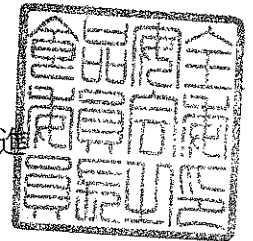




府 食 第 91 号
平成 27 年 2 月 3 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 8 号及び平成 25 年 11 月 11 日付け厚生労働省発食安 1111 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたキンクロラックに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

キンクロラックの一日摂取許容量を 0.34 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 1.5 mg/kg 体重と設定する。

別 添

農薬評価書

キンクロラック

2015年2月

食品安全委員会

目 次

| | 頁 |
|-----------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会農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..... | 9 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 9 |
| (1) ラット..... | 9 |
| (2) ヤギ..... | 15 |
| (3) ニワトリ..... | 16 |
| (4) ラット（代謝物 C）①..... | 17 |
| (5) ラット（代謝物 C）②..... | 17 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 19 |
| (1) なたね..... | 19 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 19 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験①..... | 19 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験②..... | 19 |
| (3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験①..... | 20 |
| (4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験②..... | 20 |
| (5) 好氣的湛水土壌中運命試験①..... | 20 |
| (6) 好氣的湛水土壌中運命試験②..... | 21 |
| (7) 土壌吸脱着試験..... | 21 |
| (8) 土壌吸脱着試験（分解物 T）..... | 21 |
| 4. 水中運命試験..... | 21 |
| (1) 加水分解試験..... | 21 |
| (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）..... | 21 |
| (3) 水中光分解試験（非滅菌自然水）..... | 22 |

| | |
|---------------------------|----|
| 5. 土壤残留試験 | 22 |
| 6. 作物等残留試験 | 23 |
| (1) 作物残留試験 | 23 |
| (2) 畜産物残留試験 | 23 |
| 7. 一般薬理試験 | 24 |
| 8. 急性毒性試験 | 24 |
| (1) 急性毒性試験 | 24 |
| (2) 急性神経毒性試験 | 25 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 25 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 26 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 26 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)① | 26 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)② | 27 |
| (4) 4週間亜急性毒性試験(イヌ) | 28 |
| (5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 28 |
| (6) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C) | 29 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 29 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)① | 29 |
| (2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)② | 30 |
| (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 31 |
| (4) 78週間発がん性試験(マウス)① | 31 |
| (5) 78週間発がん性試験(マウス)② | 32 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 32 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 32 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 33 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 34 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 34 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 36 |
| | |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 | 43 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 45 |
| ・別紙3: 作物残留試験成績(海外) | 46 |
| ・参照 | 48 |

＜審議の経緯＞

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2012年 5月 16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0516第8号）
- 2012年 5月 21日 関係書類接受（参照45）
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 9日 インポートトレランス設定の要請（なたね等）
- 2013年 11月 11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1111第2号）
- 2013年 11月 14日 関係書類接受（参照2～44、46～50）
- 2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 6月 2日 第35回農薬専門調査会評価第四部会
- 2014年 7月 23日 第36回農薬専門調査会評価第四部会
- 2014年 9月 11日 第112回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 9月 30日 第531回食品安全委員会（報告）
- 2014年 10月 1日 から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 12月 3日 第117回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 12月 9日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 12月 16日 第542回食品安全委員会（報告）
- 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 1月 28日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

*：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＞

(2014年3月31日まで)

・幹事会

| | | |
|----------------------|-------|-----------------------------------|
| 納屋聖人（座長） | 上路雅子 | 松本清司 |
| 西川秋佳*（座長代理） | 永田 清 | 山手丈至** |
| 三枝順三（座長代理**） | 長野嘉介 | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀 | 本間正充 | |
| ・評価第一部会 | | |
| 上路雅子（座長） | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏 | 堀本政夫 | 若栗 忍 |
| ・評価第二部会 | | |
| 吉田 緑（座長） | 桑形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司（座長代理） | 腰岡政二 | 細川正清 |
| 泉 啓介 | 根岸友恵 | 本間正充 |
| ・評価第三部会 | | |
| 三枝順三（座長） | 小野 敦 | 永田 清 |
| 納屋聖人（座長代理） | 佐々木有 | 八田稔久 |
| 浅野 哲 | 田村廣人 | 増村健一 |
| ・評価第四部会 | | |
| 西川秋佳*（座長） | 川口博明 | 根本信雄 |
| 長野嘉介（座長代理*； 座長**） | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 山手丈至（座長代理**） | 玉井郁巳 | 與語靖洋 |
| 井上 薫** | | *：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から |

(2014年4月1日から)

| | | |
|------------|-------|------|
| ・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 | 本間正充 |
| 松本清司（座長代理） | 佐藤 洋 | 根岸友恵 |
| 小澤正吾 | 杉原数美 | 山本雅子 |
| 川口博明 | 細川正清 | 吉田 充 |
| 桑形麻樹子 | | |

・評価第三部会

三枝順三（座長）

納屋聖人（座長代理）

太田敏博

小野 敦

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）

長野嘉介（座長代理）

井上 薫

加藤美紀

佐々木有

代田真理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本多一郎

山手丈至

森田 健

與語靖洋

要 約

キノリンカルボン酸型の除草剤「キンクロラック」(CAS No. 84087-01-4)について、農薬抄録及び各種資料(米国及び豪州)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(なたね)、作物等残留、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(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、キンクロラック投与による影響は、主に体重(増加抑制)等に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック及び代謝物 C、畜産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック(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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の34.9 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0.34 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、キンクロラックの単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた150 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)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：キンクロラック

英名：quinclorac (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3,7-ジクロロキノリン-8-カルボン酸

英名：3,7-dichloroquinoline-8-carboxylic acid

CAS (No. 84087-01-4)

和名：3,7-ジクロロ-8-キノリン カルボン酸

英名：3,7-dichloro-8-quinoline carboxylic acid

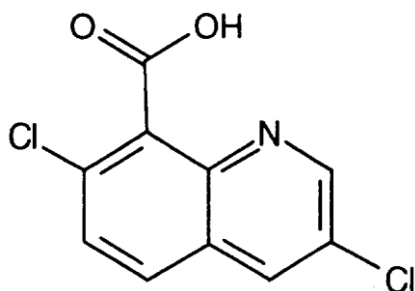
4. 分子式

$C_{10}H_5Cl_2NO_2$

5. 分子量

242.06

6. 構造式



7. 開発の経緯

キンクロラックは、BASF 社により開発されたキノリンカルボン酸型の除草剤であり、シアン化物の蓄積等による細胞壁の生合成阻害により除草効果を示すと考えられている。

米国、カナダ等において登録されている。国内では農薬登録が失効しており、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。今回、インポート

トレランス設定（なたね等）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2013年）、米国資料（1990年、1992年、1998年及び1999年）及び豪州資料（2005年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～44、47～51）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、キンクロラックのキノリン環の2、3及び4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[qui-2,3,4-¹⁴C]キンクロラック」という。）、キンクロラックのキノリン環の3位の炭素を標識したもの（以下「[qui-3-¹⁴C]キンクロラック」という。）、代謝物Cのキノリン環の3位の炭素を標識したもの（以下「[qui-3-¹⁴C]ME」という。）及び分解物Tを¹⁴Cで標識（標識位置不明）したもの（以下「¹⁴C-T」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）からキンクロラックに換算した値（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) ラット

SDラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表1に示されている。（参照3）

表1 動物体内運命試験（ラット）における試験構成

| 試験群 | 投与方法 | 用量 (mg/kg 体重) | 一群当たりの 動物数 | 検討項目 |
|-----|----------------------|----------------------|---------------|---------------------|
| A | 単回経口投与 | 15、100、600、 1,200 | 雌雄 各5匹 | 血漿中濃度推移 |
| B | 反復経口投与（7日間） | 15、600 | 雌雄 各5匹 | 血漿中濃度推移 |
| C | 単回経口投与 | 15、600 | 雌雄 各5匹 | 体内分布・代謝・ 尿及び糞中排泄 |
| | 反復経口投与 ¹⁾ | 15 | | |
| D | 反復経口投与（7日間） | 15 | 雌雄 各1匹 | 体内分布・代謝 |
| E | 単回経口投与 | 15、600 | 雌雄 各3匹 | 代謝・胆汁中排泄 |
| F | 単回経口投与 | 15 | 雄 各1匹 | オートラジオ グラフィー |
| | 反復経口投与（7日間） | | | |
| G | 単回経口投与 | 15、100、600 | 雌雄 各1匹 | 代謝 |
| H | 反復経口投与（7日間） | 15、600 | 雌雄 各1匹 | 代謝 |

| | | | | |
|---|-------------|--|-------------|---------|
| I | 混餌投与 (1 日間) | 雄：601 ²⁾ 雌：467 ²⁾ | 雌雄 各 9 匹 | 血中濃度推移 |
| J | 混餌投与 (7 日間) | 雄：1,050 ²⁾ 雌：800 ²⁾ | 雌雄 各 1 匹 | 体内分布・代謝 |

¹⁾ 14 日間非標識体投与+標識体単回投与。以下 [1. (1)] において「15 日間経口投与」という。

²⁾ 投与期間中の平均値。

① 吸収

a. 血漿中濃度推移

試験群 A、B 及び I において、血漿中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

試験群 A (単回経口投与) における血漿中濃度は、15 及び 100 mg/kg 体重投与群では雌雄ともに投与 0.5 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 2.9~4.1 時間であった。600 mg/kg 体重投与群では雄は投与 0.5 時間後、雌は投与 3 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 12.3~13.0 時間であった。1,200 mg/kg 体重投与群では雌雄ともに投与 31 時間後に C_{max} に達し、雄ではその後漸減し、雌では 48 時間後まで比較的高い濃度で推移した後漸減した。

試験群 B (7 日間反復経口投与) における血漿中濃度は、15 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.25~0.5 時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は 3.7~4.0 時間であった。600 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.5~1 時間後に C_{max} に達した。

