.7% TARに減少した。また、照射30日後にFが5.8% TAR検出され、揮発性放射能として5.8% TARが主に二酸化炭素として存在していることが認められた。

クロマフェノジドの推定半減期は43.9日であった。(参照2)

(5) ガラス表面光分解試験

¹⁴C-クロマフェノジドを塗布したガラス製瓶の底面に、キセノンランプ(測定波長：250～750 nm(光学フィルターで290 nm未満の波長を除去)、光強度：36 W/m²)を照射し、ガラス表面光分解試験が実施された。親化合物は10日後、約24% TARに減衰した。推定半減期は4.7日であった。その他の成分が合計64% TAR検出されたが、多数の成分を含み、単一成分で10% TARを越す成分は無かった。揮発性成分は累積で0.4% TARであった。(参照2)

(6) 土壌吸着試験

クロマフェノジドの土壌吸着試験が2種類の水田土壌(軽埴土：茨城及び高知)及び2種類の畑地土壌(軽埴土：石川、シルト質埴土：茨城)を用いて実施された。

土壌吸着平衡係数(K^{ads})は、6.55～38.6 及び有機炭素吸着係数(K_{oc})は、236～3780であった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

クロマフェノジドの加水分解試験が実施された。その結果、酢酸緩衝液(pH 4)、リン酸緩衝液(pH 6.8)及びホウ酸緩衝液(pH 8.9)の50°C、5日間の反応において、いずれの条件でもその分解率は5%未満であった。(参照2)

(2) 水中光分解試験

¹⁴C-クロマフェノジドを滅菌した酢酸ナトリウム(pH 5)、酢酸アンモニウム(pH 7)、ホウ酸ナトリウム(pH 9)の各緩衝液及び自然水(pH 8.56の湖水、米国 Wisconsin 州 Madison、Mendota 湖)にそれぞれ0.5 ppmとなるように加えた後、25°Cでキセノンランプ(測定波長：250～750 nm(光学フィルターで290 nm以下の光を除去)、光強度：37 W/m²)を30日間にわたり照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液中での30日後の残存量は、pH 5で5% TAR、pH 7で50% TAR、pH 9で43% TARであった。自然水(pH 8.6)では20% TARが残存した。光照射区の各供試水に認められた複数の分解物について検討したが、いずれも10% TAR未満と僅かであった。

クロマフェノジドの推定半減期はpH 5の供試水で5.6日(2.7日)、pH 7で26.1日(12.4日)、pH 9で24.4日(11.6日)及び自然水で12.6日(6.0日)であった[()内は北緯

35 度(東京)、4～6 月の太陽光での換算値]。(参照 2)

5 . 土壌残留試験

火山灰土、沖積土、壤土、埴土及び壤質砂土を用い、クロマフェノジド及び分解物 F を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 4 に示されている。(参照 2)

表 4 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期	
				クロマフェノジド	クロマフェノジド +分解物 F
圃場 試験	水田	120 ^D g ai/ha	火山灰土(茨城)	135 日	190 日
			沖積土(福岡)	22 日	27 日
	畑地	75 ^{SC} g ai/ha	火山灰土(茨城)	113 日	126 日
			壤質砂土(宮崎)	44 日	48 日
容器内 試験	水田	0.4 mg/kg *	火山灰土(茨城)	240 日	249 日
			沖積土(福岡)	146 日	151 日
	畑地		火山灰土(茨城)	175 日	427 日
			壤質砂土(宮崎)	156 日	299 日

D : 粉剤 SC : フロアブル剤 * : 容器内試験は純品を使用。

6 . 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果物、野菜及び茶を用いて、クロマフェノジドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。クロマフェノジドの最高値は茶(荒茶)の最終散布 7 日後における 13.5 mg/kg であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

クロマフェノジドの公共用水域における環境中予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が推定された。

クロマフェノジドの PEC は 0.27 ppb、BCF は 44、魚介類における最大推定残留値は 0.059 ppm であった。(参照 8)

7 . 後作物残留試験

ハツカダイコン及びこまつな(前作物：葉ねぎ)、だいこん及びこまつな(前作物：水稻)を用いて、クロマフェノジド及び代謝物 F を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

その結果、全ての作物において、クロマフェノジド及び代謝物 F の残留値は極微量(<0.005 mg/kg)であった。(参照 2)

