

(案)

農薬評価書

フェンキノトリオン

2016年12月

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.....	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.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 吸収（ラット）.....	8
(2) 分布（ラット）.....	9
(3) 代謝（ラット）.....	10
(4) 排泄（ラット）.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) 水稻.....	13
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸脱着試験.....	16
4. 水中運命試験.....	16
(1) 加水分解試験.....	16
(2) 水中光分解試験.....	17
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物残留試験.....	18
7. 一般薬理試験（ラット、マウス）.....	18
8. 急性毒性試験.....	19
(1) 急性毒性試験（ラット）.....	19
(2) 急性毒性試験（ラット）（代謝物 C 及び D 並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6）	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	20
10. 亜急性毒性試験.....	20

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	24
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)	25
(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)	27
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	28
1 2. 生殖発生毒性試験.....	29
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	29
(2) 発生毒性試験 (ラット)	30
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
1 3. 遺伝毒性試験.....	31
1 4. その他の試験.....	34
(1) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	34
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	36
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	41
・ 別紙 2 : 検査値等略称	42
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	44
・ 参照.....	47

<審議の経緯>

2015年	12月	10日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：移植水稻）
2016年	3月	22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 0322 第5号）
2016年	3月	23日	関係書類の接受（参照 1～49）
2016年	3月	29日	第600回食品安全委員会（要請事項説明）
2016年	4月	27日	第52回農薬専門調査会評価第二部会
2016年	10月	21日	追加資料受理（参照 50）
2016年	11月	9日	第58回農薬専門調査会評価第二部会
2016年	11月	30日	第142回農薬専門調査会幹事会
2016年	12月	13日	第632回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2016年3月31日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林 真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
-----------	------	------

松本清司（座長代理）	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	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**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋
		* : 2015年6月30日まで
		** : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳（座長）	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫

石井雄二
太田敏博

篠原厚子
代田眞理子

増村健一
吉田 充

<第 52 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清
松本清司

<第 58 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

永田 清
松本清司

<第 142 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀
上路雅子

永田 清
松本清司

要 約

トリケトン系の除草剤「フェンキノトリオン」(CAS No. 1342891-70-6)について各種試験成績等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)、植物体内運命(水稻)、作物残留、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(ラット及びイヌ)、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フェンキノトリオン投与による影響は、主に眼(角膜炎等:ラット)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)及び胆嚢(結石:マウス)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられ、また、遺伝毒性試験は全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフェンキノトリオン(親化合物のみ)と設定した。

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うち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の0.166 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0.0016 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フェンキノトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ラットの急性毒性試験で得られた2,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、ARfDは設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フェンキノトリオン

英名：fenquinoatrione (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-[8-クロロ-3,4-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-オキソキノキサリン-2-イルカルボニル]シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-[8-chloro-3,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxoquinoxalin-2-ylcarbonyl]cyclohexane-1,3-dione

CAS (No. 1342891-70-6)

和名：2-[[8-クロロ-3,4-ジヒドロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-2-キノキサリニル]カルボニル]-1,3-シクロヘキサンジオン

英名：2-[[8-chloro-3,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-2-quinoxaliny]lcarbonyl]-1,3-cyclohexanedione

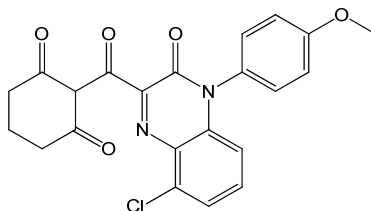
4. 分子式

$C_{22}H_{17}ClN_2O_5$

5. 分子量

424.83

6. 構造式



7. 開発の経緯

フェンキノトリオンは、クマイ化学工業株式会社により開発されたトリケトン系除草剤で、プラストキノン生合成経路に関与する 4-HPPDase の阻害により除草効果を示すと考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：移植水稻）がなされている。海外での登録はなされていない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、フェンキノトリオンのクロロフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[cph- ^{14}C]フェンキノトリオン」という。）、シクロヘキサンジオン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cyc- ^{14}C]フェンキノトリオン」という。）及びメトキシフェニル環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[mph- ^{14}C]フェンキノトリオン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフェンキノトリオンの濃度（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. 動物体内運命試験

(1) 吸収（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 9 匹）に [cph- ^{14}C]フェンキノトリオン、[cyc- ^{14}C]フェンキノトリオン又は [mph- ^{14}C]フェンキノトリオンを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中濃度は概して全血中濃度より高く、赤血球への取り込みは示唆されなかった。雄における血漿及び全血の C_{\max} 及び AUC は、雌に比べ高い値を示した。（参照 2、3）

表 1 薬物動態学的パラメータ

試料		血漿				全血			
		5		200		5		200	
投与量 (mg/kg 体重)									
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[cph- ^{14}C] フェンキノトリオン	T_{\max} (hr)	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.45	1.42	151	96.7	1.70	0.998	74.7	74.7
	$T_{1/2}$ (α 相)(hr)	1.63	1.96	0.74	0.60	1.23	1.90	0.74	0.60
	AUC $_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	4.84	3.53	490	279	3.24	2.58	358	205
[cyc- ^{14}C] フェンキノトリオン	T_{\max} (hr)	<0.5	<0.5	1	<0.5	<0.5	<0.5	1	<0.5
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.15	1.93	116	87.9	1.49	1.36	88.5	66.0
	$T_{1/2}$ (α 相) (hr)	0.58	1.66	1.04	1.82	0.60	1.65	1.07	1.83
	AUC $_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	3.95	3.66	329	217	2.95	2.79	248	168
[mph- ^{14}C] フェンキノトリオン	T_{\max} (hr)	<0.5	<0.5	1	1	<0.5	<0.5	1	1
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	3.41	2.11	153	96.9	2.37	1.52	107	70.5
	$T_{1/2}$ (α 相) (hr)	0.55	0.62	1.01	1.22	0.55	0.62	1.03	1.27
	AUC $_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	3.99	2.89	413	289	2.82	2.13	290	211

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4)②] から得られた尿、ケージ洗浄液、胆汁及びカーカス¹の放射能の合計から、低用量のフェンキノトリオン投与後 72 時間における吸収率は少なくとも雄で 70.5%、雌で 70.4%と算出された。(参照 2、3)

(2) 分布 (ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 6 匹)に[cph-¹⁴C]フェンキノトリオン又は[cyc-¹⁴C]フェンキノトリオンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織分布に標識体の違い及び雌雄差は認められず、主に肝臓及び腎臓に認められた。組織中の放射能濃度は経時的に減少した。(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 72 時間後
[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	5	雄	肝臓(19.4)、腎臓(5.71)、血漿(3.53)、前立腺(2.02)、全血(1.99)	肝臓(2.64)、腎臓(0.681)、骨髄(0.011)、下垂体(0.011)、前立腺(0.009)、副腎(0.007)、脾臓(0.006)、血漿(0.006)、膵臓(0.004)、骨(0.003)、心臓(0.003)、肺(0.003)、全血(0.003)
		雌	肝臓(22.8)、腎臓(6.59)、血漿(2.81)、全血(1.53)	肝臓(2.83)、腎臓(0.914)、骨髄(0.036)、副腎(0.035)、下垂体(0.028)、脾臓(0.007)、膵臓(0.006)、血漿(0.005)、肺(0.004)、心臓(0.003)、カーカス(0.003)、全血(0.003)
	200	雄	肝臓(206)、血漿(138)、腎臓(86.4)、全血(76.9)	肝臓(3.83)、腎臓(1.06)、下垂体(0.707)、骨髄(0.435)、血漿(0.229)、全血(0.183)
		雌	肝臓(236)、腎臓(139)、血漿(114)、肺(69.0)、甲状腺(64.4)、全血(63.6)	肝臓(4.50)、腎臓(1.60)、下垂体(0.924)、骨髄(0.582)、血漿(0.192)、全血(0.188)
[cyc- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	5	雄	肝臓(17.3)、腎臓(7.45)、前立腺(6.08)、血漿(4.76)、全血(2.81)	肝臓(2.42)、腎臓(0.751)、骨髄(0.017)、骨(0.016)、下垂体(0.013)、副腎(0.011)、眼(0.011)、膵臓(0.005)、脾臓(0.005)、全血(0.005)、血漿(0.005)

