

(案)

農薬評価書

キノクラミン

2013年8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.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	8
(3) 代謝.....	9
(4) 排泄.....	10
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) イネ.....	11
(2) れんこん.....	12
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 土壌中運命試験.....	12
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験①.....	15
(2) 加水分解試験②.....	15
(3) 水中光分解試験①.....	16
(4) 水中光分解試験② <参考資料>.....	16
5. 土壌残留試験.....	17
6. 作物等残留試験.....	17
(1) 作物残留試験.....	17
(2) 魚介類における最大推定残留量.....	18
7. 一般薬理試験.....	18

8. 急性毒性試験	20
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	21
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	21
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	21
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③	22
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	23
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	23
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)①	25
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)②	26
(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)③ <参考資料>	26
(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	27
(5) 2年間発がん性試験(ラット)	28
(6) 18か月間発がん性試験(マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)①	31
(3) 発生毒性試験(ラット)②	31
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	32
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	32
13. 遺伝毒性試験	33
Ⅲ. 食品健康影響評価	34
・別紙1: 代謝物/分解物略称	39
・別紙2: 検査値等略称	40
・別紙3: 作物残留試験成績	42
・参照	44

<審議の経緯>

1968年	6月	25日	初回農薬登録（水稻）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	8月	24日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2010年	9月	24日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第1号）
2010年	9月	27日	関係書類の接受（参照2～4）
2010年	9月	30日	第349回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	10月	11日	第11回農薬専門調査会評価第四部会
2013年	5月	21日	追加資料受理（参照5～6）
2013年	6月	13日	第27回農薬専門調査会評価第四部会
2013年	7月	25日	第95回農薬専門調査会幹事会
2013年	8月	19日	第485回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2011年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*1
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長) 三枝順三
西川秋佳 (座長代理) 永田 清
赤池昭紀 長野嘉介
上路雅子 本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長) 津田修治
赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩
相磯成敏 堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) 桑形麻樹子
松本清司 (座長代理) 腰岡政二
泉 啓介 根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長) 小野 敦
納屋聖人 (座長代理) 佐々木有
浅野 哲 田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長) 代田眞理子
長野嘉介 (座長代理) 玉井郁巳
川口博明 根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第27回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

中塚敏夫

<第95回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

¹ 第11回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

ナフトキノン骨格を有する除草剤「キノクラミン」(CAS No. 2797-51-5)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(イネ及びれんこん)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、イヌ等)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、キノクラミン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、尿路(上皮過形成)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験において、676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝メカニズムによるものとは考え難く、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、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキノクラミン(親化合物のみ)と設定した。

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年間発がん性試験の0.21 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0.0021 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：キノクラミン

英名：quinoclamine (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-アミノ-3-クロロ-1,4-ナフトキノン

英名：2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinone

CAS (No. 2797-51-5)

和名：2-アミノ-3-クロロ-1,4-ナフトレンジオン

英名：2-amino-3-chloro-1,4-naphthalenedione

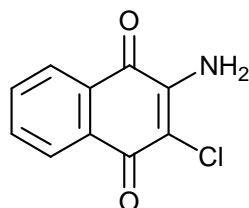
4. 分子式

$C_{10}H_6ClNO_2$

5. 分子量

207.61

6. 構造式



7. 開発の経緯

キノクラミンは、ユニロイヤル社（米国）によって開発されたナフトキノン化合物に属する除草剤であり、茎葉部に接触及び吸収され、光増感物質の蓄積による過酸化効果により、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すものと考えられている。国内では1968年に初回農薬登録されており、海外ではEU諸国、韓国等、13か国で登録されている。今回、魚介類への基準値設定要請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2012年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照6）

各種運命試験〔II.1~4〕は、キノクラミンのキノン環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[qui-¹⁴C]キノクラミン」という。）、ナフトキノンの2、3、5及び8位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[nap-¹⁴C]キノクラミン」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）からキノクラミンに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。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）吸収

① 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各4匹）に[nap-¹⁴C]キノクラミンを3 mg/kg体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）若しくは300 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、又はSDラット（一群雄3匹）に[qui-¹⁴C]キノクラミンを50 mg/kg体重で単回経口投与して血中濃度推移について検討された。

[qui-¹⁴C]キノクラミン投与群によるT_{max}は4時間であった。

[nap-¹⁴C]キノクラミン投与による全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量投与群雌でT_{max}が15分と急速に吸収されたが、高用量投与群では21時間と大幅に遅くなった。血漿中のT_{1/2}は低用量投与群では雌雄とも数時間であったが、全血中では30時間程度と遅くなり、この値は高用量投与群と同等であった。（参照6）

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[nap- ¹⁴ C] キノクラミン			
投与量 (mg/kg 体重)		3		300	
性別		雄	雌	雄	雌
全血	T _{max} (hr)	1.19	0.25	9.0	21.0
	C _{max} (μg/g)	0.610	1.25	45.6	51.2
	T _{1/2} (hr)	28.7	32.0	35.2	27.1
	AUC(hr・μg/g)	5.05	4.02	1,650	2,050
血漿	T _{max} (hr)	1.31	0.25	13.5	21.0
	C _{max} (μg/g)	1.48	2.30	55.7	82.6
	T _{1/2} (hr)	3.71	5.34	20.3	18.9
	AUC(hr・μg/g)	6.57	5.21	2,230	2,940

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス²における残存放射能の合計から、キノクラミンの経口投与後の吸収率は少なくとも雄で 85.8%、雌で 82.6%と算出された。(参照 6)

(2) 分布

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) に[nap-¹⁴C]キノクラミンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与して、低用量投与群では投与 24 時間後まで、高用量投与群では投与 96 時間後まで経時的に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織内濃度推移はいずれの組織も血漿中の濃度変化に比例し、低用量投与群では 24 時間で、高用量投与群では 96 時間で 95% TAR 前後が組織及び臓器から消失し、蓄積傾向を示す組織はみられなかった。

低用量投与群の 24 時間後、高用量投与群の 96 時間後で組織内残留放射能濃度が血漿中濃度を超える組織は消化管以外では雌雄で膀胱、腎臓及び肝臓であり、低用量単回投与群では副腎における濃度が高めであったが、高用量投与群や反復投与群ではその傾向はみられなかった。

反復投与群における組織内残留放射能濃度は、T_{max} 付近の雌の子宮を除き単回低用量投与群とほぼ同じ分布を示したが、24 時間後に血漿中濃度を超える組織は単回投与群より少なく、蓄積傾向を示す組織はみられなかった。(参照 6)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
単 回 経 口	3	雄	胃 (61.8)、膀胱 (14.3)、腎臓 (4.47)、消化管 (3.88)、膀胱尿 (1.24)、肝臓 (1.13)、血漿 (1.11)	副腎 (0.471)、消化管 (0.462)、胃 (0.392)、膀胱 (0.103)、カーカス (0.094)、腎臓 (0.092)、肝臓 (0.058)、前立腺 (0.014)、肺 (0.013)、血漿 (0.01)
		雌	胃 (102)、膀胱 (5.12)、腎臓 (3.57)、消化管 (1.85)、肝臓 (0.772)、血漿 (0.685)	消化管 (0.286)、胃 (0.243)、副腎 (0.216)、膀胱 (0.136)、カーカス (0.092)、腎臓 (0.069)、肝臓 (0.041)、卵巣 (0.011)、血漿 (0.009)
	300	雄	胃 (3,770)、消化管 (608)、腎臓 (305)、膀胱 (171)、血漿 (61.4)、肝臓 (38.9)、血液 (36.4)、膀胱尿 (29.1)、肺 (19.2)、心臓 (16.1)	腎臓 (95.5)、消化管 (11.2)、胃 (8.49)、肝臓 (8.09)、膀胱 (4.82)、カーカス (2.81)、血液 (2.16)、血漿 (2.02)、肺 (1.31)