8 . 乳汁移行試験

ホルスタイン種系雌泌乳牛(2頭)を用い、クロマフェノジド 0.3%粉剤 DL 3.4 g(有効成分 10 mg/頭/日)を 7 日間連続強制カプセル経口投与し、クロマフェノジドを分析対象とした乳汁移行試験が実施された。

投与開始日から最終投与 5 日後まで、搾乳した試料中クロマフェノジドは全て定量限界(0.005 mg/kg)未満であった。(参照 2)

9 . 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状及び体重 (Irwin 法)	マウス	雄 3 雌 3	0、320、800、 2000、5000 (腹腔内)	2000	5000	5000 mg/kg 体重で、極軽微な躯体筋緊張抑制 5000 mg/kg 体重雄で体重減少
	一般症状及び体重 (Irwin 法)	ラット	雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
	覚醒・覚醒・覚醒睡眠	マウス	雄 8	0、128、320、 800、2000、 5000 (腹腔内)	800	2000	2000 mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長
	体温	ラット	雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
呼吸循環器系	血圧、心拍数	ラット	雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 6	0、2000、 5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
消化器	小腸炭末輸送能	マウス	雄 8	0、128、320、 800、2000、 5000	128	320	320 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制

				(腹腔内)			
骨格筋	握力	ラット	雄 6	0、2000、5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
血液	溶血、凝固 (<i>in vivo</i>)	ラット	雄 6	0、2000、5000 (経口)	5000	-	投与による影響なし
	溶血、凝固 (<i>in vitro</i>)	ラット	雄 12	0、10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵	-	投与による影響なし

10. 急性毒性試験

(1) 原体の急性毒性試験

クロマフェノジドのラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験、ウサギ及びラットを用いた急性経皮毒性試験及びラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 2)

表 6 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	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状発現例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5000	>5000	症状発現例なし
経皮	JW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状発現例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状発現例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻吻部被毛の汚れ (暴露当日中に消失)
		>4.68	>4.68	

(2) 代謝物及び原体混在物の急性毒性試験

クロマフェノジドの代謝物 F 及び原体混在物(J~R)の ICR マウス(一群雌雄各 5 匹)を用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 急性毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

代謝物/原体混在物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
F	>2000	>2000	症状発現例なし
J	>2000	>2000	自発行動及び呼吸数減少 (1 時間後に消失)
K	>2000	>2000	症状発現例なし
L	>2000	>2000	症状発現例なし

M	>2000	>2000	症状発現例なし
N	>2000	>2000	症状発現例なし
O	>2000	>2000	症状発現例なし
P	>2000	>2000	症状発現例なし
Q	>2000	>2000	症状発現例なし
R	>2000	>2000	症状発現例なし

1 1 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ(非洗眼群雌 6 匹、洗眼群雌 3 匹)を用いた眼一次刺激性試験及び NZW ウサギ(1 群雌 6 匹)を用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。

軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 2)

Hartley モルモット(雌)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施されており、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 2)

1 2 . 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体 : 0、300、1000、3000、10000 及び 20000 ppm)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 8 に示されている。

本試験において、3000 ppm 以上投与群の雄及び 10000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は、雄で 1000 ppm (64.4 mg/kg 体重/日)、雌で 3000 ppm (208 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2)

表 8 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 GGT 増加、TG 減少 脾比重量¹増加 脾褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 食餌効率減少 MCHC 減少、MCV 増加 ALT 減少、BUN 増加 肝絶対重量増加 脾褐色色素沈着増加
10000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb 及び RBC 減少、PLT 増加 T.Chol 減少 肝絶対重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 Ht、Hb 及び RBC 減少 Cre、Alb 及び T.Chol 減少、CPK 増加 肝、腎、脾及び副腎比重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大
3000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> MCV 及び MCH 減少 肝比重量増加 	3000 ppm 以下毒性所見なし
1000 ppm 以下	毒性所見なし	

¹ 体重比重量のことを比重量という(以下、同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体：0、310、1250、5000、20000 及び 30000 ppm)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 9 に示されている。

本試験において、20000 ppm 以上投与群の雌雄で脾褐色色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 5000 ppm (雄：625 mg/kg 体重/日、雌：723 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2)

表 9 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ RBC 減少・ 肝比重量増加・ 脾絶対及び比重量増加・ 脾髄外造血亢進	<ul style="list-style-type: none">・ 脾比重量増加・ 脾髄外造血亢進
20000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none">・ 尿比重増加・ 副腎絶対及び比重量減少・ 脾褐色色素沈着増加・ 小葉中心性肝細胞肥大	<ul style="list-style-type: none">・ 脾褐色色素沈着増加
5000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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)を用いた混餌(原体：0、2000、10000 及び 30000 ppm)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 10 に示されている。