¹ 組織及び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。)

		雌	肝臓(18.4)、腎臓(6.58)、血漿(2.72)、全血(1.51)	肝臓(2.93)、腎臓(1.19)、骨髄(0.050)、下垂体(0.035)、膵臓(0.016)、副腎(0.008)、脾臓(0.008)、血漿(0.007)、肺(0.006)、全血(0.006)
200		雄	甲状腺(332) ^a 、肝臓(223)、血漿(184)、肺(97.7)、腎臓(91.2)、骨髄(91.1)、全血(89.5)	肝臓(4.39)、下垂体(1.39)、腎臓(1.31)、全血(0.423)、血漿(0.327)
		雌	肝臓(223)、血漿(179)、腎臓(155)、全血(85.9)	肝臓(4.67)、腎臓(1.77)、下垂体(0.877)、骨髄(0.399)、血漿(0.311)、副腎(0.185)、全血(0.174)

^a : 3匹の個体データは20.1、56.0及び921 µg/gと1匹の値が顕著に高く、この動物を除いた2匹の平均は38.1 µg/gであった。

(3) 代謝 (ラット)

排泄試験 [1. (4)①及び②] で採取された尿、糞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、糞及び胆汁中の主要代謝物は表3に示されている。

代謝物のプロファイルに雌雄差は認められなかった。

尿中では、未変化のフェンキノトリオンは最大で5.1% TAR認められた。主要代謝物はBで、ほかに代謝物C及びD/Hが認められた。

糞中では、未変化のフェンキノトリオンが低用量群で最大20.7% TAR、高用量群で最大63.3% TAR認められた。主要代謝物はB、I及びJで、ほかに代謝物C、D/H、E及びFが認められた。

胆汁中では、未変化のフェンキノトリオンは最大で1.9% TAR認められた。主要代謝物はBで、ほかに代謝物C及びD/Hが認められた。

フェンキノトリオンのラットにおける主要代謝経路は、メトキシフェニル環のメトキシ基の脱メチル化による代謝物Bの生成であり、シクロヘキサンジオン環の脱離による代謝物C、D、E、F及びKが検出された。また、シクロヘキサンジオン環のケトンの酸素とジヒドロキノキサリン部位の3位の炭素が環化した代謝物HとLも検出された。

シクロヘキサンジオン環の脱酸素により生成する代謝物I及びJは糞にのみ検出され、尿や胆汁では検出されなかったことから、これらの代謝物は腸内細菌叢により生成されると考えられた。(参照2、3、50)

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フェンキノ トリオン	主要代謝物
[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	5	雄	尿	1.6	B(10.3)、C(0.3)
			糞	18.5	B(23.0)、I(7.4)、J(5.2)、D/H(2.6)、 F(2.2)、C(1.6)
		雌	尿	1.7	B(10.9)、C(0.3)
			糞	17.5	B(17.2)、I(7.3)、J(4.8)、F(2.6)、C(2.5)、 D/H(2.3)
	200	雄	尿	0.6	B(2.8)、C(0.2)
			糞	57.1	B(11.8)、J(3.1)、D/H(2.3)、I(1.6)、 C(0.9)、F(0.7)
		雌	尿	0.4	B(5.8)、C(0.3)
			糞	57.2	B(15.1)、J(3.2)、D/H(2.5)、C(1.3)、 F(1.1)、I(0.8)
	5	雄	尿	5.1	B(33.6)、C(1.6)
			糞	1.9	D/H(3.8)、F(1.5)、B(1.3)、I(1.3)、 C(1.1)、J(0.7)
			胆汁	1.6	B(21.4)、C(0.3)、D/H(0.3)
		雌	尿	3.8	B(40.0)、C(0.5)、D/H(0.1)
糞			1.2	D/H(4.3)、J(2.6)、B(0.8)、C(0.7)、 F(0.5)、I(0.5)	
胆汁			1.0	B(16.4)、D/H(0.3)、C(0.2)	
[cyc- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	5	雄	尿	1.4	B(9.4)
			糞	20.7	B(16.1)、I(7.4)、J(5.1)、H(<0.05)
		雌	尿	2.3	B(11.2)
			糞	17.7	B(24.3)、I(6.3)、J(3.8)、H(<0.05)
	200	雄	尿	1.6	B(3.9)
			糞	63.3	B(11.4)、J(2.7)、I(0.7)、H(0.4)
		雌	尿	0.4	B(4.8)
			糞	58.6	B(9.9)、J(3.5)、H(0.5)、E(0.2)
	5	雄	尿	3.8	B(23.6)、D/H(0.1)
			糞	2.3	D/H(2.2)、B(1.5)、I(0.4)、J(0.1)
			胆汁	1.9	B(26.0)、D/H(0.2)
		雌	尿	4.3	B(39.8)、D/H(0.1)
糞			1.7	B(2.1)、D/H(1.8)、I(0.1)、J(<0.05)	
胆汁			0.9	B(20.4)、D/H(0.3)	
[mph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	5	雄	尿	1.2	B(8.5)、C(0.2)
			糞	16.7	B(28.0)、I(7.5)、J(2.5)、D/H(2.5)、 F(2.3)、C(1.9)
		雌	尿	1.3	B(9.4)、C(0.2)
			糞	14.7	B(24.3)、I(5.5)、C(2.9)、D/H(2.6)、 F(2.3)、J(1.7)

(4) 排泄 (ラット)

① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [cph-¹⁴C] フェンキノトリオン、[cyc-¹⁴C] フェンキノトリオン又は [mph-¹⁴C] フェンキノトリオンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中への排泄率は表 4 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与後 72 時間に低用量で 90.8%TAR~98.7%TAR が、高用量で 95.7%TAR~100%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。呼気への排泄は 0.3%TAR 以下であった。(参照 2、3)

表 4 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)		5		200	
性別		雄	雌	雄	雌
[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	尿+ケージ洗浄液	17.0	20.3	7.2	12.2
	糞	79.5	70.5	93.8	92.1
	カーカス ^a	2.4	2.8	0.1	0.1
	合計	98.9	93.6	101	104
[cyc- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	尿+ケージ洗浄液	15.0	19.2	7.8	7.7
	糞	79.2	78.3	88.4	88.0
	カーカス ^a	2.9	2.8	0.1	0.1
	合計	97.1	101	96.4	95.8
[mph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	尿+ケージ洗浄液	14.1	18.2	/	/
	糞	84.6	79.5		
	カーカス ^a	2.6	2.6		
	合計	101	100		