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
		雌	胃 (2,130)、消化管 (408)、腎臓 (175)、血漿 (74.6)、血液 (46.5)、肝臓 (36.7)、膀胱 (32.9)、肺 (26.2)、子宮 (24.4)、心臓 (21.8)、卵巣 (19.7)	消化管 (114)、腎臓 (104)、胃 (53.9)、肝臓 (16.0)、脾臓 (12.8)、血液 (9.60)、血漿 (9.49)、子宮 (8.46)、カーカス (8.24)、膀胱 (7.68)
反復経口	3	雄	胃 (129)、膀胱 (5.78)、腎臓 (4.77)、消化管 (3.37)、肝臓 (1.56)、前立腺 (1.36)、膀胱尿 (1.21)、血漿 (1.05)	膀胱 (0.491)、消化管 (0.434)、腎臓 (0.270)、胃 (0.232)、カーカス (0.103)、肝臓 (0.094)、血液 (0.036)、血漿 (0.031)
		雌	胃 (124)、腎臓 (8.51)、膀胱 (6.01)、消化管 (4.81)、子宮 (2.08)、肝臓 (1.88)、血漿 (1.62)	消化管 (0.709)、膀胱 (0.326)、腎臓 (0.301)、胃 (0.294)、カーカス (0.154)、肝臓 (0.126)、血漿 (0.04)

a : 低用量投与群では投与 0.25 時間後、高用量投与群では雄 : 投与 6 時間後、雌 : 投与 24 時間後
b : 低用量単回及び反復投与群では投与 24 時間後

(3) 代謝

排泄試験 [1. (4)①] で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (4)②] で得られた胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

未変化のキノクラミンは低用量投与群においては雌の尿及び胆汁中に、逆に高用量投与群においては雄の尿中に多くみられた。尿中の主要代謝物は雌雄とも硫酸抱合体 M であり、他の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体もみられた。

ラットにおける主要代謝経路は、①キノンの水酸基への還元②水酸基のグルクロン酸抱合及び硫酸抱合③アミノ基のアセチル化であり、抱合の位置や種類の違いの組み合わせにより複数の代謝物が生成された。また、還元を受けずにクロルの置換が起きたメルカプツール酸抱合体や加水分解体も生成された。(参照 6)

表 3 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 採取時間	キノクラミン	代謝物
[nap- ¹⁴ C] キノクラミン	3	雄	尿 (0-48h)	2.49	M(10.9)、K(9.40)、L(7.00)、E(5.00)、N(2.76)
			胆汁 (0-48h)	5.94	L(3.84)、K(2.49)、N(1.12)、J(0.54)、M(0.46)、E(0.41)
		雌	尿 (0-48h)	9.66	M(8.03)、L(7.70)、E(4.94)、K(4.73)、N(3.49)
			胆汁 (0-48h)	9.38	L(4.49)、N(2.60)、K(2.12)、J(0.96)、M(0.51)
	300	雄	尿 (0-72h)	15.4	M(4.45)、E(4.32)、L(2.30)、K(1.52)、N(1.29)

		雌	尿 (0-96h)	7.29	M(5.18)、E(4.85)、L(4.40)、 K(2.80)、N(2.25)
[qui- ¹⁴ C] キノクラ ミン	50	雄	尿 (0-24h)	21.1	E(6.8)、F(2.3)、C(1.7)、D(1.7)
			糞 (0-24h)	18.3	F(12.7)、C(7.4)、D(5.1)、B(3.9)、 G(3.9)、E(2.4)
			胆汁 (0-4h)	28.1	G(1.4)、B(0.9)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンを低用量若しくは高用量で単回経口投与して、又は SD ラット（一群雄 3 匹）に[qui-¹⁴C]キノクラミンを 50 mg/kg 体重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 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

単回経口投与後の排泄は雌雄で顕著な差がなく、低用量投与群及び[qui-¹⁴C]キノクラミン投与群では 24 時間で 86.3～93.0% TAR と速やかであり、主要排出経路は尿中であつた。高用量投与群では低用量投与群より遅れたが 48 時間で 65.9～83.3% TAR が排出され、主要排出経路は尿糞中であつた。投与後 168 時間で両用量投与群とも 90% TAR 以上が尿糞中に排泄された。呼気への排泄は認められなかつた。（参照 6）

表 4 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[nap- ¹⁴ C]キノクラミン				[qui- ¹⁴ C]キノクラミン
	3		300		50
性別	雄	雌	雄	雌	雄
尿	61.8	63.8	49.0	47.2	75.5
糞	23.2	15.6	34.4	38.3	19.6
ケージ洗浄液	8.51	11.9	7.78	3.83	—
カーカス	1.04	2.41	0.45	0.65	—
総回収率	94.7	94.0	92.6	90.6	95.1

注：呼気への排泄は予備試験（168 時間）の結果検出されなかつたので省略された。

—：測定されず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンを低用量で単回経口投与して、又は SD ラット（一群雄 3 匹）に[qui-¹⁴C]キノクラミンを 50 mg/kg 体重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 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、雌雄間にほとんど差がなく [nap-¹⁴C] キノクラミン投与群で 20%～25%TAR、[qui-¹⁴C]キノクラミン投与群で約 40%TAR であった。[qui-¹⁴C]キノクラミン投与群では、胆管カニューレを施さない尿・糞中排泄試験に比べ、胆汁排泄試験で尿中排泄が低下する傾向がみられることから、胆汁排泄の一部は腸肝循環を受けているものと考えられた。(参照 6)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[nap- ¹⁴ C]キノクラミン		[qui- ¹⁴ C]キノクラミン
投与量 (mg/kg 体重)	3		50
性別	雄	雌	雄
胆汁	20.3	25.3	41.1
尿	63.6	54.2	46.2
糞	4.13	4.71	8.9
ケージ洗浄液	1.67	8.34	—
カーカス	1.95	3.11	—

—：記載なし

2. 植物体内運命試験

(1) イネ

イネ（品種：日本晴）根部及び茎基部を[qui-¹⁴C]キノクラミン 10 mg/L の水耕液に 2 日間浸し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の主要残留代謝物は表 6 に示されている。

オートラジオグラム（5 日間）による標識化合物の分布状態から、キノクラミンは根部から吸収されて茎葉部へ移行すると考えられた。標識化合物の分布には浸漬深度による差がなく、遮光による影響もみられなかった。放射能はイネ全体に移行し、中でも葉身の先端部で高い値が認められた。

代謝は速く、キノクラミンは 2 日後に根部で 48.0%TRR、茎葉部で 27.0%TRR まで減少した。茎葉部では代謝物 G（ジヒドロキシナフトレン）が 36.9%TRR 生成したが、その他根部、茎葉部ともに認められた数種の加水分解体はいずれも 10%TRR 未満であった。（参照 6）

表 6 イネの茎葉及び根部における主要残留代謝物 (%TRR)

試料	キノクラミン	B	C	D	E	F	G	合計
茎葉	27.0	0.8	2.2	3.3	5.7	9.1	36.9	85.0
根	48.0	1.7	2.9	1.6	1.2	2.1	1.3	58.8

(2) れんこん

れんこん（品種名不明）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンを 2,700 g ai/ha で 2 葉期から約 1 か月間隔で 3 回水面処理し、最終処理 28（中間収穫期）及び 75（最終収穫期）日後に葉、最終処理 44 日後に種子、最終処理 146 日後に地下茎及び乾燥葉をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