本試験において、10000 ppm 以上投与群の雌雄で脾うっ血等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 2000 ppm (雄：52.5 mg/kg 体重/日、雌：52.4 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2)

表 10 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30000 ppm	<ul style="list-style-type: none">・ Ht、Hb 及び RBC 減少、MCV 増加・ T.Bil 増加・ 脾絶対及び比重量増加・ 肝比重量増加・ 骨髄(大腿骨及び胸骨)造血亢進	<ul style="list-style-type: none">・ PLT 増加・ TG 増加
10000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none">・ PLT 増加・ 脾うっ血	<ul style="list-style-type: none">・ T.Bil 増加・ 脾絶対及び比重量増加・ 脾うっ血
2000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 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)を用いた混餌(原体:0、1200、6000及び30000ppm)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11に示されている。

本試験において、6000ppm以上投与群の雌雄で肝星細胞褐色色素沈着増加、骨髓造血亢進等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも1200ppm(雄:27.9mg/kg体重/日、雌:27.2mg/kg体重/日)と考えられた。(参照2)

表11 イヌ1年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30000ppm	<ul style="list-style-type: none"> 脾絶対及び比重量増加 脾褐色色素(ヘジテリ)沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> RBC減少、PLT増加 T.Bil増加 脾比重量増加 脾褐色色素(ヘジテリ)沈着増加
6000ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> T.Bil増加 脾うっ血 肝星細胞褐色色素沈着増加 骨髓(大腿骨、胸骨及び肋骨)造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 脾うっ血 肝星細胞褐色色素沈着増加 骨髓(大腿骨、胸骨及び肋骨)造血亢進
1200ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischerラット(主群:一群雌雄各50匹、衛星群:一群雌雄各35匹)を用いた混餌(原体:0、250、1000、4000及び15000ppm)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。

各投与群で認められた毒性所見は表12に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が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、15000ppm投与群の雄及び4000ppm以上投与群の雌で脾褐色色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は、雄で4000ppm(145mg/kg体重/日)、雌で1000ppm(44.0mg/kg体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照2)

表12 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15000ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 Ht、Hb、MCV、MCH、MCHC減少、PLT増加 T.Chol減少 肝絶対及び比重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大 脾褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び食餌効率低下 Ht、Hb、MCV、MCH、MCHC、RBC減少、PLT増加 肝絶対重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大

4000 ppm 以上	4000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 脾褐色色素沈着増加
1000 ppm 以下		毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体：0、800、5000 及び 30000 ppm)投与による 18 カ月間発がん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 13 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が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、30000 ppm 投与群の雌雄で脾褐色色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 5000 ppm (雄：553 mg/kg 体重/日、雌：485 mg/kg 体重/日)と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 13 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾褐色色素沈着増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び食餌効率減少 ないし減少傾向 ・ 脾褐色色素沈着増加
5000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

14 . 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 24 匹)を用いた混餌(原体：0、200、2000 及び 20000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

親動物では 20000 ppm 投与群で肝比重量増加等が、児動物では 20000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物に対して 2000 ppm(P 雄：128 mg/kg 体重/日、P 雌：144 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：152 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：165 mg/kg 体重/日)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)

表 14 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大 脾褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 脾絶対重量増加 小葉周辺性肝細胞肥大 脾褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 脾褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び脾絶対及び比重量増加 脾褐色色素沈着
	2000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	
	2000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌各 24 匹)の妊娠 6～15 日に強制経口(原体：0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na)投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 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) 発生毒性試験(ウサギ)

日本白色種ウサギ(一群雌各 18 匹)の妊娠 6～18 日に強制経口(原体：0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na)投与による発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 1000 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)

15. 遺伝毒性試験

クロマフェノジド(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来(CHL)培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットの骨髄を用いた小核試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった(表 15)。クロマフェノジドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 15 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	313 ~ 10000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	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)	313 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	5 ~ 500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫 細胞(TK 遺伝子座)	15.5 ~ 125 µg/mL (3 時間処理、+/-S9) 24.7 ~ 125 µg/mL (24 時間処理、-S9) 15.5 ~ 125 µg/mL (24 時間処理、+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター 肺由来培養細胞(CHL)	78 ~ 625 µg/mL (24 時間処理、-S9) 39 ~ 313 µg/mL (48 時間処理、-S9) 78 ~ 625 µg/mL (6 時間処理、+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット	2000 mg/kg 体重 (3 日間連続腹腔内投与)	陰性