/ : 実施せず

a : 消化管を含む。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [cph-¹⁴C] フェンキノトリオン又は [cyc-¹⁴C] フェンキノトリオンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、胆汁中への放射能の排泄は、雄で 25.7%TAR~29.4%TAR、雌で 19.2%TAR~23.1%TAR であった。(参照 2、3)

表 5 投与後 72 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	[cph- ¹⁴ C] フェンキノトリオン		[cyc- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	
	雄	雌	雄	雌
尿+ケージ洗浄液	45.2	48.5	38.7	47.1
糞	22.7	24.4	21.4	19.1
胆汁	25.7	19.2	29.4	23.1
カーカス	2.7	2.7	2.4	2.4
合計	96.4	95.7	92.8	91.9

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

稲（品種：まなむすめ、ひとめぼれ、コシヒカリ及び朝日）幼苗に、粒剤に調製した [cph-¹⁴C] フェンキノトリオン、[cyc-¹⁴C] フェンキノトリオン又は [mph-¹⁴C] フェンキノトリオンを移植時（1 回目処理）及び移植 62～70 日後（2 回目処理）にそれぞれ 300 g ai/ha の用量で田面水に処理し、2 回目処理 15 日後に青刈り茎葉、2 回目処理 60 日後に成熟試料の稲わら（もみ付き）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

青刈り茎葉及び稲わら中の残留放射能分布及び代謝物は表 6 に示されている。

残留放射能濃度は青刈り茎葉及び稲わらで高く、それぞれ 0.048～0.119 mg/kg 及び 0.051～0.109 mg/kg であった。もみ殻では 0.011～0.027 mg/kg、玄米では 0.010～0.035 mg/kg であった。

青刈り茎葉及び稲わらの主要成分は未変化のフェンキノトリオンで最大 0.067 mg/kg（56.3%TRR）及び 0.052 mg/kg（47.7%TRR）であった。10%TRR を超える代謝物として、C が最大 0.015 mg/kg（12.6%TRR）及び 0.016 mg/kg（14.7%TRR）認められた。その他の代謝物として、D が検出された。

玄米では、抽出放射能は僅か（0.001 mg/kg 以下）であり、 α -アミラーゼ処理により 0.001～0.002 mg/kg（5.7%TRR～10.0%TRR）が遊離した。また、[cyc-¹⁴C] 標識体の玄米において、酸加水分解処理により 0.027 mg/kg（77.1%TRR）が遊離した。

水稻におけるフェンキノトリオンの主要代謝経路は、シクロヘキサンジオン環の脱離による代謝物 C の生成、その後のカルボキシル基の酸化的脱カルボキシル化による D の生成、その後糖類、リグニン及びヘミセルロースなどの植物構成成分との結合型残留物の生成と考えられた。（参照 2、4）

表 6 青刈り茎葉及び稲わら中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能	抽出性放射能				抽出残渣
				フェンキノトリオン	C	D	その他 ^a	
[cph- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	2回目処理 15日後	青刈り 茎葉	0.119	0.067 (56.3)	0.015 (12.6)	ND	0.012 (10.1)	0.017 (14.3)
	2回目処理 60日後	稲わら	0.109	0.052 (47.7)	0.016 (14.7)	0.004 (3.7)	0.018 (16.5)	0.019 (17.4)
[cyc- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	2回目処理 15日後	青刈り 茎葉	0.048	0.017 (35.4)	/	/	0.007 (14.6)	0.020 (41.7)
	2回目処理 60日後	稲わら	0.055	0.022 (40.0)	/	/	0.008 (14.5)	0.025 (45.5)
[mph- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	2回目処理 15日後	青刈り 茎葉	0.092	0.029 (31.5)	0.007 (7.6)	0.007 (7.6)	0.022 (23.9)	0.021 (22.8)
	2回目処理 60日後	稲わら	0.051	0.013 (25.5)	ND	0.004 (7.8)	0.013 (25.5)	0.021 (41.2)

ND：検出されず /：該当なし

下段（）：%TRR

a：3～14の代謝物を含み、単一成分ではそれぞれ0.005 mg/kg以下。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[cph-¹⁴C]フェンキノトリオン、[cyc-¹⁴C]フェンキノトリオン又は[mph-¹⁴C]フェンキノトリオンを、湛水条件にした埴壤土（茨城）に0.3 mg/kg 乾土となるように処理し、25±2℃、暗条件下で最長35日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能及び分解物は表7、フェンキノトリオンの推定半減期は表8に示されている。

いずれの標識体においても処理放射能は水層から土壌層へ速やかに移行し、水層中放射能は処理当日の90.3%TAR～102%TARから処理35日後には0.4%TAR～6.0%TARに減少した。

非滅菌区の試験系全体（水層＋土壌層）における主要成分は未変化のフェンキノトリオンで、処理当日89.8%TAR～99.0%TARから処理35日後には4.4%TAR～6.3%TARに減少した。ほかに、分解物B、C及びHが認められた。

滅菌区の試験系全体においても、主要成分は未変化のフェンキノトリオンで、処理35日後で75.1%TAR～81.0%TAR認められた。ほかに、分解物B、C及びHが認められた。

抽出残渣は非滅菌及び滅菌区において、それぞれ最大で89.9%TAR（処理14日後）及び19.3%TAR（処理35日後）であった。

好氣的湛水土壤中におけるフェンキノトリオンの主要分解経路は、メトキシフェニル環のメトキシ基の脱メチル化による分解物Bの生成、シクロヘキサジオン

環の脱離による分解物 C の生成及びシクロヘキサンジオン環のケトンの酸素とジヒドロキノキサリン部位の 3 位の炭素との環化による分解物 H の生成並びに分解物からの抽出残渣への取り込みと CO₂ への無機化と考えられた。(参照 2、5)

表 7 各試料中の残留放射能及び分解物 (%TAR)