試験群 I (混餌投与) における血漿中濃度は、雄は投与開始 18 時間後、雌は投与開始 12 時間後に C_{max} に達し、投与終了 18 時間後には血漿中濃度は雄で 3 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 2 $\mu\text{g/mL}$ となり、消失は速やかであった。血漿中濃度はいずれも雌より雄で高かった。(参照 2、3)

表 2 各試験群における薬物動態学的パラメータ

| 試験群 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | T_{max} (hr) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | $T_{1/2}$ (hr) | AUC (hr · $\mu\text{g/mL}$) |
|-------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| A (単回経口投与) | 15 | 雄 | 0.5 | 33.1 | 2.9 | 141 |
| | | 雌 | 0.5 | 33.4 | 3.2 | 99.1 |
| | 100 | 雄 | 0.5 | 181 | 3.6 | 803 |
| | | 雌 | 0.5 | 168 | 4.1 | 1,000 |
| | 600 | 雄 | 0.5 | 235 | 12.3 | 4,960 |
| | | 雌 | 3 | 260 | 13.0 | 5,110 |
| 1,200 | 雄 | 31 | 515 | — | 21,300 | |
| | 雌 | 31 | 367 | — | 18,600 | |
| B (7 日間反復経口投与) | 15 | 雄 | 0.5 | 33.5 | 4.0 | 297 |
| | | 雌 | 0.25 | 41.0 | 3.7 | 163 |
| | 600 | 雄 | 1 | 297 | — | 12,400 |
| | | 雌 ¹⁾ | 0.5 | 239 | — | 13,600 |

| | | | | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------|----|-----|--|--|
| I (1 日間混餌投与) | 601 ²⁾ | 雄 ³⁾ | 18 | 207 | | |
| | 467 ²⁾ | 雌 ³⁾ | 12 | 144 | | |

—：個体間の変動が大きく主要な消失相のデータ数が少なかったため、数値が得られなかった。

/：該当なし

¹⁾ 5 日間投与後に全 5 匹中 1 匹死亡したため、4 匹の平均値。

²⁾ 投与期間（24 時間）中の平均値。

³⁾ 雌雄各 9 匹中 3 匹の動物から得られた測定値の平均値。

b. 吸収率

試験群 E の胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 48 時間における尿及び胆汁中排泄率、肝臓、カーカス¹及びケージ洗浄液中残留放射能の合計から、キंकロラックの体内吸収率は低用量では少なくとも雄で 90.0%、雌で 95.9%、高用量では少なくとも雄で 95.0%、雌で 82.9%と算出された。（参照 2、3）

② 分布

a. 体内分布

試験群 C、D 及び J において、体内分布試験が実施された。

試験群 C（単回経口投与）において、投与 120 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、600 mg/kg 体重の雌の血漿において 0.5 µg/g 認められた以外は検出限界未満であった。15 日間反復経口投与群では、低用量の雌の腎臓において 0.06 µg/g 認められた以外は検出限界未満であった。

試験群 D 及び J における主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

試験群 D 及び J において臓器及び組織中の残留放射能濃度は、最終投与 0.5 時間後に最高値を示し、その後経時的に漸減した。試験群 D において甲状腺、骨髄及び副腎では消失が緩慢であった。

試験群 J では、投与 0.5 時間後では血漿及び腎臓中濃度が最も高かった。投与 72 時間後では腎臓、脾臓、子宮及び全血でのみ残留放射能が認められたが、残留放射能濃度は僅かであり、放射能蓄積は考えられなかった。（参照 2、3）

¹ 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。）。

表3 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

| 試験群 | 投与量 (mg/kg 体重) | 性別 | 投与 0.5 時間後 | 投与 72 時間後 |
|----------------------|-------------------|----|---|---|
| D (7日間反復 経口投与) | 15 | 雄 | 血漿(35.4)、腎臓(24.2)、 全血(17.3)、甲状腺 (6.93)、肺(6.46)、心臓 (6.37)、肝臓(6.32)、脾臓 (4.81)、副腎(4.33)、骨髓 (3.36) | 甲状腺(0.25)、副腎 (0.20)、血漿(0.12)、骨髓 (0.12)、脾臓(0.07)、全血 (0.06)、腎臓(0.06)、肝臓 (0.03)、肺(0.03)、筋肉 (0.02) |
| | | 雌 | 血漿(62.4)、腎臓(42.2)、 全血(23.1)、肺(12.7)、 卵巣(12.5)、子宮(12.4)、 心臓(12.1)、甲状腺 (11.2)、肝臓(9.12)、骨髓 (6.79) | 骨髓(0.47)、甲状腺 (0.38)、血漿(0.20)、副腎 (0.19)、腎臓(0.16)、卵巣 (0.16)、肺(0.10)、全血 (0.10)、脾臓(0.09)、子宮 (0.07)、心臓(0.05)、肝臓 (0.04) |
| J (7日間 混餌投与) | 1,050 | 雄 | 血漿(246)、腎臓(229)、 全血(122)、肝臓(66.0)、 甲状腺(63.7)、肺(60.8)、 心臓(48.1)、脾臓(45.8)、 骨髓(37.1)、副腎(34.0) | 脾臓(3.1)、血漿(2.5)、 腎臓(1.5)、全血(1.5) |
| | 800 | 雌 | 腎臓(164)、血漿(132)、 全血(66.5)、骨髓(37.2)、 甲状腺(34.9)、子宮 (30.1)、卵巣(29.4)、肺 (27.7)、脾臓(27.3)、心臓 (23.7) | 脾臓(2.8)、血漿(2.8)、 腎臓(2.7)、全血(1.6) |

注) 血漿の単位は µg/mL

b. オートラジオグラフィー

試験群 F において、7 日間反復経口投与 0.5、6、24、72 及び 120 時間後及び単回経口投与 24 時間後に全身オートラジオグラフィーが実施された。

7 日間反復投与群では、0.5 時間後に最大の放射能分布が認められ、放射能濃度は腎臓及び膀胱で高かった。放射能濃度はその後漸減し、120 時間後にはごく僅かな放射能が消化管及び被毛に認められる程度であり、組織中への放射能の蓄積はないものと考えられた。

単回経口投与群では、24 時間後に比較的高濃度の放射能が前胃の扁平上皮に認められた。(参照 2、3)

③ 代謝物同定・定量

試験群 C における投与後 24 時間の尿、試験群 E の 600 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の胆汁、試験群 D 及び J における最終投与 0.5 時間後の肝臓及び腎臓、試験群 G 及び H における投与 0.5 時間後の血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4、肝臓、腎臓及び血漿中の主要代謝物は表 5 に示されている。

全ての試料（尿、胆汁、肝臓、腎臓及び血漿）から未変化のキンクロラック及び代謝物 B が検出された。未変化のキンクロラックは胆汁では微量であったが、他の試料では主要な成分であった。胆汁中の主要成分は代謝物 B であった。このほか、肝臓から 1 種類の未同定物質が 14.9~23.0%TRR 検出されたが同定に至らなかった。

キンクロラックのラットにおける推定代謝経路は、グルクロン酸抱合化（B の生成）であると考えられた。（参照 2、3）

表 4 投与後 24 時間における尿及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

| 試験群 | 投与量 (mg/kg 体重) | 試料 | 性別 | 主要代謝物 | |
|------------------|-------------------|----|----|---------|-------|
| | | | | キンクロラック | 代謝物 B |
| C (単回経口) | 15 | 尿 | 雄 | 84.8 | 2.1 |
| | | | 雌 | 77.2 | 3.6 |
| | 600 | | 雄 | 76.0 | 2.9 |
| | | | 雌 | 71.1 | 2.1 |
| C (15 日間反復経口) | 15 | 尿 | 雄 | 83.8 | 5.2 |
| | | | 雌 | 79.4 | 3.2 |
| E (単回経口) | 600 | 胆汁 | 雄 | 0.8 | 14.5 |
| | | | 雌 | 1.6 | 12.9 |

表 5 投与 0.5 時間後における肝臓、腎臓及び血漿中の主要代謝物 (%TRR)

| 試験群 | 投与量 (mg/kg 体重) | 試料 | 性別 | 主要代謝物 | |
|-----------------|---------------------|----|----|---------|-------------------|
| | | | | キンクロラック | 代謝物 B |
| D (7 日間反復経口) | 15 | 肝臓 | 雄 | 84.7 | 2.0 ²⁾ |
| | | | 雌 | 77.5 | 5.9 ²⁾ |
| | | 腎臓 | 雄 | 88.3 | 2.0 ²⁾ |
| | | | 雌 | 82.7 | 2.9 |
| J (7 日間混餌) | 1,050 ¹⁾ | 肝臓 | 雄 | 69.1 | 3.3 ²⁾ |
| | 800 ¹⁾ | | 雌 | 75.5 | 3.9 ²⁾ |
| | 1,050 ¹⁾ | 腎臓 | 雄 | 91.8 | 2.2 |
| | 800 ¹⁾ | | 雌 | | |
| G (単回経口) | 15 | 血漿 | 雄 | 89.1 | 1.0 |
| | | | 雌 | 92.8 | 1.4 |
| | 100 | | 雄 | 66.2 | 0.7 |
| | | | 雌 | 95.0 | 1.2 |
| | 600 | | 雄 | 97.0 | 0.5 ²⁾ |
| | | | 雌 | 88.5 | 1.3 ²⁾ |

| | | | | | |
|----------------|-----|----|---|------|-----|
| H (7日間反復経口) | 15 | 血漿 | 雄 | 95.9 | 2.2 |
| | | | 雌 | 97.6 | 0.7 |
| | 600 | | 雄 | 91.9 | 1.4 |
| | | | 雌 | 96.2 | 1.2 |

1) : 投与期間中の平均値。

2) : 未同定代謝物含む。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

試験群 C において、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与量の大部分は投与後 24 時間以内に主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で 78.8~94.5%TAR が尿及び糞中に排泄された。(参照 2、3)