クロマフェノジドの代謝物 F 及び原体混在物(J ~ T)の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果は全て陰性であった(表 16)。(参照 2)

表 16 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	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)	39 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 156 ~ 5000 µg/プレート (+S9)	陰性
J	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)	313 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
K	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、 TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

L	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)	10 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 313 ~ 5000 µg/プレート (+S9)	陰性
M	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)	156 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 313 ~ 5000 µg/プレート (+S9)	陰性
N	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)	10 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 313 ~ 5000 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)	10 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 313 ~ 5000 µg/プレート (+S9)	陰性
P	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)	10 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 313 ~ 5000 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)	313 ~ 5000 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)	10 ~ 5000 µg/プレート (-S9) 313 ~ 5000 µg/プレート (+S9)	陰性
S	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)	313 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
T	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)	313 ~ 5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

III. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「クロマフェノジド」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、クロマフェノジドは速やかに吸収及び排泄された。主な排泄経路は糞中であった。投与後 24 時間以内に約 80%TAR 以上が糞中に排泄された。糞中の主要成分はクロマフェノジドであった。主要代謝経路はクロマン環及びベンゼン環の酸化、水酸化と考えられた。

植物体内運命試験の結果、主要残留成分はクロマフェノジドであった。移行性は殆どないと考えられた。

クロマフェノジドを分析対象化合物として作物残留試験を行ったところ、最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶(荒茶)の 13.5 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.059 ppm であった。

各種毒性試験結果から、クロマフェノジド投与による影響は主に血液、肝臓及び脾臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をクロマフェノジド(親化合物のみ)と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 17 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の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 27.2 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 0.27 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.27 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	27.2 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 17 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⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1000、3000、10000、20000 ppm 雄：0、19.2、64.4、193、642、1287 雌：0、20.8、70.3、208、694、1390	雄：64.4 雌：208 雌雄：肝比重量増加等
		2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、250、1000、4000、15000 ppm 雄：0、8.84、35.8、145、553 雌：0、10.9、44.0、178、680
	2 世代 繁殖試験	0、200、2000、20000 ppm P 雄：0、12.8、128、1284 P 雌：0、14.0、144、1416 F ₁ 雄：0、15.3、152、1549 F ₁ 雌：0、16.2、165、1666	親動物及び児動物 P 雄：128 P 雌：144 F ₁ 雄：152 F ₁ 雌：165 親動物：肝比重量増加等 児動物：体重増加抑制 (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、1000
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、310、1250、5000、20000、30000 ppm 雄：0、38.7、148、625、2521、3847 雌：0、45.1、187、723、2856、4275	雄：625 雌：723 雌雄：脾褐色色素沈着増加等
		18 カ月間 発がん性 試験	0、800、5000、30000 ppm 雄：0、83.4、553、3356 雌：0、78.1、485、3041
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2000、10000、30000 ppm 雄：0、52.5、259、788 雌：0、52.4、271、808	雄：52.5 雌：52.4 雌雄：脾うっ血等
		1 年間 慢性毒性 試験	0、1200、6000、30000 ppm 雄：0、27.9、140、683 雌：0、27.2、139、711
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1000	母動物及び胎児：1000 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
ADI			NOAEL：27.2 SF：100 ADI：0.27

ADI 設定根拠資料	イヌ 1 年間慢性毒性試験
------------	---------------

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

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を記した。

< 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称 >

略称	化学名
B [M-011(IV)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3-ヒドロキシメチル-5-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルベンゾヒドラジド
C [FM-7(XIII)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3,5-ジメチルベンゾイル)-3-(2-カルボキシエチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾヒドラジド
D [FM-8(XIV)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3-ヒドロキシメチル-5-メチルベンゾイル)-3-(2-カルボキシエチル)-4-ヒドロキシ-2-メチルベンゾヒドラジド
E [FM-9(XV)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3-カルボキシ-5-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチルベンゾヒドラジド
F [M-010(III)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3,5-ジメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド
G [M-006(II)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3,5-ジメチルベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-5-メチル-6-クマリンカルボヒドラジド
H [M-023(X)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3-カルボキシ-5-メチルベンゾイル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド
I [M-016(VIII)]	<i>N'</i> - <i>tert</i> -ブチル- <i>N'</i> -(3-カルボキシ-5-メチルベンゾイル)-5-メチル-6-クロマンカルボヒドラジド
J (I-08)	(原体混在物)
K (I-09)	(原体混在物)
L (I-01)	(原体混在物)
M (I-02)	(原体混在物)
N (I-03)	(原体混在物)
O (I-04)	(原体混在物)
P (I-05)	(原体混在物)
Q (I-06)	(原体混在物)
R (I-07)	(原体混在物)
S (I-10)	(原体混在物)
T (I-11)	(原体混在物)