試験区	標識体	処理後 日数 (日)	試料	抽出性						気体相		抽出 残渣
				フェン キノ トリオン	B	C	H	その 他 ^a	有機 揮発性 物質	CO ₂		
非滅菌区	[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	水層	98.6	96.2	0.0	1.8	0.6	0.1	/	/	2.3
			土壌	2.6	—	—	—	—	—			
		14	水層	0.8	—	—	—	—	—	0.0	0.2	86.7
			土壌	13.7	4.8	1.2	0.7	4.2	3.0			
		35	水層	0.6	—	—	—	—	—	0.0	0.4	83.4
			土壌	15.6	4.9	2.4	0.8	4.1	3.6			
	[cyc- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	水層	99.2	99.0	0.0	/	ND	0.2	/	/	1.6
			土壌	1.8	—	—	—	—	—			
		14	水層	0.8	—	—	/	—	—	0.0	0.6	89.9
			土壌	10.2	5.3	0.3	/	3.6	1.1			
		35	水層	0.4	—	—	—	—	—	0.0	1.2	88.9
			土壌	9.9	4.4	0.8	/	2.4	2.2			
[mph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	水層	90.3	89.8	0.0	0.2	0.2	0.2	/	/	1.5	
		土壌	1.7	—	—	—	—	—				
	10	水層	1.3	—	—	—	—	—	0.0	0.3	85.0	
		土壌	16.8	8.7	1.0	0.7	3.9	2.6				
	35	水層	0.7	—	—	—	—	—	0.0	0.6	81.9	
		土壌	15.8	6.3	1.7	0.9	3.3	3.8				
滅菌区	[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	水層	97.6	95.4	0.0	1.6	0.4	0.3	/	/	1.2
			土壌	1.3	—	—	—	—	—			
		13	水層	10.0	9.6	0.4	0.0	0.0	0.0	/	/	15.2
			土壌	75.8	72.3	0.8	2.7	0.0	0.0			
	35	水層	4.5	4.1	0.0	0.3	0.0	0.1	/	/	17.8	
		土壌	79.1	73.7	1.2	3.3	0.6	0.3				
	[cyc- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	水層	100	100	ND	/	ND	0.0	/	/	1.9
			土壌	1.6	—	—	—	—	—			
		13	水層	10.4	10.4	ND	/	ND	0.0	/	/	15.2
			土壌	74.7	74.7	ND	/	ND	0.0			
35		水層	5.1	5.1	ND	/	ND	0.0	/	/	19.3	
		土壌	75.9	75.9	ND	/	ND	0.0				

[mph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	水層	102	101	0.0	0.4	0.2	0.3	/	/	1.8
		土壌	1.6	—	—	—	—	—			
	13	水層	9.5	9.3	0.1	0.1	0.0	0.0	/	/	15.3
		土壌	75.8	75.8	0.0	0.0	0.0	0.0			
	35	水層	6.0	5.6	0.1	0.2	0.0	0.2	/	/	18.8
		土壌	75.0	69.5	0.7	3.0	2.0	0.0			

ND：検出されず /：該当なし —：分析せず

a：複数の成分を含み、それぞれの生成量は2%TAR未滿

表8 フェンキノトリオンの推定半減期（日）

標識体	推定半減期(日)	
	非滅菌区	滅菌区
[cph- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	2.6	120
[cyc- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	2.7	115

(2) 土壌吸脱着試験

4種類の土壌〔砂土（宮崎）及び3種の壤土（①埼玉、②栃木、③茨城）〕を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表9に示されている。（参照2、6）

表9 各土壌における吸着及び脱着係数

土壌	K_{ads_F}	$K_{ads_{Foc}}$	K_{des_F}	$K_{des_{Foc}}$
砂土(宮崎)	2.73	488	5.14	918
壤土①(埼玉)	5.69	188	9.19	304
壤土②(栃木)	2.20	195	4.99	442
壤土③(茨城)	15.1	311	18.5	382

K_{ads_F} 及び K_{des_F} ：Freundlichの吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$ 及び $K_{des_{Foc}}$ ：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[cph-¹⁴C]フェンキノトリオンをそれぞれ8.11、9.08及び7.66 mg/L、又はpH 4（クエン酸緩衝液）の滅菌緩衝液に[cyc-¹⁴C]フェンキノトリオンを8.09 mg/Lとなるように添加し、25±1℃、暗条件下で最長32日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液における分解物及びフェンキノトリオンの推定半減期は表10に示されている。

フェンキノトリオンはpH 4～9のいずれの条件でも加水分解され、加水分解性はpH 4で最も高かった。主要分解物としてC、E及びHが認められた。

フェンキノトリオンの主な加水分解経路は、シクロヘキサンジオン環の脱離に

よる分解物 C 及び E の生成並びにシクロヘキサジオン環のケトンの酸素とジヒドロキノキサリン部位の 3 位の炭素との環化による分解物 H の生成と考えられた。(参照 2、7)

表 10 各緩衝液における分解物 (%TAR) 及びフェンキノトリオンの推定半減期

pH	標識体	採取 時期 (日)	フェンキノ トリオン	C	E	H	その他	DT ₅₀ (日)	
4	[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	96.2	2.0	/	1.1	0.3 ^a	40.1	
		7	83.6	10.0		5.8	0.0		
		32	55.2	30.8		11.5	0.0		
	[cyc- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	101	/		0.0	0.2	0.0	45.0
		7	87.8			7.3	5.8	0.0	
		32	61.9			26.2	10.6	0.0	
7	[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	97.8		2.2	/	1.0	0.0	>1 年
		7	96.4		2.3		1.1	0.0	
		32	95.8		2.5		0.8	0.0	
9	[cph- ¹⁴ C] フェンキノ トリオン	0	97.5	2.3	/		1.0	0.1	>1 年
		7	96.3	2.3			1.1	0.3	
		32	95.9	2.3			1.1	0.0	

/: 該当なし

a: 分解物 B を含む。

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 7) 及び滅菌自然水 (pH 5~7) に [cph-¹⁴C] フェンキノトリオンを 5.93~6.32 mg/L 又は [cyc-¹⁴C] フェンキノトリオンを 9.85~10.2 mg/L となるように添加した後、25±2°C で最長 13 日間キセノンランプ (光強度: 48.4 W/m²、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

フェンキノトリオンの推定半減期は表 11 に示されている。

緩衝液中においては、フェンキノトリオンは比較的安定で、光照射 13 日後に 91.4%TAR~92.5%TAR であり、分解物として B、C 及び D が認められた。

自然水中においては、フェンキノトリオンは光照射 13 日後に 36.9%TAR~67.0%TAR 認められ、主要分解物として D 及び CO₂ が最大 31.2%TAR (照射 9 日後) 及び 41.0%TAR (照射 13 日後) 認められた。ほかに、分解物 B 及び C が認められた。

暗所対照区においては、緩衝液中及び自然水中とも分解物 C が最大で 4.0%TAR (照射 6 日後) 及び 5.4%TAR (照射 9 日後) 認められた。ほかに分解物 B 及び D が認められた。(参照 2、8)

表 11 フェンキノトリオンの推定半減期（日）

供試水	標識体	光照射区	太陽光換算 ^a	暗所対照区
滅菌 緩衝液	[cph- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	144	898	722
	[cyc- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	61	377	113
自然水	[cph- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	18	112	289
	[cyc- ¹⁴ C] フェンキノトリオン	9	53	413

^a : 北緯 35°、春（4~6 月）の太陽光換算値

5. 土壌残留試験

沖積土・軽埴土（宮城）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、フェンキノトリオン並びに分解物 C、D、E 及び H 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 12 に示されている。（参照 2、9）

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）	
			フェンキノトリオン	フェンキノトリオン＋ 分解物の合計値 ^b
ほ場試験 （水田）	300 g ai/ha ^a （2 回）	沖積土・軽埴土	0.7	0.8
		火山灰土・軽埴土	6.1	7.7

^a : 3%粒剤

^b : 分解物 E はいずれも定量限界未満であったことから含まれていない。

6. 作物残留試験

国内において、稲を用いてフェンキノトリオン及び代謝物 C 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。

フェンキノトリオン及び代謝物 C の最大残留値は、いずれも最終散布 45 日後に収穫した稲わらにおける 0.68 及び 0.02 mg/kg であった。また、可食部（玄米）においては、フェンキノトリオン及び代謝物 C は全て定量限界未満であった。なお、可食部におけるいずれの試料においてもフェンキノトリオンは定量限界未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。（参照 2、10、11、12）