表 6 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与後時間(hr) | | 24 | | 120 | |
|----------------------|----------------|------|------|-------|-------|
| 投与量 (mg/kg 体重) | 試料 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 15 (単回経口) | 尿 | 90.7 | 87.8 | 93.5 | 93.0 |
| | 糞 | 1.10 | 0.94 | 1.34 | 1.21 |
| | ケージ洗浄液 | / | / | 0.2 | 0.6 |
| | 消化管 (内容物含む) | | | <0.03 | <0.03 |
| | 肝臓 | | | <0.01 | <0.01 |
| | カーカス | | | <0.20 | 0.34 |
| 600 (単回経口) | 尿 | 84.6 | 78.4 | 95.9 | 97.4 |
| | 糞 | 2.68 | 0.40 | 3.70 | 1.15 |
| | ケージ洗浄液 | / | / | 0.4 | 0.9 |
| | 消化管 (内容物含む) | | | 0.01 | 0.01 |
| | 肝臓 | | | <0.01 | <0.01 |
| | カーカス | | | <0.10 | 0.43 |
| 15 (15日間 反復経口) | 尿 | 92.5 | 89.3 | 94.7 | 91.3 |
| | 糞 | 1.95 | 0.46 | 2.41 | 0.69 |
| | ケージ洗浄液 | / | / | 0.5 | 0.1 |
| | 消化管 (内容物含む) | | | 0.05 | 0.12 |
| | 肝臓 | | | <0.01 | <0.01 |
| | カーカス | | | 0.24 | 0.45 |

/ : 該当なし

b. 胆汁中排泄

試験群 E において、胆汁中排泄試験が実施された。

投与量の大部分は投与後 24 時間以内に主に尿中に排泄された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

胆汁中には 15 mg/kg 体重投与群の雄で 2.92%TAR 及び雌で 1.09%TAR、600 mg/kg 体重投与群の雄で 14.5%TAR 及び雌で 11.5%TAR の排泄が認められた。

600 mg/kg 体重投与群の雄の排泄量は投与後 18～21 時間で最大となり、大部分が 24 時間以内に排泄された一方、雌の排泄量は投与後 27～30 時間で最大となり、大部分が 36 時間以内に排泄された。（参照 2、3）

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与方法 | 単回経口 | | | |
|---------------|------|-------|-------|------|
| | 15 | | 600 | |
| 投与量(mg/kg 体重) | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 2.92 | 1.09 | 14.5 | 11.5 |
| 尿 | 84.5 | 93.4 | 79.0 | 62.3 |
| ケージ洗浄液 | 1.0 | 0.4 | 0.6 | 1.1 |
| 糞 | 2.8 | 4.3 | 1.7 | 2.2 |
| 消化管 (内容物含む) | 0.07 | 0.18 | 0.03 | 11.6 |
| 肝臓 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.4 |
| カーカス | 1.6 | 1.0 | 0.9 | 7.6 |

(2) ヤギ

泌乳ヤギ（雑種、雌 1 頭）に、[qui-2,3,4-¹⁴C]キンクロラックを 1,600 mg/頭/日で 1 日 1 回 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

乳汁並びに最終投与 6 時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物は表 8 に示されている。

全血中放射能濃度は血漿より常に低かったが、濃度推移は類似していた。

最終投与 6 時間後の臓器及び組織中の残留放射能は腎臓で最も高く 10.3 µg/g (0.02%TAR) であり、乳汁中では 0.025～0.088 µg/mL であり、乳汁中への移行性は低かった。

肝臓、腎臓及び乳汁中の主要成分は未変化のキンクロラックであり、代謝物として代謝物 B がそれぞれ 1.8、4.7 及び 4.0%TRR 認められた。

最終投与後 6 時間で尿及び糞中に 62.7%TAR 及び 3.7%TAR が排泄された。尿中の主要成分は未変化のキンクロラックで 95.4%TRR 認められた。ほかに代謝物 B が 1.2%TRR 認められた。

キンクロラックのヤギにおける推定代謝経路は、グルクロン酸抱合化 (B の

生成) であると考えられた。(参照 2、4、46、47)

表 8 乳汁並びに最終投与 6 時間後の臓器及び組織中の残留放射能並びに代謝物

| 試料 | 残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$) | キンクロラック (%TRR) | 代謝物 B (%TRR) |
|------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| 肝臓 | 2.13(0.02 ²⁾) | 81.3 | 1.8 ³⁾ |
| 腎臓 | 10.3(0.02 ²⁾) | 86.5 | 4.7 |
| 脚筋肉 | 0.19 | / | / |
| 腰部筋肉 | 0.16 | | |
| 大網脂肪 | 0.14 | | |
| 皮下脂肪 | 0.78 | | |
| 胆汁 | 4.70 ¹⁾ | | |
| 血漿 | 2.09 ¹⁾ | | |
| 全血 | 1.44 | | |
| 乳汁 ⁴⁾ | 0.025~0.088 ¹⁾ | | |

¹⁾ $\mu\text{g/mL}$

²⁾ 累積投与量の%TAR

³⁾ 未同定物質を含む

⁴⁾ 午前(投与直前)及び午後に採取

⁵⁾ 投与 2 日目午後の採取試料における結果

/: 該当なし

(3) ニワトリ

ワーレン産卵鶏(投与群: 雌 7 羽、対照群: 雌 5 羽)に、[qui-2,3,4-¹⁴C]キンクロラックを 80 mg/羽/日の用量で 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物は表 9 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は腎臓で最も高く 19.9 $\mu\text{g/g}$ であり、血漿に 3.79 $\mu\text{g/mL}$ 及び肝臓に 3.74 $\mu\text{g/g}$ 認められ、筋肉中の残留放射能濃度は低かった。卵中には 0.24~0.63 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

臓器及び組織中の主要成分は未変化のキンクロラックで 86.7~91.5%TRR 認められ、ほかに排泄物中に代謝物 B が 2.28%TRR 認められた。

最終投与後 6 時間に 92.6%TAR が排泄物中に排泄された。

キンクロラックのニワトリにおける推定代謝経路は、グルクロン酸抱合化(Bの生成)であると考えられた。(参照 2、5、46、47)

表 9 最終投与 6 時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物

| 試料 | 残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$) | キンクロラック (%TRR) | 代謝物 B (%TRR) |
|------------|--------------------------------|-----------------------|--------------------|
| 肝臓 | 3.74 | 91.5 ¹⁾ | |
| 腎臓 | 19.9 | | |
| 胸筋 | 1.32 | 86.7 ¹⁾ | |
| 大腿筋 | 1.14 | | |
| 皮膚(皮下脂肪含む) | 2.05 | 86.9 ¹⁾ | |
| 血漿 | 3.79 ^c | | |
| 全血 | 2.73 | | |
| 卵 | 0.24 ^a | 80.7 ^{2), b} | |
| 排泄物 | | 87.4 ¹⁾ | 2.28 ¹⁾ |

／：該当なし¹⁾：2例の平均値を示す。²⁾：3個の平均値を示す。

a：5日間反復投与後に採卵された卵中の残留放射能濃度を示す。

b：投与 2、3 及び 4 日後の卵中のキンクロラックの放射能濃度の平均値を示す。

c： $\mu\text{g/mL}$

(4) ラット (代謝物 C) ①

Wistar ラット (雌 3 匹) に [qui-3-¹⁴C]ME を 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験及び排泄試験が実施された。

投与後 24 時間までに尿中に 65.8%TAR、糞中に 23.7%TAR 排泄され、放射能は主に尿中に排泄された。

尿中の主要成分はキンクロラックで 23.9%TAR であり、ほかに代謝物 B が認められた。

糞中にはキンクロラックが 1.3%TAR 認められ、代謝物 C が 0.5%TAR 認められた。

ラットにおける代謝物 C の推定代謝経路は、脱メチル化 (キンクロラックの生成) 及びグルクロン酸抱合化 (B の生成) であると考えられた。(参照 2、6)

(5) ラット (代謝物 C) ②

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄各 5~6 匹) に [qui-3-¹⁴C]ME を 15 又は 600 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄及び代謝物同定・定量試験が実施された。

代謝物同定・定量試験における各試料中の主要代謝物は表 10、投与後 72 時間の各試料中の排泄率は表 11 に示されている。

尿、糞及び胆汁中にキンクロラックが認められ、糞から代謝物 C が同定された。600 mg/kg 体重投与群の投与後 48 時間の胆汁で代謝物 D が同定された。ほかに 3~4 種類の代謝物の混合物が認められた。

15 mg/kg 体重投与群では大部分が投与後 24 時間以内に尿及び胆汁中に排泄され、600 mg/kg 体重投与群では大部分が投与後 54 時間以内に胆汁中、投与後 72 時間以内に尿中に排泄された。

胆汁中排泄試験で得られた投与後 72 時間における尿、胆汁、ケージ洗液及びカーカス中残留放射能の合計から、代謝物 C の体内吸収率は 15 mg/kg 体重投与群では少なくとも 83.3%、600 mg/kg 体重投与群では少なくとも 83.5%と算出された。(参照 2、6～9)

表 10 各試料中の主要代謝物 (%TAR) ¹⁾

| 試料 | 投与量 (mg/kg 体重) | 最終投与後時間 (hr) | キンクロラック | 代謝物 |
|----|-------------------|-----------------|--------------|--------------|
| 尿 | 15 | 72 | 46.7 | — |
| | 600 | | 15.3 | — |
| 糞 | 15 | | 2.40 | C (0.45) |
| | 600 | | 0.21 | C (12.5) |
| 胆汁 | 15 | 72 | 1.35 | — |
| | 600 | | 1.69 | — |
| | 600 | 48 | 0.75～1.15 | D (2.65) |
| | | | | P/Q/R (3.04) |
| | | | G/O/M (10.0) | |
| | | | K/J/N (7.30) | |
| | | | E/L/I (2.70) | |

¹⁾ : 15 mg/kg 体重投与群全 5 匹のうち胆汁排泄量が少なかった 1 匹、600 mg/kg 体重投与群全 6 匹のうち総回収率が低かった 2 匹及び死亡動物 1 匹は評価から除外した。