れんこん葉、種子及び地下茎における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

葉では約 60%TRR が溶媒抽出された。抽出物中に未変化のキノクラミンは検出されず、数種の未知物質（いずれも 7%TRR 未満）が検出された。抽出残渣は酸、塩基に可溶性画分及び残渣に分けられたがいずれも混合物（各画分の放射能は 11.2%TRR 未満）であり、同定可能な代謝物は存在しなかった。

地下茎部の主要放射能残留物はフタル酸 H（3.2%TRR）であり、未変化のキノクラミンは検出されなかった。地下茎部（皮を除く。）で極性物質が 17.2%TRR 検出されたが、12 成分の混合物であり、いずれも 3.4%TRR 以下であった。未同定物質はいずれも 2%TRR 未満であった。地下茎部抽出残渣を酸、塩基処理したところ 6.0N 塩酸処理により 35.4%TRR が抽出されたが、同定された代謝物は存在しなかった。

キノクラミンのれんこんでの主要代謝経路はキノン部分の分解によるフタル酸 H の形成であった。キノクラミンは広範囲に代謝され、少量多種の代謝物を形成し、その後結合残留物として取り込まれると考えられた。（参照 6）

表 7 れんこん葉、種子及び地下茎における残留放射能濃度

試料	処理後日数 (日)	燃焼分析の結果 (mg/kg)	抽出法による結果 (mg/kg)
中間収穫期葉部	28	1.78	1.97
最終収穫期葉部	75	2.35	2.44
種子	44	7.06	N/A
地下茎部	146	0.996	1.19

N/A：試料の採取量が少なかったため、適用なし。

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

① 湛水土壌

沖積・壤土（埼玉）に[qui-¹⁴C]キノクラミンを約 1 mg/kg となるように添加し、1 cm 程度の湛水状態で 30 日間 28°C でインキュベートして土壌中運命試験が実施された。

キノクラミンは湛水土壌中において経時的に減少し、処理 30 日後には 42% TAR が分解した。¹⁴CO₂ は経時的に増加し、30 日間に約 6% TAR が排出された。分解速度には遮光による影響はみられなかった。

主要分解物は E（3.0% TAR）、F（10.7% TAR）及び G（4.6% TAR）で、これ

らは土壌中微生物によって分解生成されたものと考えられた。(参照 6)

② 好気性土壌

砂土、壤土、腐植質砂土及び砂壤土(詳細不明)に最大容水量の40%の水を加え、[nap-¹⁴C]キノクラミンを3 mg/kgとなるように添加し、好氣的条件下、20 ±2°Cでインキュベートし、処理7、14、35、78、100及び129日後に採取して好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表8に示されている。

好氣的条件下において、メタノール抽出可能な残留放射能は経時的に減少した。抽出物中の大部分は未変化のキノクラミンであった。

キノクラミンは、砂土及び壤土では処理100日後に36~43%TARが¹⁴CO₂として排出され、34~44%TARが土壌結合残留物へ変化した。ほかにC及びGが僅かに(1%TAR)みられた。

好気性条件下における半減期は砂土で28日、砂壤土で20日(以上、1次反応)、壤土で28日、腐植質砂土で25日(以上、1.5次反応)であった。(参照6)

表8 好氣的土壌における放射能分布(%TAR)

経過日数		0	7	14	35	78	100	129	
砂土	抽出物 ^a	キノクラミン	96	78	62	33	12	8	-
		C	1	2	2	1	1	1	-
		G	1	1	<1	1	<1	1	-
		抽出総放射能	98.5	80.8	65.6	37.1	14.8	11.6	-
	発生気体	¹⁴ CO ₂	-	5.8	7.2	26.6	38.4	43.4	-
	抽出残渣	土壌結合 残留物	4.2	18.9	26.5	34.0	37.8	34.1	-
	総残留放射能		104	106	100	100	95.0	93.0	-
壤土	抽出物 ^a	キノクラミン	94	68	60	41	17	16	10
		C	2	2	2	1	1	1	-
		G	1	1	1	<1	<1	1	-
		抽出総放射能	99.3	75.4	66.4	43.6	22.2	19.2	13.2
	発生気体	¹⁴ CO ₂	-	3.1	6.8	16.4	27.3	35.9	-
	抽出残渣	土壌結合 残留物	6.3	23.2	29.6	40.0	43.6	43.5	-
	総残留放射能		106	102	103	100	93.9	99.2	-
腐植質 砂土	抽出物 ^a	キノクラミン	94	80	70	43	18	14	10
		抽出総放射能	100	86.1	75.7	48.2	21.8	16.2	13.1
砂壤土	抽出物 ^a	キノクラミン	94	72	80	24	7	3	-
		抽出総放射能	101	76.3	64.8	26.4	8.6	4.8	-

- : 試験を実施せず

a : 抽出物とはメタノール抽出より得られた放射能量

③ 嫌気性土壌

砂壤土（ドイツ）に[nap-¹⁴C]キノクラミンを 3 cm の湛水状態で 3.78 mg/kg となるように水面処理し、嫌気的条件下、窒素ガスを連続通気下 20°C暗所でインキュベートし、処理 1、3、7、14、30、59 及び 120 日後に採取して嫌気的土壌中運命試験が実施された。

嫌気的土壌における放射能分布は表 9 に、非抽出物中の腐植質の分類については表 10 に示されている。

嫌気的条件下において残留放射能は水相での減少に伴い土壌で経時的に増加した。土壌に移行したキノクラミンは急速に結合残留物へと変化し、14 日後に 58.1%TAR、120 日後には 80%TAR 以上が結合残留物となり、その大部分がフミン質であった。水相及び土壌中の溶媒抽出物の大部分は未変化のキノクラミンであり、土壌中では 3 日後に最大に達した（21%TAR）後、低下して 30 日後には 0.5%TAR になった。水相及び土壌から検出された主要分解物は D（水相及び土壌を合わせて、最大 14.5%TAR）及び G（水相及び土壌を合わせて、最大 6.0%TAR）等であり、アルカリ水溶液に吸収される揮発性物質も僅かに（0.7%TAR 以下）検出された。

キノクラミンの推定半減期は 4 日であった。（参照 6）

表 9 嫌気的土壌における放射能分布（%TAR）

	処理後日数	0	1	3	7	14	30	59	120
水相	キノクラミン	98.7	76.5	48.1	14.2	3.1	0.9	0.1	0.1
	B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2	0.1
	C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.1
	D	ND	ND	3.0	7.4	7.2	4.0	0.2	0.4
	E	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2
	G	ND	ND	ND	2.6	3.1	1.0	ND	ND
	総残留放射能	100	77.3	52.4	24.9	13.6	6.9	4.6	4.6
土壌相	キノクラミン	NA	10.7	21.0	10.1	8.1	0.5	1.7	1.0
	B	NA	0.1	0.3	ND	0.9	0.2	0.8	0.5
	C	NA	ND	ND	ND	1.3	ND	1.7	1.4
	D	NA	0.5	2.8	6.0	7.3	2.3	8.1	3.5
	E	NA	ND	ND	ND	ND	0.2	ND	ND
	G	NA	0.2	1.3	2.8	2.9	0.3	0.2	1.0
	非抽出物	0.2	8.3	19.6	46.0	58.1	77.9	72.7	80.1
総残留放射能	0.9	21	49	71.4	83.8	88.8	91.6	95.3	
NaOH 吸着性揮発性物質		NA	ND	0.1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.7

