

農薬評価書

キノフメリン

令和6年（2024年）1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第五専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	4
I. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 物理的・化学的性状.....	5
8. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 土壌中動態試験.....	7
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験.....	7
(2) 好氣的土壌中動態試験.....	7
(3) 土壌吸脱着試験.....	8
2. 水中動態試験.....	8
(1) 加水分解試験.....	8
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	8
3. 土壌残留試験.....	9
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	10
(1) 植物代謝試験.....	10
(2) 作物残留試験.....	15
(3) 家畜代謝試験.....	16
(4) 畜産物残留試験.....	22
(5) 魚介類における最大推定残留値.....	23
(6) 推定摂取量.....	23
5. 動物体内動態試験.....	23
(1) ラット.....	23
6. 急性毒性試験等.....	36
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	36
(2) 一般薬理試験.....	37

7. 亜急性毒性試験	39
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	39
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	42
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	44
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	47
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	47
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	50
(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	53
9. 神経毒性試験	55
(1) 急性神経毒性試験 (ラット)	55
(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	56
10. 生殖発生毒性試験	57
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	57
(2) 発生毒性試験 (ラット)	59
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	59
11. 遺伝毒性試験	60
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	60
(1) 急性毒性試験 (経皮投与及び吸入ばく露)	60
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	61
(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	61
III. 安全性に係る試験の概要 (原体混在物)	63
1. 急性毒性試験等	63
(1) 急性毒性試験 (経口投与、原体混在物)	63
2. 遺伝毒性試験 (原体混在物)	64
IV. 食品健康影響評価	65
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称	71
・ 別紙 2 : 検査値等略称	73
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績	74
・ 別紙 4 : 畜産物残留試験成績	93
・ 別紙 5 : 推定摂取量	103
・ 参照	105

＜審議の経緯＞

- 2023 年 3 月 30 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準値設定依頼（新規：稲、トマト等）
- 2023 年 7 月 12 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請（厚生労働省発生食 0712 第 3 号）
- 2023 年 7 月 13 日 関係書類の接受（参照 1～116）
- 2023 年 7 月 18 日 第 906 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023 年 8 月 22 日 追加資料受理（参照 118）
- 2023 年 8 月 28 日 第 22 回農薬第五専門調査会
- 2023 年 10 月 31 日 第 918 回食品安全委員会（報告）
- 2023 年 11 月 1 日 から 11 月 30 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2024 年 1 月 15 日 農薬第五専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2024 年 1 月 23 日 第 926 回食品安全委員会（報告）
（1 月 25 日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2021 年 7 月 1 日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

＜食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 4 月 1 日から）

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
美谷島克宏（座長代理）	川口博明	西川秋佳
乾 秀之	久米利明	古濱彩子
宇田川潤	高橋祐次	與語靖洋
籠橋有紀子		

＜第 22 回農薬第五専門調査会専門参考人名簿＞

代田真理子（東京農工大学農学部附属感染症未来疫学研究センター客員教授）

要 約

キノリン骨格を有する殺菌剤「キノフメリン」(CAS No. 861647-84-9) について、各種資料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、植物代謝（水稻、トマト等）、作物残留、家畜代謝（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留、動物体内動態（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、亜急性神経毒性（ラット）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、キノフメリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）、大腸（びらん/潰瘍、炎症、粘膜上皮過形成等：マウス）に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雌雄で大腸癌の発生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、雄で精巣上体正常形態精子出現率減少、交尾率減少、交尾所要日数延長等が、雌で発情周期延長、正常性周期率減少、妊娠期間延長、着床数減少及び産児数減少が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をキノフメリン（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をキノフメリン及び代謝物 M3（酵素及び酸による加水分解によって M3 に変換される代謝物を含む。）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 3 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 0.03 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、キノフメリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：キノフメリン

英名：quinofumelin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン

英名：3-(4,4-difluoro-3,3-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl)quinoline

CAS (No. 861647-84-9)

和名：3-(4,4-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1-イソキノリニル)キノリン

英名：3-(4,4-difluoro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-1-isoquinolinyl)quinoline

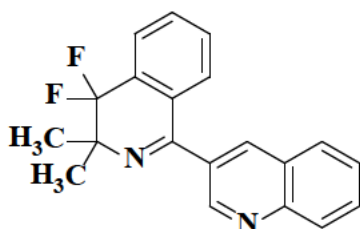
4. 分子式

$C_{20}H_{16}F_2N_2$

5. 分子量

322.35

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 105～109℃
沸点	: 測定不能（融点を超える温度で分解）
密度	: 1.25 g/cm ³ (21℃)