— : 検出されなかった。

表 11 投与後 72 時間の各試料中の排泄率 (%TAR/ %TRR)

| 投与量(mg/kg 体重) | 15 | 600 |
|---------------|------|------|
| 最終投与後時間(hr) | 72 | |
| 尿 (ケージ洗浄液を含む) | 52.1 | 32.2 |
| 糞 | 4.08 | 13.1 |
| 胆汁 | 30.9 | 50.5 |
| 胃 | 0 | 0.64 |
| 胃内容物 | 0.01 | 6.37 |
| 腸 | 0 | 0.27 |
| 腸内容物 | 0.03 | 1.73 |
| カーカス | 0.31 | 0.79 |
| 合計 | 87.4 | 106 |

2. 植物体内運命試験

(1) なたね

播種 30 日後のなたね（品種：Horizon）に[qui-3-¹⁴C]キンクロラックを 181 g ai/ha の用量で全面散布処理し、処理前（0 日）、処理 1 及び 29 日後の茎及び葉、処理 60 日後の種子及びわらを採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度は表 12 に示されている。

種子において、未変化のキンクロラック及び代謝物 C がいずれも 37.1%TRR（0.176 mg/kg）、わらにおいて、未変化のキンクロラック及び代謝物 C が 33.9%TRR（0.220 mg/kg）及び 8.0%TRR（0.052 mg/kg）認められた。（参照 2、10）

表 12 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

| 試料 | 試料採取時期 | 総残留放射能濃度 (mg/kg) | キンクロラック | | 代謝物 C | |
|------|----------|---------------------|---------|------|-------|------|
| | | | mg/kg | %TRR | mg/kg | %TRR |
| 茎及び葉 | 散布直前 | 0.001* | / | / | / | / |
| | 散布 1 日後 | 9.95 | | | | |
| | 散布 29 日後 | 0.676 | | | | |
| 種子 | 散布 60 日後 | 0.469 | 0.176 | 37.1 | 0.176 | 37.1 |
| わら | 散布 60 日後 | 0.645 | 0.220 | 33.9 | 0.052 | 8.0 |

/: 該当なし

*: 定量限界値

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

2 種類のシルト質壤土（貯蔵土壌）に[qui-2,3,4-¹⁴C]キンクロラックを 0.5 mg/kg となるように添加し、暗所条件下、23℃で最長 12 か月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。

処理 365 日後における主要成分は未変化のキンクロラックであり、2 種の土壌でそれぞれ 84 及び 98%TRR であった。分解物として微量の分解物 T が認められた。揮発成分として ¹⁴CO₂ が 365 日後に 0.08%TAR 認められた。キンクロラックの好氣的土壌における推定半減期は 1,140～9,130 日と考えられた。

貯蔵土壌に試験の 4 日前に採取された土壌を混合した土壌を用いて、同条件で最長 138 日間インキュベートした好氣的土壌中運命試験が追加実施された。

138 日後において、未変化のキンクロラックは 42.4%TAR であり、¹⁴CO₂ が 9.7%TAR 認められた。キンクロラックの好氣的土壌中の推定半減期は 131 日であるとと考えられた。（参照 49）

(2) 好氣的土壌中運命試験②

壤質砂土及び埴土を用いて好氣的土壌中運命試験が実施された（試験の詳細

不明)。

壤質砂土及び埴土において未変化のキंकロラックはそれぞれ最大 58.1%TRR (3.14 mg/kg) 及び 31.0%TRR (1.67 mg/kg) 認められた。分解物として、分解物 U が最大 14.9%TRR (0.80 mg/kg) 及び分解物 C が最大 7.8%TRR (0.42 mg/kg) 認められた。揮発成分として $^{14}\text{CO}_2$ が最大 7.1%TRR (0.38 mg/kg) 認められた。

壤質砂土及び埴土のキंकロラックの推定半減期は 391 及び 168 日であった。(参照 49)

(3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①

シルト質埴壤土又はシルト質埴土に[qui-2,3,4- ^{14}C]キंकロラックを 0.5 又は 5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、嫌氣的湛水条件、23°Cで最長 365 日間インキュベートし、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

全ての試料において、抽出放射能の 100%TRR が未変化のキंकロラックであった。キंकロラックの嫌氣的湛水土壤中の推定半減期は 1 年以上と考えられた。(参照 49)

(4) 嫌氣的湛水土壤中運命試験②

2 種類の土壌 (米国) に ^{14}C -キंकロラック (標識位置不明) を 1.5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、嫌氣的湛水条件、25°Cで最長 180 日間インキュベートし、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理 180 日後において、未変化のキंकロラックは 90%TAR 認められた。微量の 8 種類の分解物が合計で 7%TAR 認められたが、同定されなかった。

キंकロラックの嫌氣的湛水土壤中の推定半減期は 1,690 及び 2,260 日であると考えられた。(参照 49)

(5) 好氣的湛水土壤中運命試験①

シルト質埴壤土又はシルト質埴土に[qui-2,3,4- ^{14}C]キंकロラックを 0.5 又は 5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、通気による好氣的湛水条件、23°Cで最長 360 日間インキュベートし、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

360 日後において、74.5~79.7%TAR が抽出され、その大部分は未変化のキंकロラックであった。

5 mg/kg 処理区において、シルト質埴壤土では、湛水条件でキंकロラックの分解はほとんど認められず、 $^{14}\text{CO}_2$ が 5.4~8.8%TAR 認められた。一方、シルト質埴土では、湛水条件でキंकロラックの推定半減期は 4.7 か月で、分解物として T が処理 6 か月後に 55.7%TAR、処理 12 か月後に 30.8%TAR 認められた。そのほかに、3 種類の未同定分解物が 5.0~7.6%TAR 認められた。また、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生は認められなかった。

0.5 mg/kg 処理区において、湛水シルト質埴壤土及びシルト質埴土の推定半減期は1年以上であった。(参照 49)

(6) 好氣的湛水土壤中運命試験②

2 種類の土壌(米国)に ^{14}C -キंकロラック(標識位置不明)を 1.5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、好氣的に 25°C で最長 30 日間インキュベートし、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理 30 日後において、主要成分は未変化のキंकロラックで 93% TAR 以上であった。キंकロラックの好氣的湛水土壤の推定半減期は 2 種の土壌でそれぞれ 393 日及び 1,230 日であった。(参照 49)

(7) 土壤吸脱着試験

5 種類の海外土壌(砂土、砂壤土、壤土、埴壤土及びシルト質埴土)に ^{14}C -キंकロラック(標識位置不明)を添加し、土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.05 未満(砂土)～0.597(埴壤土)であり、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_{oc} は 13(砂土)～54(埴壤土)であった。Freundlich の脱着係数 K^{des} は 0.7～0.90 であった。(参照 49)

(8) 土壤吸脱着試験(分解物 T)

5 種類の海外土壌(砂土、砂壤土、壤土、埴壤土及びシルト質埴土)に ^{14}C -T(標識位置不明)を添加し、土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 1.56(砂土)～30.2(シルト質埴土)であり、有機炭素含有率で補正した吸着係数 K_{oc} は 860～2,080 であった。Freundlich の脱着係数 K^{des} は 0.064～0.54 であった。(参照 49)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各緩衝液に[qui-3- ^{14}C]キंकロラックを 50 mg/L となるように添加し、加水分解試験が実施された。737 時間後のいずれの緩衝液においても、主要成分は未変化のキंकロラックで 98% TAR 以上を占め、ほかに分解物は認められなかった。(参照 48)

(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液)

滅菌緩衝液(pH 7)に[qui-3- ^{14}C]キंकロラックを 54 mg/L となるように添加し、25°C で最長 697 時間キセノンランプを照射して水中光分解試験が実施された。照射 697 時間後において、主要成分は未変化のキंकロラックで 92% TRR を占め、未同定分解物が 1.6% TRR であった。(参照 48)

(3) 水中光分解試験（非滅菌自然水）

非滅菌河川水及び活性汚泥を含んだ水溶液に非標識のキンクロラックを添加し、水中光分解試験が実施された。

非滅菌河川水及び活性汚泥を含んだ水溶液におけるキンクロラックの推定半減期は、それぞれ 5 日及び 10 日であった。（参照 48）

5. 土壌残留試験

小麦、芝生及び湛水条件のほ場においてキンクロラックを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 49）

表 13 土壌残留試験結果

| 試験 | 濃度 | ほ場 | 推定半減期（日） |
|---------------|--------------------------|------------------|------------------|
| ほ場試験① | 2,800 g ai/ha | 小麦栽培ほ場の裸地(春季処理) | 10 |
| | | 小麦栽培ほ場の裸地(冬季処理) | 40 |
| ほ場試験② | 1,010 g ai/ha (2 回処理) | 芝生地① | 53 |
| | | 芝生地② | 60 |
| | | 芝生地③ | 71 |
| | | 裸地① | 58 |
| | | 裸地② | 59 |
| | | 裸地③ | 176 |
| ほ場試験 (湛水①) | 561 g ai/ha | 表面水 | 7.1~10 |
| | | 土壌 | 36、54 及び 70 |
| ほ場試験 (湛水②) | 561 g ai/ha | 土壌+表面水(土壌処理後湛水) | 60 |
| | | 土壌+表面水(湛水後処理) | 43 |
| | | 表面水 | 19 |
| | | 表面水 | 24 |
| ほ場試験 (湛水③) | 561 g ai/ha | 湛水ほ場(湛水後処理) | 19 |
| | | 湛水ほ場(処理後湛水) | 27 |
| | | 湛水ほ場(湛水後処理表面水) | 5 |
| | | 湛水ほ場(土壌処理後湛水表面水) | 12 |
| | | 湛水ほ場(土壌) | 50 (湛水条件によらず) |
| ほ場試験 (湛水④) | 561 g ai/ha | 湛水ほ場(湛水後処理) | 10 |
| | | 湛水ほ場(処理後湛水) | 39 |
| | | 湛水ほ場(湛水後処理表面水) | 5 |
| | | 湛水ほ場(土壌処理後湛水表面水) | 12 |
| | | 湛水ほ場(湛水後処理土壌) | 約 48 |
| | | 湛水ほ場(土壌処理後湛水土壌) | 約 114 |

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、なたね（種子及び子実）を用いたキンクロラック及び代謝物 C を分析対象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。

種子及び子実中のキンクロラック及び代謝物 C の最大残留値は、散布 60 日後の 0.86 mg/kg（種子）及び 0.24 mg/kg（子実）であった。（参照 2、11、12）