ND：検出されず

NA：分析を実施せず

表 10 非抽出物放射能の腐植質における分布 (%TAR)

処理後日数 (日)	フルボ酸	フミン酸	フミン質	合計
14	4.5	2.7	50.9	58.1
59	5.2	3.3	64.2	72.7
120	5.4	3.7	71.0	80.1

(2) 土壌吸着試験

キノクラミンを用いて、6種類の国内土壌〔壤土（1種、詳細不明）、軽埴土（3種、詳細不明）、重埴土（茨城）及び砂壤土（宮崎）〕における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 20.7~88.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,180~4,050 であった。（参照 6）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH4（フタル酸緩衝液）、pH7（トリス-マレイン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種滅菌緩衝液に[nap-¹⁴C]キノクラミンを 7 mg/L となるように添加した後、50、62 又は 74℃嫌氣的条件下で、暗所でインキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 11 に示されている。

分解速度は pH に依存しており pH4 では分解が遅かったため、半減期を求めることができなかった。

キノクラミンの半減期は、pH7（50℃）で 116.0 日、pH9 では 50℃で 9 日、62℃で 63 時間、74℃で 18 時間であった。この結果から、20℃における半減期は pH9 で 360 日と推定された。（参照 6）

表 11 各緩衝液中における分解物 (%TAR)

pH		4		7		9			
処理後経過日数(日)		2.4 ^a	5	2.4 ^a	5	2.4 ^a	5	9	14
[nap- ¹⁴ C] キノクラ ミン	キノクラミン	98.3	99.2	97.6	94.7	97.7	66.5	49.1	33.5
	B	ND	ND	ND	2.5	0.9	30.6	49.3	61.7
	合計	98.3	99.2	97.6	97.2	98.6	97.1	98.4	95.2

a：時間単位

ND：検出されず

(2) 加水分解試験②

pH1.2（塩酸緩衝液）、pH4（リン酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種緩衝液において、キノクラミンを添加し 50℃条件下で、

pH7 及び pH9 緩衝液については更に 60、70 及び 80℃条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

50℃における推定半減期は pH1.2 及び pH4 で 1 年以上、計算により求めた 25℃における推定半減期は pH7 で 767 日、pH9 で 147 日であった。分解速度は pH 及び温度に依存し、どちらも高くなるにつれて速くなった。（参照 6）

（3）水中光分解試験①

滅菌自然水〔池水（米国）〕及び pH5 の滅菌緩衝液（0.05 M 酢酸－酢酸ナトリウム）に、[nap-¹⁴C]キノクラミンをそれぞれ 4.02 及び 4.16 mg/L となるように添加した後、25±2℃で 11 日間キセノンランプ（光強度：23.7 W/m²、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

光分解における放射能分布は表 12 に示されている。

キノクラミンは光照射下で速やかに減衰し、11 日後には滅菌自然水で 50.4%TAR、pH5 緩衝液で 55.7%TAR であった。分解物として同定されたのは H 及び I の 2 種類のみであり、ほかに 7 種の未知物質が検出されたが、最大で 5.7%TAR であった。遮光対照区では親化合物は分解されず、11 日後においても 98.9～101%TAR が残存した。

キノクラミンの推定半減期は約 12～14 日、東京の春季太陽光換算で約 37～43 日であった。光分解により最終的に CO₂ に分解されると考えられた。（参照 6）

表 12 光分解における放射能分布（%TAR）

試験水	照射日数	0	1	3	4	7	9	11
自然水 (pH6.5)	キノクラミン	100	94.9	87.3	79.3	71.3	63.6	50.4
	H	ND	0.8	1.7	2.8	4.4	4.4	6.3
	I	ND	1.8	5.0	9.3	13.2	14.8	19.5
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	1.2	1.8	2.4
	合計	100	97.5	94.0	91.4	90.1	84.6	78.6
pH5 緩衝液	キノクラミン	98.4	92.6	80.1	76.9	64.2	65.0	55.7
	H	ND	1.7	5.0	7.1	9.2	10.5	10.8
	I	ND	2.6	8.0	9.0	16.7	13.7	18.3
	¹⁴ CO ₂	—	—	—	—	—	—	—
	合計	98.4	96.9	93.1	93.0	90.1	89.2	84.8

ND：検出されず

—：試験を実施せず

（4）水中光分解試験② <参考資料³>

キノクラミンを田面水及び滅菌蒸留水に溶解し、キセノンランプ（光強度：320 W/m²、波長：290～2,000 nm 及び光強度：22.7 W/m²、波長：290～400 nm）

³ 詳細不明のため参考資料とした。

を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は田面水で 31 日、滅菌蒸留水で 60 日であった。（参照 6）

5. 土壌残留試験

埴壤土（詳細不明）、粘土腐植型・黒色土壌（青森）、火山灰・軽埴土、洪積層・埴壤土（大阪）、洪積火山灰・埴壤土（詳細不明）及び洪積層・壤土（福岡）を用いて、キノクラミン又は分解物 D 及び F を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 13 に示されている。（参照 6）

表 13 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌		推定半減期（日）	
				キノクラミン	キノクラミン+D
容器内 試験	3.6 mg/kg ^G	埴壤土	室内光	8	
			暗室	10	
	4 mg/kg ^G	火山灰・軽埴土		1～3	2～4**
		洪積層・埴壤土		2～3	3～5**
	5 mg/kg ^{WP}	火山灰・軽埴土		12	12
		洪積層・壤土		15	15
圃場試験	3,600 g ai/ha ^G	粘土腐植型・黒色土壌		8	
		埴壤土		5	
		火山灰・軽埴土		2～3	2～5**
		洪積層・埴壤土		1～2	1～2**
	5,000 g ai/ha ^{WP}	洪積火山灰・埴壤土		20	20
		洪積層・壤土		11	11

*：剤型は G：粒剤、WP：水和剤が使用された。

**：分析結果はキノクラミン+D+F としての半減期

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、せり、れんこん等を用い、キノクラミンを分析対象化合物とした作物残留試験が国内で実施された。また一部の作物について代謝物 G（ジヒドロキシナフタレン）が分析された。

結果は別紙 3 に示されている。想定される使用方法の範囲内において、キノクラミンの残留値は全て検出限界以下であった。代謝物 G も全て検出限界以下であった。（参照 6）

(2) 魚介類における最大推定残留量

キノクラミンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 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算出された。

キノクラミンの水産 PEC は 0.51 µg/L、BCF は 5.5、魚介類における最大推定残留値は 0.014 mg/kg であった。（参照 4）

7. 一般薬理試験

キノクラミンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 6）

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	—	100	中枢神経抑制による自発運動、警戒動作、驚愕反射、接触反応の低下、無関心、静穏
	誘発痙攣 (レプタ ゾール痙攣 時間)	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で強直痙攣発現時間の短縮 100 mg/kg 体重以上で死亡例
	ヘキソバルビタール 誘発麻酔 時間	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重以上で睡眠時間の延長
	痛覚反応	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で軽度な鉗子脱着時間の延長
	体温に対する作用	ICR マウス	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体重以上体温の低下傾向