[]及び()内は農薬抄録中で使用されている略称を示す。

< 別紙 2 : 検査値等略称 >

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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))
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチターゼ(γ-GPT))
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
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
TRR	総残留放射能

< 別紙 3 : 作物残留試験成績 >

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)		
					最高値	平均値	
水稻 (玄米) 1996 年度	2	120 ^G	1	14-15	0.008	0.006*	
				21-22	<0.005	<0.005	
				28-29	<0.005	<0.005	
				2	14-15	0.007	0.006
					21-22	0.007	0.006
				28-29	<0.005	<0.005	
水稻 (稲藁) 1996 年度	2	120 ^G	1	14-15	2.31	1.17	
				21-22	0.82	0.55	
				28-29	0.41	0.27	
				2	14-15	2.39	1.18
					21-22	1.53	0.72
				28-29	0.99	0.54	
水稻 (玄米) 1999 年度	1 2 2	75 ^{SC}	2	7	0.02	0.02	
				14	0.012	0.01	
				21	<0.01	0.008*	
水稻 (稲藁) 1999 年度	1 2 2	75 ^{SC}	2	7	1.11	0.89	
				14	1.46	0.94	
				21	1.05	0.74	
水稻 (玄米) 2001 年度	2	25 ^{SC}	2	7	<0.02	<0.02	
				14	<0.02	<0.02	
				21	<0.02	<0.02	
水稻 (稲藁) 2001 年度	2	25 ^{SC}	2	7	1.11	0.76	
				14	0.85	0.75	
				21	0.85	0.62	
とうもろこし (未成熟) 2002 年度	2	100 ^{SC}	3	1	0.01	0.01*	
				8	<0.01	<0.01	
				15	<0.01	<0.01	
大豆 (乾燥子実) 2000 年度	2	200 ^{SC}	3	1	0.15	0.14	
				7	0.19	0.12	
				14	0.10	0.07	
大豆 (乾燥子実) 2001 年度	2 2 1 1	25 ~ 28.4 ^{SC}	3	1	0.02	0.02*	
				7	0.02	0.02*	
				14	<0.02	0.02	
				15	<0.02	0.02	
大豆 (乾燥子実) 2003,2004 年度	2	50 ^{SC}	3	1	0.01	0.01*	
				7	<0.01	<0.01	
				8	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	
実えんどう (子実) 2003 年度	2	75 ^{SC}	3	1	<0.1	<0.1	
				3	<0.1	<0.1	
				7	<0.1	<0.1	
さといも (露地) 2002 年度	2	75 ^{SC}	3	7	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	
かんしょ (露地) 2002 年度	2	75 ^{SC}	3	7	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	
はずいも (施設・葉柄) 2004 年度	2	75 ^{SC}	2	1	<0.01	<0.01	
				3	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	
てんさい (根部) 1997 年度	2	75 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01	
				21	<0.01	<0.01	
				4	14	<0.01	<0.01
					21	<0.01	<0.01
だいこん	2	100 ^{SC}	3	7	1.29	0.71	