(2) 畜産物残留試験

① 乳牛における残留試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群雌 3 頭）に、キンクロラックを 0、1、10、50 及び 500 mg/kg 飼料（検体摂取量：0、20、200、1,000 及び 10,000 mg/頭/日相当量）で 28 日間カプセル経口投与し、乳汁、主要臓器及び組織を採取して、キンクロラックを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

キンクロラックの乳汁並びに主要臓器及び組織中残留量は表 14 に示されている。

キンクロラックは皮下脂肪、腹腔内脂肪、肝臓及び腎臓で認められ、最大残留量は、腎臓の 2.6 µg/g であった。（参照 2、13、46）

表 14 キンクロラックの乳汁並びに主要臓器及び組織中残留量 (µg/g) ¹⁾

| 投与量 (mg/kg) | 対照群 | 1 | 10 | 50 | 500 |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 動物数 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| 乳汁 ²⁾ | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) |
| 筋肉 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) |
| 皮下脂肪 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 1.14 (0.46) |
| 腹腔内脂肪 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.27 (0.24) |
| 肝臓 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.33 (0.27) |
| 腎臓 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.08 (0.07) | 0.19 (0.17) | 2.6 (1.8) |

¹⁾：最大値

²⁾：乳汁の単位はµg/mL

()：平均値

② ニワトリにおける残留試験

イサハイブリッド産卵鶏（一群雌 15 羽）に、キンクロラックを 0、1、10 及

び 100 mg/kg 飼料（検体摂取量：0、0.15、1.5 及び 15.0 mg/羽/日相当量）で 28 日間カプセル経口投与し、卵（全サンプル）、主要臓器及び組織を採取して、キंकロラックを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

キंकロラックの卵、主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表 15 に示されている。

キंकロラックは筋肉（light）、皮膚及び皮下脂肪、心臓、肝臓、腎臓並びに砂囊で認められ、最大残留量は、砂囊の 1.21 µg/g であった。（参照 2、14、46）

表 15 キंकロラックの卵、臓器及び組織中放射能濃度（µg/g）¹⁾

| 投与量 (mg/kg 飼料) | 対照(0) | 1 | 10 | 100 |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 動物数 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 卵（全サンプル） | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) |
| 筋肉（light） | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.068 (0.056) |
| 筋肉（dark） | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) |
| 皮膚及び皮下脂肪 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.760 (0.452) |
| 心臓 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.06 (0.05) |
| 肝臓 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.128 (0.077) |
| 腎臓 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.558 (0.416) |
| 砂囊 | <0.05 (<0.05) | <0.05 (<0.05) | 0.165 (0.088) | 1.21 (0.523) |

1)：最大値

()：平均値

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

キंकロラック（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 2、15～18）

表 16 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 | Wistar ラット 雌 6 匹 | / | | >2,000 全身状態の悪化、呼吸異常及び立毛 2,000 mg/kg 体重で死亡例 |
| 経皮 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 呼吸促迫、うずくまり姿勢、被毛汚れ、 赤色鼻汁及び体重増加抑制 死亡例なし |
| | | >5.5 | >5.5 | |

/: 該当なし

代謝物 C を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。
(参照 2、18)

表 17 急性毒性試験概要（代謝物 C）

| 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | 観察された症状 |
|------|---------------------|--------------------------------|------------------------|
| 経口 | Wistar ラット 雌 6 匹 | >2,000 | 立毛、呼吸異常及び糞量減少 死亡例なし |

（2）急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重）投与による急性神経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 18 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、19）

表 18 急性神経毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|----------------|------------------------|---|
| 1,500 mg/kg 体重 | ・ 体重増加抑制 ・ 立毛（投与当日） | ・ 歩行異常（投与当日） ・ 探索行動減少（投与当日） ・ 自発運動量減少（投与当日） |
| 500 mg/kg 体重以上 | ・ 自発運動量減少（投与当日） | 500 mg/kg 体重以下 |
| 150 mg/kg 体重 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

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・皮膚に対する刺激性試験が実施された。その結果、皮

膚において刺激性は認められず、眼粘膜において軽度の刺激性が認められた。

Dunkin Hartley 系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、感作性は陰性であった。(参照 2、20~22)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、4,000、及び 12,000 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 | | 1,000 ppm | 4,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 76.8 | 302 | 930 |
| | 雌 | 86.7 | 358 | 1,040 |

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm (雄 : 302 mg/kg 体重/日、雌 : 358 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、23、50)

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 |
|--------------|---|--|
| 12,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ 飲水量増加[#] ・ Ht 減少 ・ ALT 及び AST 増加 ・ 巣状慢性間質性腎炎[#] ・ 尿路上皮限局性過形成[#] | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§]及び摂餌量減少[§] ・ 飲水量増加[#] ・ Ht、Hb 及び MCH 減少 ・ Seg 及び Mon 増加 ・ Lym 減少 |
| 4,000 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、検体投与の影響と判断した。

[#] : 統計学的処理は実施されていない。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、4,000、8,000 及び 16,000 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）①の平均検体摂取量

| 投与群 | | 4,000 ppm | 8,000 ppm | 16,000 ppm |
|------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg/体重日) | 雄 | 1,000 | 2,200 | 4,560 |
| | 雌 | 1,470 | 2,740 | 5,950 |

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 以上投与群の雌及び 8,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 4,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm 未満 (1,470 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、24、50)

表 22 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 |
|--------------|---|---|
| 16,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ Eos 及び Mon 減少[#] ・ 腎絶対及び比重量減少 | |
| 8,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加[#] ・ BUN 増加 ・ 体重増加抑制 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 飲水量増加[#] |
| 4,000 ppm 以上 | 4,000 ppm 毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 |

[#] : 統計学的処理は実施されていない。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 500 ppm：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。

本試験は、90 日間亜急性毒性試験（マウス）① [10. (2)] において無毒性量が得られなかったことから追加実施された。

表 23 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 | | 500 ppm |
|-------------------------|---|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 85.4 |
| | 雌 | 130 |

本試験において、毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：85.4 mg/kg 体重/日、雌：130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、25、50)

マウスを用いた亜急性毒性試験①及び② [10. (2) 及び (3)] の総合評価として、無毒性量は雄で 4,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、3,000、9,000 及び 27,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 9,000 ppm | 27,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 30.6 | 95.4 | 278 | 912 |
| | 雌 | 35.7 | 108 | 315 | 906 |

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、27,000 ppm 投与群の雌雄で嘔吐、慢性間質性腎炎等が認められた。雌雄各 2 匹で実施された試験のため、無毒性量は設定できなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは本試験から把握可能と考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価資料とした。(参照 2、26、50)

表 25 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|---|
| 27,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制 ・精巣絶対及び比重量²減少 ・慢性間質性腎炎及び巣状尿管拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・慢性間質性腎炎及び巣状尿管拡張 |
| 9,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

注) 本試験ではいずれの検査項目においても統計学的解析は実施されていない。

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 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 26 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 | | 1,500 ppm | 5,000 ppm | 15,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 96 | 301 | 976 |
| | 雌 | 112 | 368 | 1,140 |

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

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が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：976 mg/kg 体重/日、雌：1,140 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、27）

（6）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 C：0、2,000、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 2,000 ppm | 4,000 ppm | 8,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 128 | 252 | 518 |
| | 雌 | 145 | 274 | 509 |

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、2,000 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ため、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：128 mg/kg 体重/日未満、雌：145 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 2、28）

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 C）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|---|---|
| 8,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 び慢性肝細胞肥大 GGT 増加 | <ul style="list-style-type: none"> TG 増加 体重増加抑制 |
| 4,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 | <ul style="list-style-type: none"> T.Chol 増加 小葉中間帯肝細胞肥大 |
| 2,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性／小葉中間帯肝細胞肥大 甲状腺比重量増加 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大／過形成 腎皮髄境界部尿細管上皮核集簇 | <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 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大／過形成 |

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（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 12,000 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）①の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,000 ppm | 4,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 34.9 | 139 | 492 |
| | 雌 | 35.0 | 141 | 472 |

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 12,000 ppm 以上投与群の雌で腎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 1,000 ppm (34.9 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (141 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、29、50)

表 30 1年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 12,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV 減少 ・ カルシウム減少 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV 減少 ・ カルシウム減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対[§]及び比重量増加 |
| 4,000 ppm 以上 | ・ 腎絶対 [§] 及び比重量増加 | 4,000 ppm 以下 |
| 1,000 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄 6 匹）を用いた混餌（原体：0、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 9 | 29 |
| | 雌 | 9 | 29 |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 ppm (29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、30、50)

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①及び② [11. (1) 及び (2)] の総合評価として、無毒性量は雄で 1,000 ppm (34.9 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (141 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、衛星群①（2 年と殺）：一群雌雄各 20 匹、衛星群②（1 年と殺）：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000、8,000 及び 12,000 ppm³：平均検体摂取量は表 32 参照）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。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,000 ppm | 4,000 ppm | 8,000 ppm | 12,000 ppm | |
|-------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|------------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 発がん性試験群 | 雄 | 47.3 | 190 | 383 | — |
| | | 雌 | 59.4 | 235 | 480 | — |
| | 衛星群① | 雄 | 47.6 | 193 | 380 | (586) |
| | | 雌 | 62.5 | 245 | 491 | (773) |
| | 衛星群② | 雄 | 54.6 | 217 | 427 | (653) |
| | | 雌 | 65.5 | 259 | 518 | (787) |

—：主群には 12,000 ppm 投与群は未設定。

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。

12,000 ppm 投与群の雌の衛星群①で体重増加抑制が認められたが、発がん性試験群では最高用量の 8,000 ppm においても検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：383 mg/kg 体重/日、雌：480 mg/kg 体重/日）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、31、50）

(4) 78 週間発がん性試験（マウス）①

B6C3F1 マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。なお、衛星群は投与開始後 6 か月でと殺された。