7. 一般薬理試験（ラット、マウス）

フェンキノトリオンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 2、13）

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 (匹/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 (FOB 法)	SD ラット	雌雄 各 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3		2,000	—	投与による影響 なし
呼吸 器系	呼吸状態 及び呼吸数	SD ラット	雄 5		2,000	—	投与による影響 なし
循環 器系	血圧・ 心拍数				2,000	—	投与による影響 なし

注：検体は 0.5%MC 水溶液に懸濁
—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

フェンキノトリオン (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 2、14、15、16)

表 14 急性毒性試験概要

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌 6 匹	/		投与量：2,000 mg/kg 体重 肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便(投与 6 時 間後～投与 1 日後) 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与量：雌雄 2,000 mg/kg 体重 雌：1 例で体重減少 死亡例なし
吸入 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：投与 1 日後に体重減少 死亡例なし
		>2	>2	

/：実施せず

a：毒性等級法。溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用。

b：4 時間鼻部暴露

(2) 急性毒性試験 (ラット) (代謝物 C 及び D 並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6)

代謝物 C 及び D 並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 2、17～23)

表 15 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
代謝物 C	経口 ^a	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便 死亡例なし
代謝物 D		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 2		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 肛門周囲の被毛の汚れ、軟便 死亡例なし
原体 混在物 3		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 4		SD ラット 雌 9 匹 ^b	300~2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 300 mg/kg 体重で円背位及び眼瞼 下垂 2,000 mg/kg 体重で全例が死亡
原体 混在物 5		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 腹臥位、自発運動の低下等 死亡例なし
原体 混在物 6		SD ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

毒性等級法により実施

^a：溶媒は 0.5%MC 水溶液を使用。

^b：2,000 mg/kg 体重 3 匹、300 mg/kg 体重 6 匹

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対してごく軽度の刺激性が一過性に認められたが、24 時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2、24、25、26）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、100、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量	雄	0.157	0.787	8.19	162	1,640
(mg/kg 体重/日)	雌	0.168	0.852	8.52	181	1,790

血漿中チロシン濃度は表 17、各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

尿検査において、100 ppm 以上投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上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 10 ppm (0.787 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (8.52 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 17 血漿中チロシン濃度 (nmol/mL)

投与群	0 ppm	2 ppm	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
雄	98	234	344	1,500*	2,660**	2,750**
雌	86	297	435	1,150*	2,030**	1,900**

Dunnett 検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

表 18 28 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
20,000 ppm	・尿比重増加	・AST 及び ALT 増加
2,000 ppm 以上		・T.Chol 増加 ・血漿中無機リン減少 ・肝及び腎絶対及び比重量 ² 増加 ・角膜炎 ^{§ §}
100 ppm 以上	・TP、Alb、Glob 及び T.Chol 増加 ・血漿中無機リン減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・角膜炎 [§]	100 ppm 以下 毒性所見なし
10 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。

^{§ §} : 2,000 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。

²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（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0625	0.631	6.38	131	1,330
	雌	0.0720	0.719	7.53	154	1,500

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

尿検査において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で尿中ケトン体の増加、100 ppm 以上投与群の雌雄で尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.631 mg/kg 体重/日、雌：0.719 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、27）

表 20 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG 及び Glu 減少 ・胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査) ・腎絶対及び比重量増加 ・腎尿細管好塩基性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜血管新生(眼科学的検査) ・AST、ALT 及び T.Chol 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び Alb 増加 ・脳絶対重量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁(眼科学的検査) ・角膜炎
10 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（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、400、4,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	400 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.39	56.0	560	1,420
	雌	1.69	65.9	682	1,730

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、4,000 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 400 ppm（雄：56.0 mg/kg 体重/日、雌：65.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm		・ ALT 及び TG 増加
4,000 ppm 以上	・ TG 及び T.Bil 増加 [§] ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ TP 及び Glob 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§§}
400 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。

^{§§}：4,000 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。

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、2、10、2,000 及び 7,000/4,000 ppm³：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	2,000 ppm	7,000/4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0576	0.291	60.2	149
	雌	0.0612	0.310	62.0	146

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

尿検査において、7,000/4,000 ppm 投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加、同群の雌で尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で胸腺絶対及び比重量減少、雌で

³ 7,000 ppm 投与群の雄では 1 例で投与 4 週に血液学的変化が認められ、雌では 1 例に投与 2 週から行動不活発、皮下及び歯肉出血並びに結膜蒼白化が認められ重篤な状態となったため、雄では投与 5 週、雌では投与 4 週から検体濃度を 4,000 ppm に下げて試験が継続された。

脾及び肝髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.291 mg/kg 体重/日、雌：0.310 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、28）

表 24 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
7,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • PLT 減少及び Ret 増加(投与 4 週、1 例) • Glob 増加 • T.Bil 減少 	<ul style="list-style-type: none"> • PLT、Ht、Hb 及び RBC 減少並びに Ret 及び WBC 増加(投与 2 週、1 例) • Glu 及び T.Bil 減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> • ALP 増加 • 脾及び肝髄外造血亢進並びに骨髓造血亢進(1 例)[§]
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：2,000 ppm 投与群 1 例のみの所見であるが、検体投与の影響と考えられた。

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer 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：平均検体摂取量は表 25 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 25 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		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	125	1,280
	雌	14.0	144	1,460

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で被毛粗剛、雌で外陰部被毛の湿潤及び汚れが認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満（雄：12.2 mg/kg 体重/日未満、雌：14.0 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。また、機能検査等で認められた変化は一般状態悪化による二次的な影響と考えられた。（参照 2、29）

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・眼周囲部赤色物付着(投与 81 日以降) ・探索行動亢進(投与 4 及び 13 週)、活動性亢進(投与 8 及び 13 週)及び立ち上がり回数増加(投与 13 週) ・着地開脚幅低下(投与 2 及び 8 週) ・角膜炎(1 例)[§]
2,000 ppm 以上	・全身被毛粗剛(投与 65 日以降)	
200 ppm 以上	・被毛粗剛(詳細な状態観察) [§]	・外陰部被毛の湿潤 ^a 及び汚れ ^b

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：200 ppm 投与群：投与 4 日以降、2,000 ppm 以上投与群：投与 3 日以降

^b：200 及び 2,000 ppm 投与群：投与 7 日以降、20,000 ppm 投与群：投与 6 日以降

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0431	0.843	8.78	89.4
	雌	0.0536	1.06	11.0	111

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

尿検査において、200 ppm 以上投与群の雌雄で尿ケトン体の増加及び尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎、甲状腺コロイド変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.843 mg/kg 体重/日、雌：1.06 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、30）

表 28 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・外陰部被毛の汚れ ・AST 増加 ・Cre 減少 ・腓単細胞性腺房細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・触毛脱毛 ・尿中 Bil 増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a ・前後肢握力低下 ・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査) ・ALT、A/G 比、T.Chol、TP、Alb 及び TG 増加 ・尿比重増加 ・尿タンパク増加 ・脳絶対重量減少 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・膵腺房細胞萎縮/線維化 ・腎尿細管好塩基性変化及び尿円柱 ・甲状腺コロイド変性 ・角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・外陰部被毛の汚れ ・角膜混濁及び血管新生(眼科学的検査) ・RBC 減少 ・Cre 減少 ・T.Chol 及び TG 増加 ・尿比重増加 ・尿中ウロビリノーゲン増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺コロイド変性 ・角膜炎
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 200 ppm 投与群では投与 20 週以降、2,000 ppm 投与群では投与 12 週以降に統計学的有意差が認められた。