(露地・葉) 2001年度				14	0.32	0.14
だいこん (露地・根部) 2001年度	2	100 ^{SC}	3	7 14	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
はくさい (露地・茎葉) 1999年度	2	100 ~ 100.5 ^{SC}	4	7 14 21	0.25 0.09 0.04	0.05 0.04 0.02
キャベツ (葉球) 1999年度	2	50 ~ 100 ^{SC}	4	7 14 21	0.63 0.20 0.08	0.38 0.16 0.04
ブロッコリー (花蕾) 2001年度	2	100 ~ 104 ^{SC}	3	1 7 14	0.96 0.54 0.33	0.62 0.31 0.19
レタス (施設・茎葉) 1999年度	2	100 ^{SC}	3	7 14 21	0.65 0.45 0.19	0.40 0.28 0.10
ねぎ(葉ねぎ) (茎葉) 1997年度	2	75 ^{SC}	1	7 14	0.23 0.07	0.16 0.05
			2	21 7 14	0.03 0.31 0.15	0.02* 0.24 0.08
			3	21 7 14 21	0.02 0.27 0.07 0.02	0.02* 0.20 0.05 0.02*
ねぎ(根深ねぎ) (茎葉) 1997年度	2	100 ^{SC}	1	7 14 21	0.10 0.11 0.03	0.06 0.05* 0.02*
			2	7 14 21	0.23 0.17 <0.02	0.12* 0.10 <0.02
			3	7 14 21	0.30 0.17 0.14	0.18 0.09* 0.08*
トマト (施設・果実) 1999年度	2	100 ~ 115 ^{SC}	3	1 3 7	0.14 0.20 0.17	0.12 0.16 0.14
ピーマン (施設・果実) 1999年度	2	100 ~ 150 ^{SC}	3	1 3 7	0.14 0.20 0.17	0.42 0.32 0.28
なす (施設・果実) 1999年度	2	75 ~ 100 ^{SC}	3	1 3 7	0.21 0.14 0.02	0.14 0.10 0.01*
ししとう (施設・果実) 2003年度	2	50.5 ~ 87.5 ^{SC}	3	1 3 7	0.33 0.19 0.05	0.28 0.17 0.04
きゅうり (施設・果実) 2001年度	2	100 ^{SC}	3	1 3 7	0.11 0.04 0.01	0.08 0.03 0.01*
メロン (施設・果肉) 2001年度	2	125 ~ 150 ^{SC}	3	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
おくら (施設・果実) 2004年度	2	50 ~ 62.5 ^{SC}	3	1 3 7	0.25 0.13 <0.05	0.22 0.10 <0.05
えだまめ (露地・さや) 2000年度	2	300 ^{SC}	3	1 3 7	2.92 2.87 2.60	2.16 2.06 1.77

りんご (無袋・果実) 1996年度	2	350 ^{SC}	1	14 21 28	0.105 0.072 0.070	0.07 0.05 0.06
			2	14 21 28	0.204 0.202 0.142	0.17 0.15 0.09
なし (無袋・果実) 1999年度	2	150 ~ 225 ^{SC}	3	1 7 14	0.50 0.28 0.21	0.30 0.21 0.16
もも (無袋・果肉) 2002年度	2	400 ^{SC}	3	1 7 14	0.02 <0.01 <0.01	0.02* <0.01 <0.01
もも (無袋・果皮) 2002年度	2	400 ^{SC}	3	1 7 14	11.3 5.4 4.7	7.23 4.06 3.38
うめ (果実) 2003年度	2	125 ~ 156 ^{SC}	3	3 7 14	1.21 0.90 0.66	0.90 0.58 0.38
おうとう (無袋・果実) 2000年度	2	250 ~ 350 ^{SC}	3	14	0.36	0.31
いちご (施設・果実) 1998年度	2	37.5 ^{SC}	1	1 3 7	0.14 0.09 0.06	0.09 0.06 0.04
			3	1 3 7	0.15 0.08 0.08	0.11 0.06 0.05
茶 (荒茶) 摘採10日前 から簡易被覆 1997年度	1	100 ^{SC}	1	7	8.85	8.62
	2			14	4.56	2.87
茶 (浸出液) 摘採10日前 から簡易被覆 1997年度	2	100 ^{SC}	1	21	0.63	0.50
	1			7	13.5	13.2
	2			14	5.94	3.67
	2			21	0.52	0.32
茶 (浸出液) 摘採10日前 から簡易被覆 1997年度	1	100 ^{SC}	1	7	2.18	2.13
	2			14	1.40	0.85
	2			21	0.16	0.12
	1			7	4.57	4.37
茶 (浸出液) 摘採10日前 から簡易被覆 1997年度	2	100 ^{SC}	2	14	1.91	1.15
	2			21	0.12	0.08

・G：粒剤、^{SC}：フロアブル

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして、計算し、*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 2 農薬抄録クロマフェノジド(殺虫剤) (平成 19 年 2 月 28 日改訂(2)) : 日本化薬株式会社、三共アグロ株式会社
- 3 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 181 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>)
- 4 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 : 食品安全委員会第 181 回会合資料 1-4 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>)
- 5 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 186 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/dai186kai-siryou1-1.pdf>)
- 6 「クロマフェノジド」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 186 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/dai186kai-siryou1-2.pdf>)
- 7 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会第 5 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai5/index.html)
- 8 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (平成 19 年 8 月 16 日付、食安基発第 0816006 号)
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 25 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai25/index.html)