表 33 78 週間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

| 投与群 | | 1,000 ppm | 4,000 ppm | 8,000 ppm | |
|-------------------------|-----|-----------|-----------|-----------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 主群 | 雄 | 149 | 635 | 1,290 |
| | | 雌 | 186 | 761 | 1,620 |
| | 衛星群 | 雄 | 192 | 786 | 1,710 |
| | | 雌 | 258 | 950 | 1,920 |

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。

³ 衛星群のみの設定のため、本用量は参考とした。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：149 mg/kg 体重/日未満、雌：186 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、32、50）

（5）78 週間発がん性試験（マウス）②

B6C3F1 マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。なお、衛星群については投与開始後 6 か月でと殺された。

表 34 78 週間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

| 投与群 | | 250 ppm | |
|-------------------------|-----|---------|------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 主群 | 雄 | 36.8 |
| | | 雌 | 52.1 |
| | 衛星群 | 雄 | 47.1 |
| | | 雌 | 68.9 |

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、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったの
で、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：36.8 mg/kg 体重/日、雌：52.1 mg/kg
体重/日）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、
50）

マウスを用いた 78 週間発がん性試験①及び② [11. (4) 及び(5)] の総合評価と
して、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：36.8 mg/kg 体重/日、雌：52.1 mg/kg
体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

1 2. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000
及び 12,000 ppm、平均検体摂取量：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 | | 1,000 ppm | 4,000 ppm | 12,000 ppm | |
|-------------------------|-------------------|-----------|-----------|------------|-------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | P 世代 | 雄 | 87.3 | 343 | 1,030 |
| | | 雌 | 96.9 | 381 | 1,150 |
| | F ₁ 世代 | 雄 | 94.0 | 380 | 1,210 |
| | | 雌 | 105 | 420 | 1,330 |

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 F₁ 世代の雄で体重増加抑制が、P 及び F₁ 世代の雌で体重増加抑制、慢性間質性腎炎等が認められ、児動物では耳介開展、外耳道開口及び眼瞼開裂遅延等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 4,000 ppm (P 雄 : 343 mg/kg 体重/日、P 雌 : 381 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 380 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 420 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、50)

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 | 12,000 ppm | 12,000 ppm 以下 毒性所見なし | ・体重増加抑制及び摂餌量減少 [§] ・慢性間質性腎炎 [§] | ・体重増加抑制 | ・体重増加抑制及び摂餌量減少 [§] ・慢性間質性腎炎 [§] |
| | 4,000 ppm 以下 | | 毒性所見なし | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 12,000 ppm | ・体重増加抑制 ・耳介開展、外耳道開口及び眼瞼開裂遅延 | | ・体重増加抑制 ・外耳道開口及び眼瞼開裂遅延 | |
| | 4,000 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、検体投与の影響と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、24.4、146 及び 438 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%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。

本試験において、母動物では 438 mg/kg 体重/日投与群で死亡、体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 146 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 438 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 |
|----------------------|--|----------------------------|
| 438 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（3例）¹⁾ ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・飲水量増加 | 438 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし |
| 146 mg/kg 体重/日 以下 | 毒性所見なし | |

¹⁾ 死亡の3例中1例は切迫と殺。

（3）発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、70、200 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%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 38 に示されている。

本試験において、母動物では 600 mg/kg 体重/日以上投与群で流産等が、胎児では 600 mg/kg 体重/日投与群で腹当たりの生存胎児数減少等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 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）

表 38 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

| 投与群 | 母動物 | 胎児 |
|----------------------|--|---|
| 600 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（3例）¹⁾ ・流産（2例） ・一般状態悪化、無気力、下痢及び排糞減少又はなし[§] ・胎盤重量減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・胚死亡率増加[§] ・生存胎児数(腹当たり)減少[§] ・低体重 |
| 200 mg/kg 体重/日 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

¹⁾：死亡数の3例中1例は切迫と殺。

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

13. 遺伝毒性試験

キンクロラック（原体）について、*in vitro*では細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が、*in vivo*ではチャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝 UDS 試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の強い細胞毒性が認められた濃度で陽性であっ

たが、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験結果は全て陰性であったことから、キंकロラックに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。
(参照 2、37～43、50)

表 39 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) | 20~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | UDS 試験 | ラット初代培養肝細胞 | 101~1,520 µg/mL | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1 株) (<i>hprt</i> 遺伝子座) | 64~1000 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | ヒト末梢血リンパ球 | 250~1,000 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 500~2,000 µg/mL (+S9) (2 時間処理、22 時間回復) | -S9 で陽性* |
| <i>in vivo</i> | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター (骨髄細胞) | 2,000~8,000 mg/kg (単回経口) 投与 6、24 及び 48 時間後に標本作製 | 陰性 |
| | 小核試験 | NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16、24 又は 48 時間後に標本作製) | 陰性 |
| | UDS 試験 | Wistar ラット (肝臓) (一群雄 5 匹) | 100 及び 1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 4 及び 16 時間後に標本作製) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

* : -S9 の強い細胞毒性のみられる濃度で陽性。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「キンクロラック」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたキンクロラックのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 0.25～31 時間で C_{\max} に達し、 $T_{1/2}$ は 2.9～13.0 時間であった。経口投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量では少なくとも 90.0%、高用量では少なくとも 82.9%と算出された。臓器及び組織への放射能分布は速やかで、組織中残留放射能濃度は血漿及び腎臓で比較的高く、体内からの消失は比較的速やかであった。投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 24 時間で 78.8～94.5%TAR が排泄された。尿、肝臓、腎臓及び血漿では主要成分は未変化のキンクロラックであり、代謝物として B が認められた。胆汁中の主要成分は代謝物 B であった。

^{14}C で標識されたキンクロラックの畜産動物体内運命試験の結果、組織中残留放射能濃度は腎臓で比較的高かったが、筋肉中残留は低く、乳汁及び卵への移行は僅かであった。組織中の主要成分は未変化のキンクロラックであり、このほか少量の代謝物 B も認められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

^{14}C で標識されたキンクロラックの植物体内運命試験の結果、なたね種子中残留放射能の主要成分として未変化のキンクロラック及び代謝物 C (37.1%TRR) が認められた。ほかに、10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。

キンクロラック及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、キンクロラックの最大残留値はなたね（種子）の 0.86 mg/kg、代謝物 C の最大残留値はなたね（子実）の 0.24 mg/kg であった。

キンクロラックを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、泌乳牛においては腎臓に最大 2.6 $\mu\text{g/g}$ 、産卵鶏においては砂嚢に最大 1.21 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

各種毒性試験結果から、キンクロラック投与による影響は、主に体重（増加抑制）等に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 C が認められ、ラットには検出されなかった。代謝物 C の急性経口毒性はキンクロラックと同様であったが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において最小毒性量はキンクロラックより低値であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック及び代謝物 C、畜産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック（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 40 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 41 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた慢性毒性試験の 34.9 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 0.34 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、キンクロラック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無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 150 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、代謝物 C が農産物中の暴露評価対象物質に含まれたことから、個別の一日摂取許容量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) を設定する必要性について検討され、食品安全委員会は、

- ① 植物体内運命試験成績及び作物残留試験成績から、残留量は比較的低いと考えられること
- ② 90 日間亜急性毒性試験において最小毒性量で認められた所見は単回投与では生じる可能性がなく、仮に本試験における無毒性量を求めるとすれば、追加の安全係数としては 3 が適用されると考えられ、この場合親化合物の最小の無毒性量を下回ることはないと考えられたこと
- ③ 親化合物及び代謝物 C の急性経口毒性試験における LD₅₀ はいずれも 2,000 mg/kg 体重超とされており、急性経口毒性は弱いと考えられることから、その必要性はないものと判断した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.34 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) | 34.9 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