(2) 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、10、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.297	5.98	59.8
	雌	0.300	6.21	60.5

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

尿検査において、10 ppm 以上投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌で尿中ケトン体の増加、2,000 ppm 投与群の雌で尿 pH の低下が認められたが、検体投与によって尿中に被験物質若しくはその代謝物又はチロシンの代謝物が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で尿比重増加、200 ppm 以上投与群の雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (5.98 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.300 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、31）

表 30 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
2,000 ppm	尿比重増加	
200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	・ALP 及び Glob 増加 ・A/G 比減少
10 ppm		毒性所見なし

（3）2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 31 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.730	7.53	77.3
	雌	0.936	9.69	99.1

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

200 ppm 投与群の雄 1 例で認められた角膜扁平上皮癌について、2,000 ppm 投与群では認められなかったが、ラットではまれな腫瘍であること、200 ppm 以上投与群の雌雄において角膜炎及びその持続的な炎症による角膜上皮過形成が認められたことから、検体投与の影響であると考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.730 mg/kg 体重/日、雌：0.936 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、32、50）

表 32 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚赤色物付着(投与 39 週以降) ・触毛脱毛(投与 35 週以降) ・腎絶対及び比重量増加 ・小脳分子層空胞化 ・網膜萎縮 ・甲状腺コロイド変性 ・脾うっ血 ・腓限局性腺房細胞萎縮及び脂肪組織浸潤 ・横紋筋線維萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・小脳分子層空胞化 ・甲状腺コロイド変性 ・胸骨骨髓肉芽腫 ・脾うっ血
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛の汚れ(投与 17 週以降) ・体重増加抑制(投与 7 週以降)^a ・脳絶対重量減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加 ・角膜炎、角膜上皮過形成 ・胸骨及び大腿骨骨髓肉芽腫 ・肝単核細胞浸潤及び小肉芽腫 ・慢性腎症 ・坐骨神経線維変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・触毛脱毛(投与 35 週以降)^b ・被毛の汚れ(投与 14 週以降)^c ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・WBC[§]、Lym[§]及び Mon[§]増加 ・脳絶対重量減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・角膜炎、角膜上皮過形成 ・胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進 ・肝単核細胞浸潤及び小肉芽腫[§] ・クッパー細胞ヘモジデリン沈着 ・坐骨神経線維変性 ・脊髄神経根神経症
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 200 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。

a : 2,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

b : 2,000 ppm 投与群では投与 33 週以降

c : 2,000 ppm 投与群では投与 7 週以降

(4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	108	1,110
	雌	10.7	110	1,090

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

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、100 ppm 以上投与群の雌雄で胆嚢結石が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満（雄：10.9 mg/kg 体重/日未満、雌：10.7 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、33）

表 34 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・クッパー細胞褐色色素沈着 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 	<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 ・胆嚢粘膜上皮過形成
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・単細胞性肝細胞壊死 	
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・胆嚢結石 	<ul style="list-style-type: none"> ・胆嚢結石

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、60 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	60 ppm	1,200 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.166	3.40	70.3
		雌	0.271	5.59	110
	F ₁ 世代	雄	0.198	4.11	85.4
		雌	0.294	6.00	121

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、親動物では 60 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が、児動物では 60 ppm 以上投与群の F₁ 世代雄で包皮分離遅延、1,200 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代雌で角膜炎等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 3 ppm（P 雄：0.166 mg/kg 体重/日、P 雌：0.271 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.198 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：0.294 mg/kg 体重/日）、児動物の雄で 3 ppm（P 雄：0.166 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：0.198 mg/kg 体重/日）、雌で 60 ppm（P 雌：5.59 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：6.00 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、34）

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）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	1,200 ppm	・肝絶対及び比重重量増加 ^{§§§}	・体重増加抑制(哺育期間) ・肝絶対及び比重重量増加 ^{§§§}	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・肝絶対 [§] 及び比重重量増加 ^{§§§} ・脾絶対及び比重重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ^{§§§}	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・肝絶対 [§] 及び比重重量増加 ^{§§§}
	60 ppm 以上	・腎絶対 ^{§§} 及び比重重量増加 ・角膜炎	・子宮絶対及び比重重量減少 ・角膜炎	・角膜炎	・脳絶対及び比重重量減少 ・腎絶対及び比重重量増加 ・角膜炎
	3 ppm	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	1,200 ppm	・体重増加抑制 ・角膜炎	・体重増加抑制 ・膻開口遅延 ・角膜炎	・体重増加抑制 ・角膜炎	・体重増加抑制 ・角膜炎
	60 ppm 以上	・包皮分離遅延	60 ppm 以下 毒性所見なし	60 ppm 以下 毒性所見なし	60 ppm 以下 毒性所見なし
	3 ppm	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。

^{§§}：60 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。

^{§§§}：血液生化学的検査は実施されておらず、他のラットを用いた試験で認められる用量を考慮して検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 23～24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1、10 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% CMC 水溶液）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 37 に示されている。

母動物に毒性影響のみられる用量で胎児に大動脈弓離断が認められたが、偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少が、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、本試験における無毒性量は、母動物及び児動物ともに 1 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 2、35、50）

表 37 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(妊娠 6～9 日以降)	・ 過剰肋骨 ・ 胸椎体ダンベル状骨化 ・ 仙椎前椎骨数 27
10 mg/kg 体重/日以上	・ 摂餌量減少(妊娠 12～15 日以降 ^a)	・ 低体重
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 6～9 日以降

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、1、10 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1% CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物に毒性影響のみられる用量で胎児に臍帯ヘルニアが認められたが、偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産（1 例）が認められ、胎児では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で仙椎前椎骨数 27 及び過剰肋骨が認められたので、本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1 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 2、36、50）

1 3. 遺伝毒性試験

フェンキノトリオン（原体）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肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フェンキノトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、37～39）

表 38 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>	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)	①20.6～5,000 μg/プレート (+/-S9) (TA98、TA100、 TA1535、WP2 <i>uvrA</i> 株) 6.9～1,670 μg/プレート (+/-S9) (TA1537 株) ②156～5,000 μg/プレート (+/-S9) (TA98、TA100、 TA1535、WP2 <i>uvrA</i> 株) 39.1～1,250 μg/プレート (+/-S9) (TA1537 株)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	①525～4,200 μg/mL(+/-S9) (6 時間処理) ②263～2,100 μg/mL(-S9) (24 時間処理) ③65.6～525 μg/mL(-S9) (48 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

代謝物 C（動物、植物、土壌及び水中由来）及び D（動物、植物及び水中由来）並びに原体混在物 2、3、4、5 及び 6 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、40～46）

表 39 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	in vitro	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)	①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 D		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)	①61.7～5,000 µg/プレート (-S9) 6.9～1,667 µg/プレート (+S9) ②313～5,000 µg/プレート (-S9) 39.1～1,250 µg/プレート (+S9)	陰性
原体混 在物 2		復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (-S9) 20.6～5,000 µg/プレート (+S9) ②313～5,000 µg/プレート (-S9) 156～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	
原体混 在物 3	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1535 株)	①6.9～1,667 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②39.1～1,250 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA1537 株)	①2.3～556 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②9.8～313 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)		