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
体性 神経系	局所麻酔	Hartley モルモット	雄 6	0、1、3、10% (皮内) ^a	10%	—	作用なし
	摘出子宮 運動性	SD ラット	雌 5	0、0.01、0.1、1 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^b	—	0.01 mg/mL	単独作用なし 0.01 mg/mL 以上で ACh、 5-ヒドロキシ トリプタミン 収縮の抑制
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 7	0、0.01、0.1、1 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^b	—	0.01 mg/mL	単独作用なし 0.01 mg/mL 以上で ACh、 His、5-ヒドロ キシトリプタ ミン及び塩化 バリウム作用 の抑制
消化 器系	炭末 輸送能	SD ラット	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	1,000	—	影響なし
水及び 電解質 代謝	尿排泄	SD ラット	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	100	300	300 mg/kg 体 重以上で塩素 及びカルシウ ム排泄量の極 めて軽度の増 加
血液	血液凝固	SD ラット	雄 6	0、100、300、 1,000 (経口) ^a	1,000	—	作用なし
	溶血	NZW ウサギ	雄 2	1 mg/mL	—	1 mg/mL	1 mg/mL で 軽度な溶血作 用

注) 溶媒は、a : 0.1%CMC 懸濁液、b : DMSO を使用した。

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

キノクラミン原体のラット及びマウス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 6)

表 15 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	SD ラット ^a 雌雄各 10 匹	1,360	1,600	症状：記載なし 雌雄：730 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット ^c 雌雄各 3 匹 ^b	>500	200~500	軟便又は下痢、流涎、嗜眠、立毛、 腹臥位、衰弱、呼吸困難、眼瞼閉鎖 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス ^a 雌雄各 10 匹	1,350	1,260	症状：記載なし 雄：710 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：810 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット ^d 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット ^e 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重低下及び体重増加抑制、投与部 位皮膚に弱い紅斑 死亡例なし
	dd マウス ^d 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内 ^d	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	315	375	自発運動量の低下、呼吸数増加、眼 瞼下垂、流涎、粗毛、尿失禁、腹水 (死亡例)、腸の充血(死亡例) 雄：192 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：250 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	412	375	自発運動量の低下、呼吸数増加、全 身衰弱傾向(死亡例)、粗毛、尿失 禁、間代性痙攣(死亡例)、腸の充 血(死亡例) 雌雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		異常姿勢、異常呼吸、ケージ網への 鼻擦り行動、眼瞼閉鎖、眼の混濁、 流涎、陰茎炎症 死亡例なし
		>0.79	>0.79	

^a : 0.2% Tween 80 懸濁液 ^b : 2,000 mg/kg 雌 3 匹 ^c : 1%CMC 懸濁液 ^d : 0.1%ヒドロキシエチルセルロース懸濁液 ^e : 粉状検体

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、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。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(開放経皮試験法及び Maximization 法)が実施され、開放経皮試験法では陰性、Maximization 法では陽性であった。

(参照 6)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、50、200及び1,000 ppm：平均検体摂取量は表16参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表16 90日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群（ppm）		50	200	1,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	3	14	62
	雌	3	13	65

各投与群で認められた毒性所見は表17に示されている。

本試験において200 ppm以上投与群の雌雄で脾へモジデリン沈着等がみられたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm（雌雄3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照6）

表17 90日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・肝、脾及び腎絶対及び比重量 ⁴ 増加	・体重増加抑制 ・Htの低下 ・脾絶対及び比重量増加
200 ppm以上	・脾へモジデリン沈着 ・腎尿細管硝子滴変性	・脾へモジデリン沈着 ・腎尿細管混濁腫脹
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、60、300及び1,500 ppm：平均検体摂取量は表18参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表18 90日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群（ppm）		60	300	1,500
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	4	21	114
	雌	5	23	118

各投与群で認められた毒性所見は表19に示されている。

本試験において、300 ppm以上投与群の雄でHt及びHbの低下等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも60 ppm（雄4 mg/kg 体重/日、雌5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照6）

⁴ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC 低下 ・ (分節核、あるいは分葉核) 好中球比率増加 ・ TP、AST 増加 ・ 脾及び顎下腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 低下、WBC 増加 ・ AST 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb の低下 ・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC 低下 ・ TP 増加
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 800 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.9	15.2	61.2
	雌	4.8	19.1	78.1

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で脾絶対及び比重量増加等、50 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (3.9 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm 未満 (4.8 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 6)

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ Hb、Ht 低下、網状赤血球数増加 ・ AST 増加、TP 及びカルシウム低下 ・ 脾うっ血 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾色素沈着増加 ・ 肝洞様毛細血管細胞色素沈着 ・ 限局性腎症 ・ 胸腺萎縮(2 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV、MCH 増加 ・ 脾うっ血 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 腎色素沈着増加 ・ 限局性腎症 ・ 胸腺萎縮(5 例)

200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC の低下、網状赤血球率増加及び APTT 延長 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 腎尿細管硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ Hb、RBC 及び Ht 低下、網状赤血球率、網状赤血球数増加 ・ 骨髄塗抹における好酸球及び総骨髄造血細胞の減少 ・ 脾色素沈着増加 ・ 肝洞様毛細血管細胞色素沈着
50 ppm 以上	50 ppm で毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 胸腺絶対及び比重量低下

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	28	148
	雌	7	30	151

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において 200 ppm 以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雌雄 7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾、腎及び副腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝ヘモジデリン沈着
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 精巣絶対及び比重量増加 ・ 肝及び脾ヘモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Neu 増加 ・ 脾ヘモジデリン沈着
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8	33	179
	雌	12	46	187

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 以上投与群の雌で Ht の低下等がみられたので、無毒性量は雄で 200 ppm (33 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (12 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6)

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 低下、WBC 増加 ・ ALP 増加 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 桿状核好中球及び分節核好中球の増加、Lym 低下 ・ AST 増加 ・ 心及び腎絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	・ Ht 低下
50 ppm		毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は統計検定が実施されていない。

(6) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において 10 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝類洞細胞内色素沈着等がみられたので、無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6)

表 26 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び Ht 低下、MCV 及び血小板容積増加 ・ 脾髄外造血亢進[§] (2 例) ・ 胆管増生[§] (3 例) ・ 腎リポフスチン沈着[§] (2 例) ・ 膀胱移行上皮過形成[§] (2 例) ・ 膀胱動脈炎[§] (1 例) ・ 脾うっ血[§] (2 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下[§] ・ Hb 及び Ht 低下、網状赤血球数、MCV 及び血小板容積増加 ・ 脾髄外造血亢進[§] (1 例) ・ 脾うっ血[§] (4 例) ・ 胆管増生[§] (1 例) ・ 腎リポフスチン沈着[§] (2 例) ・ 膀胱移行上皮過形成 (4 例)
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下[§] ・ RBC 及び MCHC 低下 ・ 網状赤血球数及び網状赤血球率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC 及び MCHC の低下 ・ 網状赤血球率増加 ・ 骨髓造血亢進

	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺上皮小体絶対及び比重量増加 ・骨髓造血亢進 ・肝類洞細胞内色素沈着[§] (3例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝類洞細胞内色素沈着[§] (3例) ・膀胱炎[§] (1例)
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はなかったが投与の影響と判断した。

(7) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各5匹）を用いた経皮（原体：0、100、300及び1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：2%MC水溶液、半閉塞貼付6時間/日）投与による28日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、1,000 mg/kg 体重投与群の雌で塗布部位皮膚の表皮肥厚/角化亢進がみられたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である1,000 mg/kg 体重/日、雌で300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照6）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験（ラット）①

SDラット（一群雌雄各30匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、25、125及び500 ppm：平均検体摂取量は表28参照）投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

表28 2年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	5	25	125	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.046	0.22	1.2	5.7	23
	雌	0.057	0.28	1.4	7.3	29

各投与群で認められた毒性所見は表29に示されている。

本試験において500 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等がみられたので、無毒性量は雌雄とも125 ppm（雄：5.7 mg/kg 体重/日、雌：7.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照6）