| | |
|---------------|--------------|
| ARfD | 1.5 mg/kg 体重 |
| (ARfD 設定根拠資料) | 急性神経毒性試験 |
| (動物種) | ラット |
| (投与方法) | 強制経口 |
| (無毒性量) | 150 mg/kg 体重 |
| (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 40 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⁾ | | |
|-------------------|---|--|---|---|-----------------------------------|
| | | | 豪州 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| ラット | 90 日間亜急性毒性試験 | 0、1,000、 4,000、12,000 ppm | 雄：302 雌：358 | 雄：302 雌：358 | 雄：302 雌：358 |
| | | 雄：0、76.8、 302、930 雌：0、86.7、 358、1,040 | 雌雄：体重増加抑制 雄：AST 増加、間質性腎炎 | 雌雄：体重増加抑制、Ht 減少等 | 雌雄：体重増加抑制、Ht 減少等 |
| | 90 日間亜急性神経毒性試験 | 0、1,500、 5,000、15,000 ppm | / | 雄：976 雌：1,140 | 雄：976 雌：1,140 |
| | | 雄：0、96、 301、976 雌：0、112、 368、1,140 | | 雄雌：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない) | 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない) |
| 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 | 0、1,000、 4,000、8,000 ppm | 雄：443 雌：528 | 雄：383 雌：480 | 雄：586 雌：491 | |
| | 雄：0、47.3、 190、383 雌：0、59.4、 235、480 | 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない) | 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない) | 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない) | |
| 2 世代繁殖試験 | 0、1,000、 4,000、12,000 ppm | 親動物、児動物 343 | 親動物、児動物 P 雄：343 P 雌：381 F ₁ 雄：380 F ₁ 雌：420 | 親動物、児動物 P 雄： 343 P 雌： 381 | |
| | P 雄：0、87.3、 343、1,030 P 雌：0、96.9、 381、1,150 F ₁ 雄：0、 94.0、380、 1,210 F ₁ 雌：0、105、 420、1,330 | 繁殖能 1,030 親動物：体重増加抑制、摂餌量低下等 児動物：生存率低下、体重増加抑制及び成長遅延等 | 繁殖能 P 雄：343 P 雌：381 F ₁ 雄：380 F ₁ 雌：420 親動物 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑 | F ₁ 雄： 380 F ₁ 雌： 420 繁殖能 P 雄： 1,030 P 雌： 1,150 | |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-----|------------------|--|---|---|--|
| | | | 豪州 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| | | | (繁殖能に対する影響は認められない) | 制、慢性間質性腎炎等 児動物：耳介開展、外耳道開口及び眼瞼開裂遅延等 (繁殖能に対する影響は認められない) | F ₁ 雄： 1,210 F ₁ 雌： 1,330 親動物 雌雄：体重減少 雌：体重増加抑制、慢性間質性腎炎等 児動物：体重減少及び体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない) |
| | 発生毒性試験 | 0、24.4、146、438 | 母動物：146 胎児：438 母動物：死亡率増加、摂餌量減少 (催奇形性は認められない) | 母動物：146 胎児：438 母動物：死亡、体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物： 146 胎児：438 母動物：死亡、瀕死(腺胃潰瘍)、体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (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、4,000、8,000、16,000 ppm 雄：0、1,000、2,200、4,560 雌：0、1,470、2,740、5,950 | 雄：－ 雌：－ 雌雄：体重増加抑制 雄：ALT増加等 | 雄：1,000 雌：－ 雌雄：体重増加抑制等 | 雄：－ 雌：－ 雌雄：体重増加抑制等 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|----------------------|----------------------|--|--|--|--------------------------------|
| | | | 豪州 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| | 90日間亜急性毒性試験② | 0、500 ppm | 雄：85 雌 135 | 雄：85.4 雌：130 | 雄：85.4 雌：130 |
| | | 雄：0、85.4 雌：0、130 | | 雌雄：毒性所見なし | 雌雄：毒性所見なし |
| | 90日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価 | | 雄：85 雌 135 | 雄：1,000 雌：130 | 雄：85.4 雌：130 |
| | 78週間発がん性試験① | 0、1,000、4,000、8,000 ppm | 雄：－ 雌：－ | 雄：－ 雌：－ | 雄：－ 雌：－ |
| | | 雄：0、149、635、1,290 雌：0、186、761、1,620 | 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない) | 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない) | 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない) |
| | 78週間発がん性試験② | 0、250 ppm | 41 | 雄：36.8 雌：52.1 | 雄：36.8 雌：52.1 |
| 雄：0、36.8 雌：0、52.1 | | (発がん性は認められない) | 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない) | 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない) | |
| 78日間発がん性試験①及び②の総合評価 | | 41 (発がん性は認められない) | 雄：36.8 雌：52.1 (発がん性は認められない) | 雄：36.8 雌：52.1 (発がん性は認められない) | |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、70、200、600 | 母動物：70 胎児：200 | 母動物：200 胎児：200 | 母動物：70 胎児：200 |
| | | 母動物：摂餌量低下及び体重増加抑制 胎児：成長抑制等 (催奇形性は認められない) | 母動物：流産等 胎児：腹当たりの生存胎児数減少等 (催奇形性は認められない) | 母動物：摂餌量減少等 胎児：生存胎児数減少等 (催奇形性は認められない) | |
| イヌ | 4週間亜急性毒性 | 0、1,000、3,000、9,000、 | 95 | | 雄：278 雌：315 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-----|--------------------|---|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| | | | 豪州 | 食品安全委員会 | 参考 (農薬抄録) |
| | 試験 | 27,000 ppm 雄：0、30.6、 95.4、278、912 雌：0、35.7、 108、315、906 | ALP 減少等 | | 雌雄：嘔吐、体重減少及び体重増加抑制等 雄：精巣絶対及び比重量減少 |
| | 1年間慢性毒性試験① | 0、1,000、 4,000、12,000 ppm 雄：0、34.9、 139、492 雌：0、35.0、 141、472 | 35 雌雄：腎重量増加、Cre 減少等 | 雄：34.9 雌：141 雌雄：腎絶対及び比重量増加等 | 雄：34.9 雌：35.0 雌雄：Cre、Ure、TP 減少 雄：腎絶対及び比重量増加等 |
| | | 1年間慢性毒性試験② | 0、300、1,000 ppm 雌雄：0、9、29 | / | 雌雄：29 雌雄：毒性所見なし |
| | 1年間慢性毒性試験①及び②の総合評価 | | / | 雄：34.9 雌：141 | / |
| | ADI | | NOEL：35 SF：100 ADI：0.35 | NOAEL：34.9 SF：100 ADI：0.34 | NOAEL：34.9 SF：100 ADI：0.349 |
| | ADI 設定根拠資料 | | イヌ 1年間慢性毒性試験① | イヌ 1年間慢性毒性試験 | イヌ 1年間慢性毒性試験① |

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 —：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。

表 41 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 | 急性神経毒性 試験 | 0、150、500、 1,500 | 雄：150 雌：500 雄：自発運動量減少 雌：歩行異常、自発運動量減少 |
| ウサギ | 発生毒性試験 | 0、70、200、600 | 母動物：200 母動物：流産 |
| ARfD | | | NOAEL：150 SF：100 ARfD：1.5 |
| ARfD 設定根拠資料 | | | ラット急性神経毒性試験 |

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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/分解物略称>

| 記号 | 名称 (略称) | 化学名 |
|----|------------------------------------|--|
| B | M1 | 1- <i>O</i> -[(3,7-dichloroquinolin-8-yl)carbonyl]- α -D-allopyranuronic acid |
| C | BH 514-ME SES218 Reg.No. 161555 | methyl 3,7-dichloro-8-quinoline carboxylate |
| D | SES16382 | (2 <i>S</i>)-2-amino-5-({(2 <i>R</i>)-3-{{6-({(2 <i>S</i>)-2-{{(4 <i>R</i>)-4-amino-4-carboxybutanoyl}amino}-3-[(carboxymethyl)amino]-3-oxopropyl}sulfanyl)-3-chloro-5-hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl}sulfanyl}-1-[(carboxymethyl)amino]-1-oxopropan-2-yl}amino)-5-oxopentanoic acid |
| E | SES16438 | 3,7-dichloro-8-(methoxycarbonyl)quinolinyl β -D-glucopyranosiduronic acid |
| F | SES16440 | <i>S</i> -[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]cysteine |
| G | SES16442 | <i>S</i> -[3,7-dichloro-8-(methoxycarbonyl)quinolinyl]cysteine |
| H | SES16444 | methyl 3-amino-9-chloro-2-oxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> [1,4]oxathiepi[2,3- γ]quinoline-6- carboxylate |
| I | SES16446 | (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-{{7-{{2-(acetylamino)-2-carboxyethyl}sulfanyl}-3-chloro-8-(methoxycarbonyl)quinolinyl}oxy}-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2 <i>H</i> pyran-2-carboxylic acid |
| J | SES16448 | <i>S</i> -{7-[(2-amino-2-carboxyethyl)sulfanyl]-3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-yl}cysteinylglycine |
| K | SES16450 | methyl L- γ -glutamyl- <i>S</i> -[3-chloro-(γ -glutamyl)oxy]-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]-L-cysteinylglycinate |
| L | SES16452 (E(SES16438)の異性体) | methyl carboxyglucuronylhydroxy-3,7-dichloro-8-quinoline carboxylate |
| M | SES16454 | 2,2'-{{[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinoline-7-diyl]bis[sulfanediy](2-amino-1-oxopropane-3,1-diyl)imino}}diacetic acid |
| N | SES16456 | methyl L- γ -glutamyl- <i>S</i> -[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]-L-cysteinylglycinate |

| 記号 | 名称 (略称) | 化学名 |
|----|-----------|--|
| O | SES16458 | <i>S</i> [3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]cysteinylglycine |
| P | SES16466 | L- γ -glutamyl- <i>S</i> [3-chloro-(β -D-glucopyranuronosyloxy)-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]-L-cysteinylglycine |
| Q | SES16468 | γ -glutamyl- <i>S</i> [3-chloro-(β -D-glucopyranuronosyloxy)-hydroxy-8-(methoxycarbonyl)-6-sulfanylquinolin-7-yl]cysteinamide |
| R | SES16470 | methyl 3-chloro-7-[(2,3-diamino-3-oxopropyl)sulfanyl]quinoline-8-carboxylate |
| S | | 2,2'-{hydrazine-1,2-diylbis[(3-{[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]sulfanyl}-1-oxopropane-2,1-diyl)imino]}diacetic acid |
| T | BH514-1 | 3-chloro-8-quinolinecarboxylic acid |
| U | 2-OH-514H | 2-hydroxyquinclorac |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| ai | 有効成分量 (active ingredient) |
| 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)] |
| 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 |
| 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 |
| Cre | クレアチニン |
| Eos | 好酸球数 |
| 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)] |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| 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 |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| Mon | 単球数 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| RBC | 赤血球数 |
| Seg | 分葉核好中球数 |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| 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 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| DUS | 不定期 DNA 合成 |
| Ure | 尿素 |

<別紙3：作物残留試験成績（海外）>

米国及びカナダ

| 作物名 (分析部位) | 試験 ほ場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | | | |
|---------------|-------------------|-------------------|----|-------------------|------------|-------|-------|------|------|
| | | | | | キンクロラック | 代謝物 C | 合計 | | |
| なたね (種子) | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 53 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 53 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 67 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 67 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 74 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 74 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.10 | 0.19 | 0.29 |
| | 1 | | | | | 60 | 0.09 | 0.17 | 0.26 |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.18 | 0.094 | 0.27 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.22 | 0.078 | 0.30 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | <0.05 | 0.12 | 0.17 | | |
| | 1 | | | 60 | <0.05 | 0.13 | 0.18 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.14 | 0.06 | 0.20 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.12 | <0.05 | 0.17 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.30 | 0.089 | 0.39 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.18 | 0.091 | 0.34 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | | | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.09 | 0.083 | 0.17 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.08 | 0.059 | 0.14 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.21 | 0.12 | 0.33 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.25 | 0.10 | 0.35 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.63 | 0.14 | 0.77 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.57 | 0.11 | 0.68 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.85 | 0.15 | 1.00 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.86 | 0.12 | 0.98 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.24 | 0.23 | 0.47 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.21 | 0.067 | 0.28 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.15 | <0.05 | 0.20 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.17 | <0.05 | 0.22 | | |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | <0.05 | 0.099 | 0.15 | | |
| | 1 | | | 60 | 0.05 | 0.10 | 0.15 | | |
| 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.21 | 0.23 | 0.44 | | | |

| 作物名 (分析部位) | 試験 ほ場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | | |
|---------------|-------------|-------------------|------|------------|-------------------|-------|-------|
| | | | | | キンクロラック | 代謝物 C | 合計 |
| | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.21 | 0.13 | 0.34 |
| | 1 | | | 52 | 0.07 | <0.05 | 0.12 |
| | 1 | | | 52 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| | 1 | | | 60 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| | 1 | | | 60 | 0.06 | <0.05 | 0.11 |
| | 1 | | | 67 | 0.06 | <0.05 | 0.11 |
| | 1 | | | 67 | 0.05 | <0.05 | 0.10 |
| | 1 | | | 74 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| | 1 | | | 74 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| | なたね (子実) | | | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 |
| なたね (子実) | 0.13 | 0.18 | 0.31 | | | | |
| なたね (子実) | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.13 | 0.24 | 0.37 |
| なたね (子実) | | | | | 0.07 | <0.05 | 0.12 |
| なたね (子実) | 1 | 100 ^{DF} | 1 | 60 | 0.08 | <0.05 | 0.13 |
| なたね (子実) | | | | | 0.05 | 0.054 | 0.10 |