			<i>S. typhimurium</i> (TA100 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6～5,000 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②156～5,000 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	
原体混 在物 4		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)	①61.7～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混 在物 5		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)	①5.1～1,250 µg/プレート (+/-S9) ②39.1～1,250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混 在物 6		復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6～5,000 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②156～5,000 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	①2.3～556 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②9.8～313 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	
			<i>S. typhimurium</i> (TA1537 株)	①0.76～185 µg/プレート (-S9) 61.7～5,000 µg/プレート (+S9) ②2.4～78.1 µg/プレート (-S9) 313～5,000 µg/プレート (+S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 1 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2、20、2,000 及び

20,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	20 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.0577	0.586	60.8	629
	雌	0.0627	0.606	62.9	566

血漿中チロシン濃度は表 41 に示されている。（参照 49）

表 41 血漿中チロシン濃度 (nmol/mL)

投与群		0 ppm	2 ppm	20 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
雄	投与前	33	43	27	35	40
	投与 2 週	35	906	1,360	1,740	1,530
	投与 4 週	34	734	1,240	1,450	1,340
雌	投与前	25	40	36	27	33
	投与 2 週	33	911	1,960	1,240	1,940
	投与 4 週	33	839	1,610	1,410	1,710

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フェンキノトリオン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたフェンキノトリオンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量のフェンキノトリオン投与後 72 時間における吸収率は少なくとも雄で 70.5%、雌で 70.4%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間に低用量で 90.8%^{TAR}~98.7%^{TAR} が、高用量で 95.7%^{TAR} ~100%^{TAR} が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。尿、糞及び胆汁中の主要成分として未変化のフェンキノトリオン及び代謝物 B が認められ、ほかに代謝物 C、D、E、F、H、I、J 等が認められた。

¹⁴C で標識されたフェンキノトリオンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のフェンキノトリオンが認められたほか、青刈り茎葉及び稲わらで代謝物 C がそれぞれ最大 0.015 mg/kg (12.6%^{TRR}) 及び 0.016 mg/kg (14.7%^{TRR}) 認められた。ほかに、10%^{TRR} を超える代謝物は認められなかった。

フェンキノトリオン及び代謝物 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、フェンキノトリオン及び代謝物 C の最大残留値は 0.68 mg/kg (稲わら) 及び 0.02 mg/kg (稲わら) であった。可食部 (玄米) においては、いずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、フェンキノトリオン投与による影響は、主に眼 (角膜炎等: ラット)、肝臓 (小葉中心性肝細胞肥大等) 及び胆嚢 (結石: マウス) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、角膜扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられ、また、遺伝毒性試験は全て陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、10%^{TRR} を超える代謝物として C が認められたが、ラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフェンキノトリオン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 42 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 43 にそれぞれ示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで実施された 90 日間亜急性毒性試験において雌雄とも無毒性量が得られている。また、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、げっ歯類であるラットを用いて、より低用量まで実施された 2 年間発がん性試験において雌雄とも無毒性量が得られている。

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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.166 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 0.0016 mg/kg 体重/日を一日摂

取許容量 (ADI) と設定した。

また、フェンキノトリオンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量は、ラットの急性毒性試験で得られた 2,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.0016 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.166 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

表 42 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、2、10、100、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.157、0.787、8.19、162、1,640 雌：0、0.168、0.852、8.52、181、1,790	雄：0.787 雌：8.52	雄：8.19 雌：181	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性毒性試験	0、1、10、100、2,000、20,000 ppm 雄：0、0.0625、0.631、6.38、131、1,330 雌：0、0.0720、0.719、7.53、154、1,500	雄：0.631 雌：0.719	雄：6.38 雌：7.53	雌雄：角膜炎等
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm 雄：0、12.2、125、1,280 雌：0、14.0、144、1,460	雄：－ 雌：－	雄：12.2 雌：14.0	雄：被毛粗剛 雌：外陰部被毛の湿潤及び汚れ
	1 年間慢性毒性試験	0、1、20、200、2,000 ppm 雄：0、0.0431、0.843、8.78、89.4 雌：0、0.0536、1.06、11.0、111	雄：0.843 雌：1.06	雄：8.78 雌：11.0	雌雄：角膜炎、甲状腺コロイド変性等
	2 年間発がん性試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、0.730、7.53、77.3 雌：0、0.936、9.69、99.1	雄：0.730 雌：0.936	雄：7.53 雌：9.69	雌雄：角膜炎等 (雄：角膜扁平上皮癌)
	2 世代繁殖試験	0、3、60、1,200 ppm P 雄：0、0.166、3.40、70.3 P 雌：0、0.271、5.59、110 F ₁ 雄：0、0.198、4.11、85.4 F ₁ 雌：0、0.294、6.00、121	親動物 P 雄：0.166 P 雌：0.271 F ₁ 雄：0.198 F ₁ 雌：0.294 児動物 P 雄：0.166 P 雌：5.59 F ₁ 雄：0.198 F ₁ 雌：6.00	親動物 P 雄：3.40 P 雌：5.59 F ₁ 雄：4.11 F ₁ 雌：6.00 児動物 P 雄：3.40 F ₁ 雄：110 P 雌：4.11 F ₁ 雌：121	親動物 雌雄：角膜炎等 児動物 雄：包皮分離遅延 雌：角膜炎等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、1、10、1,000	母動物：1 胎児：1	母動物：10 胎児：10	母動物：摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
マウス	90日間亜急性毒性試験	0、10、400、4,000、10,000 ppm 雄：0、1.39、56.0、560、1,420 雌：0、1.69、65.9、682、1,730	雄：56.0 雌：65.9	雄：560 雌：682	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	18か月間発がん性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、10.9、108、1,110 雌：0、10.7、110、1,090	雄：－ 雌：－	雄：10.9 雌：10.7	雌雄：胆嚢結石 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、10、1,000	母動物：10 胎児：1	母動物：1,000 胎児：10	母動物：流産 胎児：仙椎前椎骨数27及び過剰肋骨 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、2、10、2,000、7,000/4,000 ppm 雄：0、0.0576、0.291、60.2、149 雌：0、0.0612、0.310、62.0、146	雄：0.291 雌：0.310	雄：60.2 雌：62.0	雄：胸腺絶対及び比重量減少 雌：脾及び肝髄外造血亢進等
	1年間慢性毒性試験	0、10、200、2,000 ppm 雄：0、0.297、5.98、59.8 雌：0、0.300、6.21、60.5	雄：5.98 雌：0.300	雄：59.8 雌：6.21	雄：尿比重増加 雌：ALP増加等
ADI			NOAEL：0.166 SF：100 ADI：0.0016		
ADI設定根拠資料			ラット2世代繁殖試験		

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

¹⁾：備考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。

表 43 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	2,000	雌：－ 雌：肛門周囲の被毛の汚れ及び軟便 (投与 6 時間後～投与 1 日後)
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