表29 2年間慢性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Neu 比率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC 及び Ht 低下 ・Neu 比率増加、Lym 比率低下
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、4、52 及び 676 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		4	52	676
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	2.89	38.3
	雌	0.28	3.72	51.5

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加（対照群雄：0/50 例、雌：0/50 例に対して、雄：2/50 例、雌：3/50 例）が認められた。

本試験において、676 ppm 投与群の雌雄で尿路系上皮過形成（腎盂又は腎乳頭上皮、尿管上皮及び膀胱移行上皮）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 52 ppm（雄：2.89 mg/kg 体重/日、雌：3.72 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

表 31 2 年間慢性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
676 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下[§] ・ Hb、RBC 及び Ht の低下 ・ 尿量増加及び比重の低下[§] ・ 膀胱漿膜橙色化 ・ 胃腺部粘膜の肥厚 ・ 尿管上皮過形成 ・ 腎盂/腎乳頭上皮過形成 ・ 膀胱移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下[§] ・ 食餌効率の低下[§] ・ Hb、RBC 及び Ht の低下 ・ 尿量増加及び比重の低下[§] ・ 膀胱漿膜橙色化 ・ 尿管上皮過形成 ・ 脾へモジデリン沈着 ・ 腎盂/腎乳頭上皮過形成 ・ 膀胱移行上皮過形成
52 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

(3) 2年間慢性毒性試験（ラット）③ <参考資料⁵>

SD ラット（一群雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、1、25 及び 500 ppm）投与による 2 年間慢性毒性試験（21 か月）が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。（参照 6）

⁵ 肺炎による死亡例が対照群を含めた全群で多く認められているため参考資料とした。

(4) 2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、2、10、50、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2	10	50	250	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.059	0.31	1.4	6.7	27
	雌	0.054	0.30	1.3	6.6	31

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で AST の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 0.31 mg/kg 体重/日、雌 0.30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6)

表 33 2 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ ALT、ALP、T.Bil の増加 ・ 精巣及び胸腺絶対及び比重量低下 ・ 肺コレステリン沈着[§] ・ 限局性肺炎[§] ・ 脾髄外造血、うっ血[§] ・ 胸腺微小嚢胞 ・ 肝マクロファージ色素沈着[§] ・ 肝細胆管内結石[§] ・ 腎炎 (癒痕)、尿細管拡張、尿細管の嚢胞化[§] ・ 精子形成減退、精巣萎縮、非化膿性精巣炎[§] ・ 胆嚢上皮過形成、乳頭閉塞[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PLT の増加 ・ 好中球比率の高値 ・ ALT 及び T.Bil の増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肺コレステリン沈着[§] ・ 肺限局性泡沫細胞集簇[§] ・ 脾うっ血、マクロファージ色素沈着[§] ・ 肝細胆管内結石[§] ・ 腎炎 (癒痕)、尿細管の嚢胞化[§] ・ 胆嚢上皮過形成、乳頭閉塞[§] ・ 卵巣周期性低下[§]
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT の増加 ・ 胆管増生[§] ・ 肝クッパー星細胞、肝細胞色素沈着[§] ・ 肝門脈周囲線維化[§] ・ 副腎皮質細胞空胞変性[§] ・ 肺限局性泡沫細胞集簇[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht の低下、PLT の増加 ・ ALP、BSP 残存率の増加 ・ 副腎皮質細胞空胞変性[§] ・ 脾髄外造血[§] ・ 胆管増生[§] ・ 肝門脈周囲線維化[§] ・ 肝類洞拡張[§] ・ 肝クッパー星細胞及び肝細胞色素沈着

50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht の低下 ・ AST の増加 ・ 膀胱粘膜細胞色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST の増加 ・ 肝マクロファージ色素沈着[§] ・ 肝細胆管内結石[§] ・ 膀胱粘膜細胞色素沈着[§]
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は見られないが投与の影響と判断した。

(5) 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、4、52 及び 676 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 34 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		4	52	676
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	2.82	37.6
	雌	0.28	3.65	49.4

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に、膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度は表 36 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 676 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められた。

本試験において、4 及び 52 ppm 投与群では全臓器を対象とした病理組織学的検査は実施されていないが、本剤の標的臓器であると考えられる肺、肝臓、腎臓、膀胱及び肉眼所見の異常部位は検査対象とされていたことから、食品安全委員会農薬専門調査会は一般毒性に対する無毒性量を設定することは可能であると判断した。

本試験において 52 ppm 以上投与群の雌雄で腎盂上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日、雌：0.28 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6）

表 35 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
676 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下[§] ・ 好酸球比率低下 ・ 膀胱漿膜橙色化 ・ 胃慢性炎症[§](2/30 例) ・ 腎乳頭壊死 ・ 腎乳頭限局性壊死 ・ 肺血管周囲リンパ球増加 ・ 尿管上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下[§] ・ 食餌効率の低下[§] ・ リンパ球比率の増加 ・ 膀胱漿膜橙色化 ・ 胃慢性炎症[§](2/38 例) ・ 膵腺房萎縮 ・ 尿道上皮過形成[§] ・ 膀胱上皮過形成

	<ul style="list-style-type: none"> ・尿道上皮過形成[§] ・膀胱上皮過形成 ・睪腺房萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・肺動脈石灰化[§]
52 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎盂上皮過形成 ・肺動脈石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球比率の低下 ・腎盂上皮過形成 ・尿管上皮過形成
4 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はなかったが投与の影響と判断した。

表 36 膀胱移行上皮乳頭腫の発生頻度

性別	投与量 (ppm) と殺時期	0				4				52				676			
		D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計
雄	検査動物数	6	17	27	50	5	18	27	50	9	21	20	50	14	6	30	50
	膀胱移行上皮 乳頭腫	0	0	0	0 [#]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4
雌	検査動物数	5	19	26	50	5	19	26	50	1	19	30	50	2	10	38	50
	膀胱移行上皮 乳頭腫	0	0	0	0 [#]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	6 [↑]

D：死亡例、K：切迫と殺例、T：計画と殺例、計：合計

#：p<0.01（Peto 検定：正の用量相関）、↑：p<0.05（Fisher 正確確率検定）

（6）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（中間と殺群：一群雌雄各 12 匹、最終と殺群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		3	30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.38	3.82	40.2
	雌	0.44	4.48	46.4

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に、悪性リンパ腫の発生頻度は表 39 に示されている。

雌の 3 ppm 及び 300 ppm 投与群で、悪性リンパ腫の発現率が有意に増加した（11～12 例）。しかし、投与用量との対応が明らかでないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、3 及び 30 ppm 投与群では全臓器を対象とした病理組織学的検査は実施されていないが、本剤の標的臓器であると考えられる肺、肝臓、腎臓、膀胱、尿管、尿道及び肉眼所見の異常部位は検査対象とされていたことから、食品安全委員会農薬専門調査会は一般毒性に対する無毒性量を設定することは可

能であると判断した。

本試験において 300 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、30 ppm 以上投与群の雌で副腎褐色萎縮が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (3.82 mg/kg 体重/日)、雌で 3 ppm (0.44 mg/kg 体重/日) であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照 6)

表 38 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率の増加 ・体重増加抑制 ・好酸球比率の低下 ・腎皮質癒痕 ・水腎症発現率増加[§] ・胃角化亢進 ・胃慢性炎症 ・心筋線維化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率の増加 ・体重増加抑制 ・脾ヘモジデリン沈着 ・腎皮質癒痕 ・水腎症発現率増加 ・胃角化亢進[§] ・胃慢性炎症 ・心、骨格筋[§]及び膀胱血管周囲炎 ・肝慢性炎症 ・肝褐色色素沈着 ・坐骨神経の退行性変性
30 ppm 以上	30 ppm 以下毒性所見なし	
3 ppm	毒性所見なし	