・DF：ドライ・フロアブル

・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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 キンクロラック（平成 25 年 8 月 1 日作成）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
3. ¹⁴C-標識検体のラットにおける動態試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチセンター（英国）、1986 年、未公表
4. ¹⁴C-標識検体のヤギにおける動態試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチセンター（英国）、1986 年、未公表
5. ¹⁴C-標識検体の鶏における動態試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチセンター（英国）、1986 年、未公表
6. 植物における代謝物 161555 のラットにおける吸収、排泄、代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、1998 年、未公表
7. 代謝物 161555 (ME) のラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2011 年、未公表
8. 代謝物 161555 (ME) のラットにおける胆汁排泄・代謝物同定試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2011 年、未公表
9. 雄ラットに 161555 (¹⁴C-ME) 投与後の胆汁中代謝物の同定（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2012 年、未公表
10. ¹⁴C-標識検体のなたねにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、1998 年、未公表
11. The magnitude of quinclorac residues in canola : BASF(米国)、1998 年、未公表
12. The magnitude of quinclorac residues in canola seed processed fraction : BASF (米国)、1998 年、未公表
13. Residues of quinclorac in milk and tissues of dietary cows : BASF (米国)、1989 年、未公表
14. Residues of quinclorac in eggs and tissues of laying hens : ハンチンドン リサーチセンター（英国）、1989 年、未公表
15. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
16. ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
17. ラットを用いた粉塵ダストによる急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
18. ラットを用いた急性経口毒性（GLP 対応）：Bioassay GmbH（ドイツ）、2010 年、未公表
19. ラットを用いた急性経口神経毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイ

- ツ)、2012年、未公表
20. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2005年、未公表
 21. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2005年、未公表
 22. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2005年、未公表
 23. ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1986年、未公表
 24. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 25. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 26. イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1985年、未公表
 27. ラットを用いた 13 週間亜急性神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2012年、未公表
 28. ラットを用いた 90 日間亜急性経口毒性 (GLP 対応) : BASF (ドイツ)、2011年、未公表
 29. イヌを用いた慢性毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 30. イヌを用いた慢性毒性試験 : 追加試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、PATCO (スイス、病理学的検査)、1991年、未公表
 31. ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年・改訂版 1991年、未公表
 32. マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 33. (参考資料) マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 34. ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 35. ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1987年、未公表
 36. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 37. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
 38. チャイニーズハムスター株化卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対

- 応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1990 年、未公表
39. ヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1986 年、未公表
 40. チャイニーズ・ハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988 年、未公表
 41. 単回経口投与によるマウス骨髄細胞小核試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1986 年、未公表
 42. 単離初代培養ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Litton Bionetics, Inc. (米国)、1986 年、未公表
 43. ラット肝細胞を用いた *ex vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Cytotest Cell Research (ドイツ)、1991 年、未公表
 44. 食品健康影響評価について (平成 24 年 5 月 16 日付、厚生労働省発食安 0516 第 8 号)
 45. 食品健康影響評価について (平成 25 年 11 月 11 日付、厚生労働省発食安 1111 第 2 号)
 46. US EPA① : Quinclorac (New chemical on rice with temporary Tolerance) (1990 年)
 47. US EPA② : Quinclorac. In/On grain sorghum and Wheat, evaluation of analytical method and residue data. (1998 年)
 48. US EPA③ : Additional environmental fate data in response to EFGWB Review dated November 5 (1992 年)
 49. US EPA④ : Environmental fate, Effects and ecological risk assessment for section 3 registration of quinclorac on wheat and sorghum (1999 年)
 50. APVMA : Public Release Summary on Evaluation of new active Quinclorac in the product Drive Herbicide (2005 年)

**キンクロラクに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成26年10月1日～平成26年10月30日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

| 意見・情報の概要※ | 食品安全委員会の回答 |
|--|--|
| <p>【意見1】</p> <p>1. ADI 値の設定は妥当です。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>2. 当物質の吸収排泄分布の試験において、(ラット) 甲状腺への分布蓄積が示されており、この情報は90日間反復毒性試験における甲状腺濾胞細胞肥大、過形成ならびに重量増加の根拠になるものと思います。</p> <p>3. しかし、1年間長期反復毒性試験(ラット)ではこのような成績が全く発現しないのは試験に用いたラットの種の違いによるものなのかどうかを議論して欲しいと思いました。</p> <p>4. 腎臓における皮髄境界尿細管上皮細胞核異常についても同様な違和感を感じます。</p> | <p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>2. ～4. について 御指摘の甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成及び腎皮髄境界部尿細管上皮核集簇が認められた試験はキンクロラクを用いたものではなく、代謝物Cを用いた試験です。本代謝物は、植物体内運命試験において10%TRRを超えて認められラットには検出されなかったこと、90日間亜急性毒性試験における最小毒性量はキンクロラクより低値であったことから、食品健康影響評価においては暴露評価対象物質に代謝物Cを含めております。なお、キンクロラクのラットを用いた90日間亜急性毒性試験(評価書[10.(1)])においては、巣状慢性間質性腎炎等が認められておりますが、御指摘のような甲状腺への影響や腎皮質境界部尿細管上皮核集簇は認められておりません。</p> |

5. 遺伝毒性試験において陰性結果という最終結論をしております。しかし、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において、-S9 条件下では陽性結果を記載しております。この結果は、当物質はヒトが無差別に曝露した場合、ヒトにおいて染色体異常を誘発することを示す重大な結果を示したものと感ぜず。

6. 実験動物の諸毒性試験結果をヒトへ外挿するのは極めて困難です。そうした状況下でヒトの末梢血リンパ球細胞において遺伝毒性陽性を示したことは無視すべきではないでしょう。

【意見 2】

C 個別の ADI, ARfD 設定について：理由(2)では、仮に 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量を求めるとすれば、追加の安全係数としては 3 が適用されると考えられ、この場合親化合物の最小の無毒性量を下回ることはないと考えられた、とされています。ADI に関しては、長期の試験が不足している場合には追加の安全係数 10 等に乗じてきていたかと思えます。C については長期の試験等が不足していますが、C についての 90 日のみの試験の無毒性量を、親化合物の長期も含めた一連の試験の最小の無毒性量と比較して、親化合物の無毒性量を下回らないという結論は拙速であり、C 個別の ADI を不要とする理由として(2)は不適切ではないのでしょうか。また、C 個別の ARfD については、「必要性はない」ではなく、評価に十分な知見がないことから「設定できず」ではないのでしょうか。

また、理由(3)では急性経口毒性は弱いとの理由から、個別の設定不要としている点については、従来からの評価に沿ったものと考えますが、C のように十分なデ

5. 及び 6. について

遺伝毒性試験のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において陽性が認められましたが、代謝活性化系非存在下の強い細胞毒性が認められた用量のみであり、再現性は認められず、代謝活性化系存在下でも陰性です。また、*in vivo*小核試験を含むその他の遺伝毒性試験の結果は全て陰性の結果となっております。

以上のことを総合的に考慮し、食品安全委員会は、本剤に生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断いたしました。

【回答 2】

代謝物 C 個別の ADI 及び ARfD につきましては農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方（平成 25 年 6 月 27 日農薬専門調査会決定）において代謝物等の毒性は、親化合物の毒性との相対的な強さで評価するとされていることから、以下の理由により設定の必要はないと判断いたしました。

1. 植物体内運命試験成績（評価書[2.(1)]）及び作物残留試験成績（評価書[6.(1)]）から残留量が低い。

2. 御指摘のとおり代謝物 C を用いた長期の試験は実施されておらず、代謝物 C のラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験（評価書[10.(6)]）で認められた毒性所見はキンクロラック投与によってみられる毒性プロファイルとは異なるものの、その所見については重篤であるとは言えない。

3. 急性経口毒性試験成績（評価書[8.(1)]）より LD₅₀ が 2,000 mg/kg 体重以上であることから単回投与による影響は弱い。

ータがないものは設定せず/できず(=暴露評価対象とされてはいるものの個別化合物としては規制されず)、一連の試験が実施され十分なデータがある場合には設定される(=規制される)可能性があるというのとは本来おかしいと思います。

4. ラットを用いた代謝物Cの動物体内運命試験(評価書[1.(4)及び(5)]の結果から、動物体内では代謝物Cはキヌクロラックに代謝されていることから、ラットを用いた代謝物Cの90日間亜急性毒性試験(評価書[10.(6)])のような大量投与においては、代謝物Cそのものの毒性影響が認められると考えられるものの、食品を介して摂取される代謝物Cの残留量を考慮すれば、代謝物Cの毒性影響がキヌクロラックに比べ強くなることは考えにくい。

これらのことから、食品安全委員会は、今回設定したキヌクロラックのADI及びARFDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为します。

なお、必要な情報が不足しており、リスク評価が困難と判断された際は、リスク管理機関に必要な資料の提出を要求しておりますが、既存の情報から評価が可能と判断される場合には、安全係数を追加する等により評価を行っています。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。