ARfD：急性参照用量

－：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：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/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	KIH-3653-M-1 (M-1)	2-[8-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carbonyl]cyclohexane-1,3-dione
C	KIH-3653-M-2 (M-2)	8-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylic acid
D	KIH-3653-M-3 (M-3)	5-chloro-1-(4-methoxyphenyl)quinoxaline-2,3(1 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dione
E	KIH-3653-M-4 (M-4)	1,3-cyclohexanedione
F	KIH-3653-M-5 (M-5)	5-chloro-1-(4-hydroxyphenyl)quinoxaline-2,3(1 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dione
H	KIH-3653-M-7 (M-7)	(<i>RS</i>)-10-chloro-5a-hydroxy-6-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -chromeno[2,3- <i>b</i>]quinoxaline-1,12-dione
I	U34/35	5-chloro-1-(4-hydroxyphenyl)-3-(6-oxocyclohex-2-ene-1-carbonyl)quinoxalin-2(1 <i>H</i>)-one
J	U40	5-chloro-1-(4-methoxyphenyl)-3-(6-oxocyclohex-2-ene-1-carbonyl)quinoxalin-2(1 <i>H</i>)-one
K	脱メチル M-2	8-chloro-4-(4-hydroxyphenyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylic acid
L	脱メチル M-7	(<i>RS</i>)-10-chloro-5a-hydroxy-6-(4-hydroxyphenyl)-3,4,5a,6-tetrahydro-1 <i>H</i> -chromeno[2,3- <i>b</i>]quinoxaline-1,12(2 <i>H</i>)-dione
原体混在物 2	—	—
原体混在物 3	—	—
原体混在物 4	—	—
原体混在物 5	—	—
原体混在物 6	—	—

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DT ₅₀	推定半減期
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)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
MPV	平均血小板容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
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
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

略称	名称
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					フェンキノ トリオン		C		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (まなむすめ) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度	300 ^G	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度		1	2	45	0.03	0.03	<0.02	<0.02	0.05
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (ひとめぼれ) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度	300 ^G	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (ひとめぼれ) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度		1	2	45	0.01	0.01	<0.02	<0.02	0.03
			2	60	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (ひとめぼれ) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (コシヒカリ) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度	300 ^G	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (コシヒカリ) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					フェンキノ トリオン		C		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (コシヒカリ) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (稚苗移植) (玄米) 平成 24 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	59	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	74	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (稚苗移植) (稲わら) 平成 24 年度	300 ^G	1	2	45	0.36	0.34	<0.02	<0.02	0.36
			2	59	0.07	0.06	<0.02	<0.02	0.08
			2	74	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (稚苗移植) (もみ米) 平成 24 年度		1	2	45	0.16	0.16	<0.02	<0.02	0.18
			2	59	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	74	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (移植) (玄米) 平成 25 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (移植) (稲わら) 平成 25 年度	300 ^G	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (まなむすめ) (移植) (もみ米) 平成 25 年度		1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
水稲 (朝日) (移植) (玄米) 平成 25 年度	300 ^G	1	2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

作物名 (品種) (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) *1,*2				
					フェンキノ トリオン		C		合計値
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (朝日) (移植) (稲わら) 平成 25 年度		1	2	45	0.68	0.66	0.02	0.02	0.68
			2	60	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
			2	75	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
ホールクロッ プサイレージ 用稲 (コシヒカリ) (移植) (地上部植物 体全体) 平成 25 年度	300 ^G	1	2	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
ホールクロッ プサイレージ 用稲 (ヒノヒカリ) (移植) (地上部植物 体全体) 平成 25 年度	300 ^G	1	2	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	60	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
ホールクロッ プサイレージ 用稲 (ヒノヒカリ) (移植) (地上部植物 体全体) 平成 25 年度	300 ^G	1	2	30	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.04
			2	45	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03
			2	56	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.03

G : 粒剤

*1 : フェンキノトリオン換算値

*2 : データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 28 年 3 月 22 日付け厚生労働省発生食第 0322 第 5 号）
2. 試験成績の概要及び考察 フェンキノトリオン（除草剤）（2015 年）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. The Absorption, Disposition, Metabolism and Excretion of [¹⁴C]KIH-3653(3 Radiolabels) in the Rat upon Administration of Single Oral High and Low Doses. (GLP 対応) : PTRL West(Analytical Phase)、Pacific Biolabs. Inc.(In-life Phase)、2015 年、未公表
4. A Metabolism Study with [¹⁴C]KIH-3653(3 Radiolabels) in Rice (*Oryza sativa L.*) (GLP 対応) : PTRL West(Analytical Phase)、Excel Research Services(Field Phase)、2013 年、未公表
5. Aerobic Aquatic Soil Metabolism of [¹⁴C]KIH-3653 (GLP 対応) : PTRL West、2014 年、未公表
6. KIH-3653 の土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : クミアイ化学工業株式会社、2012 年、未公表
7. Hydrolysis of [¹⁴C]KIH-3653 at pH 4, 7 and 9 (GLP 対応) : PTRL West、2014 年、未公表
8. Photodegradation of [¹⁴C]KIH-3653 in Natural Water and Distilled Water (GLP 対応) : PTRL West、2014 年、未公表
9. 土壌残留分析結果報告書：一般財団法人 残留農薬研究所、2014 年、未公表
10. KUH-110 の水稲への作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2013 年、未公表
11. KUH-110 の水稲への作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2014 年、未公表
12. KUH-110 のホールクロップサイレージ用稲への作物残留試験最終報告書 (GLP 対応) : 公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2015 年、未公表
13. KIH-3653 TGAI : 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 一般財団法人 残留農薬研究所、2013 年、未公表
14. KIH-3653 TGAI : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
15. KIH-3653 TGAI : Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
16. KIH-3653 TGAI : Acute Inhalation Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012 年、未公表
17. KIH-3653-M-2 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014 年、未公表
18. KIH-3653-M-3 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute

- of Environmental Toxicology、2014年、未公表
19. KIH-3653-I-2 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 20. KIH-3653-I-3 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 21. KIH-3653-I-4 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 22. KIH-3653-I-5 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 23. KIH-3653-I-7 : Acute Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 24. KIH-3653 TGAI : Skin Sensitization Study in Guinea Pigs -Maximization test- (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
 25. KIH-3653 TGAI : Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
 26. KIH-3653 TGAI : Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
 27. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 28. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 29. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 30. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 31. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 32. KIH-3653 TGAI : Carcinogenicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 33. KIH-3653 TGAI : Carcinogenicity Study in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 34. KIH-3653 TGAI : Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 35. KIH-3653 TGAI : Teratogenicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013年、未公表
 36. KIH-3653 TGAI : Teratogenicity Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013年、未公表
 37. KIH-3653 TGAI : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute

- of Environmental Toxicology、2012年、未公表
38. KIH-3653 TGAI : Chromosome Aberration Test in Cultured Mammalian Cells (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
 39. KIH-3653 TGAI : Micronucleus Test in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2012年、未公表
 40. KIH-3653-M-2 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 41. KIH-3653-M-3 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 42. KIH-3653-I-2 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 43. KIH-3653-I-3 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 44. KIH-3653-I-4 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 45. KIH-3653-I-5 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 46. KIH-3653-I-7 : Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 47. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 48. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2014年、未公表
 49. KIH-3653 TGAI : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2015年、未公表
 50. フェンキノトリオン 食品健康影響評価に係る追加資料 : クミアイ化学工業株式会社、2016年、未公表