§: 有意差は見られないが投与の影響と判断した。

表 39 悪性リンパ腫の発生頻度

性別	投与量 (ppm) と殺時期	0				3				30				300			
		D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計	D	K	T	計
雄	検査動物数	6	2	42	50	12	6	32	50	16	4	30	50	18	8	24	50
	悪性リンパ腫	1	0	0	1	1	1	0	2	2	0	1	3	0	0	0	0
雌	検査動物数	5	4	41	50	7	5	38	50	11	3	36	50	18	3	29	50
	悪性リンパ腫	0	1	2	3 [#]	2	0	9 [↑]	11 [↑]	0	0	7	7	8	1	3	12 [↑]

D: 死亡例、K: 切迫と殺例、T: 計画と殺例、計: 合計

#: p<0.05 (Peto 検定: 正の用量相関)、↑: p<0.05 (Fisher 正確確率検定)

1 2. 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 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、25 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

性別	投与群 (ppm)	雄			雌		
		1	25	500	1	25	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	0.07	1.6	30.9	0.08	1.9	37.7
	F ₁ 世代	0.07	1.7	37.0	0.08	2.0	43.8

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、500 ppm 投与群の雌雄の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 25 ppm (P 雄：1.6 mg/kg 体重/日、P 雌：1.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.0 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 6)

表 41 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	500 ppm	・体重増加抑制 [§]	毒性所見なし	・体重増加抑制 [§]	・体重増加抑制 [§]
	25 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 ppm	・体重増加抑制 [§]		・体重増加抑制 [§]	
	25 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

§：有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体：0、5、20 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液) 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 42 に示されている。

本試験において 75 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び脾腫大傾向等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 5 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 6)

表 42 発生毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
75 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・脾腫大 (4 例) [§]	・低体重
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨化遅延 (舌骨、尾椎椎骨等) ・骨格変異 (胸椎椎体二分等)
5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、5、20 及び

75 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 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 43 に示されている。

本試験において 20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の低下が、5 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で発育の遅延による骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6)

表 43 発生毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
75 mg/kg 体重/日		・ 胎児死亡率増加 [§]
20 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下	・ 低体重
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・ 骨化遅延 (鼻骨等)

§：有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、2.5、7.5 及び 22.5 mg/kg 体重/日、溶媒：0.25%トラガントゴム水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、22.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児では骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 7.5 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 6)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 7~22 日に強制経口 (原体：0、5、17.5 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 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 44 に示されている。

本試験において、17.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児では着床後後期死胚率増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とともに 5 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 6)

表 44 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
30 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量低下	・ 胚・胎児死亡率増加 [§]
17.5 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	・ 着床後後期死胚率増加 [§] ・ 平均生存胎児数減少 [§]
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は見られないが検体投与の影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

キノクラミン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* 肝 UDS 試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 45 に示されている。

ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下において疑陽性であったが、最大耐量まで試験したげっ歯類を用いる小核試験を含めその他の試験では全て陰性であり、キノクラミンには問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 6）

表 45 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>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0.1~20 µg/ディスク (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0.1~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.78~100 µg/プレート (-S9) 1.56~100 µg/プレート (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	1.13~9 µg/mL (-S9) 2.25~18 µg/mL (+S9)	+S9 で疑陽性 (血液ドナー 2 例中 1 例で陽性反応)
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット（一群雄 3 匹、初代培養肝細胞）	800~2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	LACA マウス（骨髓細胞）（一群雌雄各 5 匹）	125、250、500 mg/kg 体重（単回経口投与） 標本作製：投与後 24、48、72 時間	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「キノクラミン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したキノクラミンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたキノクラミンの体内吸収率は 82.6～85.8%と算出された。血漿中における $T_{1/2}$ は 3.71～20.3 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少し、投与後 168 時間に 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、蓄積傾向はみられなかった。主要排泄経路は尿中であつたが、投与量増加に応じて糞中排泄が増加した。尿中の主要代謝物は雌雄とも硫酸抱合体 M であり、ほかにグルクロン酸抱合体がみられた。

植物体内運命試験の結果、キノクラミンは根部より吸収されて茎葉部へ移行すると考えられた。植物体中では速やかに代謝され、イネ茎葉では処理 2 日後に未変化のキノクラミン (27.0%TRR) とともに代謝物 G が 36.9%TRR 認められ、ほかにも加水分解を受けた代謝物が数種類認められた。れんこんでは葉中及び地下茎部中ともに未変化のキノクラミンは認められなかった。主要代謝物は、地下茎部では H (3.2%TRR) であつた。

キノクラミンを分析対象化合物として作物残留試験が実施され、全て検出限界以下であつた。

魚介類における最大推定残留値は 0.014 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、キノクラミン投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、尿路 (上皮過形成) に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性試験及び発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝メカニズムによるものとは考え難く、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、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をキノクラミン (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 46 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験③の雌及び発生毒性試験②の胎児で無毒性量が求められなかった。発生毒性試験については、同用量にて実施された発生毒性試験①の胎児において無毒性量 5 mg/kg 体重/日が得られていることから、発生毒性試験②の胎児の無毒性量は 5 mg/kg 体重/日近傍であると考えられた。亜急性毒性試験については、2 年間発がん性試験においてより長期間、低用量まで試験が行われており、無毒性量 (0.21 mg/kg 体重/日) が得られている。したがって、ラットにおける無毒性量は 0.21 mg/kg 体重/日であると判断した。

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 年間発がん性試験の 0.21 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0021mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.21 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 46 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、200、1,000 ppm	3	雄：3 雌：3	雄：3 雌：3
		雄：0、3、14、62 雌：0、3、13、65	脾臓ヘモジデリン沈着等	雌雄：脾臓ヘモジデリン沈着等	雌雄：腎重量増加等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、60、300、1,500 ppm		雄：4 雌：5	雄：4 雌：5
		雄：0、4、21、114 雌：0、5、23、118		雄：Ht 及び Hb 低下等 雌：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制、貧血等
	90日間 亜急性 毒性試験 ③	0、50、200、800 ppm		雄：3.9 雌：4.8 未満	雄：3.9 雌：4.8
雄：0、3.9、15.2、61.2 雌：0、4.8、19.1、78.1			雄：脾絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制等	雄：脾絶対及び比重量増加等 雌：胸腺絶対及び比重量低下等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	2年間慢性毒性試験①	0、1、5、25、125、500 ppm ----- 雄：0、0.046、0.22、1.2、5.7、23 雌：0、0.057、0.28、1.4、7.3、29	/	雄：5.7 雌：7.3 雌雄：体重増加抑制等	雄：5.7 雌：7.3 雌雄：体重増加抑制等
	2年間慢性毒性試験②	0、4、52、676 ppm ----- 雄：0、0.21、2.89、38.3 雌：0、0.28、3.72、51.5	0.21 腎重量、尿路系上皮過形成、膵腺房萎縮	雄：2.89 雌：3.72 雌雄：尿路系上皮過形成等 (雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫発生頻度増加)	雄：0.21 雌：0.28 雌雄：尿路系上皮過形成等
	2年間発がん性試験	0、4、52、676 ppm ----- 雄：0、0.21、2.82、37.6 雌：0、0.28、3.65、49.4	2.82 膀胱の良性腫瘍、腎乳頭壊死	雄：0.21 雌：0.28 雌雄：腎盂上皮過形成等 (雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫発生頻度増加)	雄：0.21 雌：0.28 雌雄：尿路系上皮過形成等 (雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫発生頻度増加)
	2世代繁殖試験	0、25、500 ppm ----- P雄：0、0.07、1.6、30.9 P雌：0、0.08、1.9、37.7 F ₁ 雄：0、0.07、1.7、37.0 F ₁ 雌：0、0.08、2.0、43.8	親動物：1.6 児動物：30.9 親動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：1.6 P雌：1.9 F ₁ 雄：1.7 F ₁ 雌：2.0 親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：1.6 P雌：1.9 F ₁ 雄：1.7 F ₁ 雌：2.0 親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性 試験①	0、5、20、75	母動物：5 胎児：20 母動物：脾肥大 胎児：無名動脈 欠損	母動物：20 胎児：5 母動物：脾肥大 等 胎児：骨化遅延 等 (催奇形性は認め られない)	母動物：20 胎児：5 母動物：脾肥大等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、5、20、75	母動物：5 胎児：20 母動物：体重増 加抑制 胎児：水腎症	母動物：5 胎児：5未満 母動物：体重増 加抑制等 胎児：骨化遅延 等 (催奇形性は認め られない)	母動物：5 胎児：5 母動物：体重増加 抑制及び摂餌量 減少 胎児：低体重等 (催奇形性は認め られない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、200、1,000 ppm ----- 雄：0、7、28、148 雌：0、7、28、151	/	雄：7 雌：7 雌雄：脾へモジ デリン沈着	雄：7 雌：7 雌雄：体重増加抑 制等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、50、200、1,000 ppm ----- 雄：0、8、33、179 雌：0、12、46、187		雄：33 雌：12 雌雄：Ht の低下 等	雄：33 雌：12 雌雄：貧血等
	18か月間 発がん性 試験	0、3、30、300 ppm ----- 雄：0、0.38、3.82、 40.2 雌：0、0.44、4.48、 46.4	0.38 副腎褐色萎縮、 胃慢性炎症 (発がん性は認め られない)	雄：3.82 雌：0.44 雄：胃慢性炎症 等 雌：副腎褐色萎 縮 (発がん性は認め られない)	雄：0.38 雌：0.44 雌雄：副腎褐色萎 縮等 (発がん性は認め 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) ¹⁾		
			EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、2.5、7.5、22.5		母動物：7.5 胎児：7.5 母動物： 体重増加抑制等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認め られない)	母動物：7.5 胎児：7.5 母動物： 体重増加抑制、摂 餌量減少 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認め られない)
	発生毒性 試験②	0、5、17.5、30		母動物：30 胎児：17.5 母動物：毒性所 見なし 胎児：水腎症等	母動物：5 胎児：5 母動物： 体重増加抑制等 胎児：胚・胎児 死亡率の増加 (催奇形性は認め られない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3、10、30	3 造血作用亢進等	雌雄：3 雌雄：肝類洞細 胞内色素沈着等	雌雄：3 雌雄：体重増加抑 制等
	2年間 慢性毒性 試験	0、2、10、50、250、 1,000 ppm 0.059、0.31、1.4、 6.7、27 0.054、0.30、1.3、 6.6、31	0.31 雌：RBC 低下、 膀胱粘膜細胞色 素沈着	雄：0.31 雌：0.30 雌雄：AST の増 加	雄：1.4 雌：1.3 雌雄：AST、ALT の増加等
ADI			NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.002	NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.0021	NOAEL：0.21 SF：100 ADI：0.0021
ADI 設定根拠資料			ラット2年間 慢性毒性試験	ラット2年間 発がん性試験	ラット2年間 慢性毒性試験及 び発がん性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 —：無毒性量は設定できない
/：記載なし

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 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
B	HCN	2-ヒドロキシ-3-クロロ-1,4-ナフトキノン
C	HN	2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン
D	AN	2-アミノ-1,4-ナフトキノン
E	AHN	2-アミノ-3-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノン
F	AAN	2-アセトアミド-1,4-ナフトキノン
G	DHN	1,4-ジヒドロキシナフタレン
H	PA	フタル酸
I	CBA	2-カルボキシベンズアルデヒド
J		2- <i>N</i> -アセチル-4- <i>O</i> -グルクロノシル-1- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン or 2- <i>N</i> -アセチル-1- <i>O</i> -グルクロノシル-4- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン
K		2-アミノ-1,4-ジ- <i>O</i> -グルクロノシル-3-クロロ-1,4-ジヒドロキシナフタレン
L		2-アミノ-4- <i>O</i> -グルクロノシル-1- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン or 2-アミノ-1- <i>O</i> -グルクロノシル-4- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン
M		2- <i>N</i> -アセチル-3-クロロ-1 or 4- <i>O</i> -スルホニル-1,4-ジヒドロキシナフタレン
N		2-アミノ-1,4-ナフトキノン 3-メルカプツレート-

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
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	薬物血中濃度-時間曲線下面積
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
DMSO	ジメチルスルホキシド
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ダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
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
NA	ノルアドレナリン
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
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.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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					キノクラミン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 昭和 46 年度	3600 ^G	1	1	100			<0.005	<0.005	
				105			<0.005	<0.005	
水稲 ^M (玄米) 昭和 58 年度	3600 ^G	1	1	62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				118	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		1	2	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
					90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1	2	1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
水稲 ^M (玄米) 平成 4 年度	900 ^T	1	1	75			<0.005	<0.005	
				2	70			<0.005	<0.005
		1	2	1	88			<0.005	<0.005
					85			<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 平成 4 年度	900 ^T	1	1	75			<0.01	<0.01	
				2	70			<0.01	<0.01
		1	2	1	88			<0.01	<0.01
					85			<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 平成 15 年度	3600 ^G	2	3	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
				75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
水稲 (稲わら) 平成 15 年度	3600 ^G	2	3	45	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	
				59	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	
				75	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					キノクラミン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
せり (露地) (茎葉) 平成 21 年度	2700 ^G	2	1	23	/	/	<0.005	<0.005
				30			<0.005	<0.005
				37			<0.005	<0.005
	1800 ^G	1	1	23	/	/	0.011	0.011
				30			<0.005	<0.005
				37			<0.005	<0.005
1800 ^G	1	1	23	/	/	0.008	0.008	
			30			0.013	0.012	
			37			<0.005	<0.005	
れんこん (地下茎) 昭和 48 年度	2700 ^G	1	1	60 90	/	/	<0.003 <0.003	<0.003 <0.003
れんこん ^M (地下茎) 昭和 58 年度	2700 ^G	1	1	101	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	2700 ^G + 1350 ^G	1	1	92	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
れんこん ^M (地下茎) 平成 10 年度	1800 ^T	2	2	60 *60 90 120	/	/	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001 <0.001
れんこん (地下茎) 平成 18 年度	2700 ^G	2	3	45 60 89	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
くわい (塊茎) 平成 16 年度	2700 ^G	2	1	60 75 90	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	/	/

注) ・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。

・試験には G：粒剤、T：錠剤を用いた

M：代謝物 G (1,4-ジヒドロキシナフタレン) の分析も行われた。結果は全て検出限界以下であった。

<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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 キノクラミン（除草剤）（平成 22 年 7 月 2 日改訂）：アグロ カネショウ株式会社、未公表
3. 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 5 号）
4. キノクラミンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
5. キノクラミン「食品健康影響評価に係る追加資料の提出依頼について」の回答書：アグロ カネショウ株式会社、2012 年、未公表
6. 農薬抄録 キノクラミン（除草剤）（平成 24 年 11 月 6 日改訂）：アグロ カネショウ株式会社、未公表