蒸気圧	: 8.5×10^{-6} Pa (25℃)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色粉末、無臭
水溶解度	: 4.28 mg/L (20℃、純水) 6.30 mg/L (20℃、pH 4) 4.02 mg/L (20℃、pH 7) 3.85 mg/L (20℃、pH 10)
オクタノール/水分配係数	: $\log P_{ow}=4.1$ (20℃、pH 4) $\log P_{ow}=4.2$ (20℃、pH 7) $\log P_{ow}=4.3$ (20℃、pH 10)
解離定数 (pKa)	: pKa = 3.2 (20℃) (pKa 値はキノフメリンの共役酸のもの)

8. 開発の経緯

キノフメリンは、三共アグロ株式会社（現 三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社）により開発されたキノリン骨格を有する殺菌剤である。作用機構の詳細は不明であるが、既存の各種殺菌剤に対して感受性が低下した低感受性菌、耐性菌に対し、高い活性を示すことから、既存の殺菌剤とは異なる新規作用機構と推定されている。

海外では登録されていない。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲、トマト等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験〔II. 1、2、4 及び 5〕は、キノフメリンのイソキノリンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[iqn- ^{14}C]キノフメリン」という。）及びキノリンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[qui- ^{14}C]キノフメリン」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）からキノフメリンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 土壌中動態試験

（1）好氣的湛水土壌中動態試験

[iqn- ^{14}C]キノフメリン及び[qui- ^{14}C]キノフメリンを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 2、3）

表 1 好氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌		認められた分解物	推定半減期
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	水深約 3 cm、1.04 又は 0.93 mg/kg 乾土(1,040 又 は 930 g ai/ha 相当)、25 ±2℃、暗所、最長 181 日間インキュベート	埴壤土 (茨城)	非滅菌	M2、 ¹⁴ CO ₂	1,160 日
[qui- ¹⁴ C] キノフメリン			滅菌	¹⁴ CO ₂	2,550 日
			非滅菌	M2、 ¹⁴ CO ₂	726 日
			滅菌	¹⁴ CO ₂	1,380 日

（2）好氣的土壌中動態試験

[iqn- ^{14}C]キノフメリンを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 2、4）

表 2 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.533 mg/kg 乾土(200 g ai/ha 相当)、20 $\pm$ 2 $^{\circ}\text{C}$ 、暗所、最長 120 日間インキュベート	砂壤土(ドイツ)	M1、M2、未同定分解物、 $^{14}\text{CO}_2$	>1,000 日
	シルト質壤土(ドイツ)	M1、M2、未同定分解物、 $^{14}\text{CO}_2$	616 日
	壤土(ドイツ)	M1、M2、未同定分解物、 $^{14}\text{CO}_2$	757 日
	埴土(ドイツ)	M1、M2、未同定分解物、 $^{14}\text{CO}_2$	441 日

キノフメリンは土壌中において、キノリン環の窒素原子の酸化により分解物

M1 を、イソキノリン環の還元により分解物 M2 を生成し、最終的に CO₂ となるか結合性残留物を形成すると考えられた。

(3) 土壌吸脱着試験

[iqn-¹⁴C]キノフメリンを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 2、5)

表 3 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K _{ads}	K _{ads oc}	K _{des}	K _{des oc}
砂土(ドイツ)、壤土(ドイツ)、壤質砂土(イタリア)、壤土(ハンガリー)、シルト質埴壌土(スペイン)	20~68	843~4,280	29~158	1,170~7,100

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

K_{ads oc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des} : Freundlich の脱着係数

K_{des oc} : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[iqn-¹⁴C]キノフメリンを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 2、6)

表 4 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	推定半減期
0.31~0.33 mg/L、50 ±0.5℃、暗所、最長 5 日間インキュベート	pH 4.0 (クエン酸緩衝液)	—
	pH 7.0 (リン酸緩衝液)	
	pH 9.0 (ホウ酸緩衝液)	

— : 分解はほとんど認められず、推定半減期は算出されなかった。

(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

[iqn-¹⁴C]キノフメリン及び[qui-¹⁴C]キノフメリンを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 2、7)

表 5 水中光分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a	
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	1.0 mg/L、25 ± 1℃、キセノンランプ（光強度：54.7 W/m ² ）、最長358 時間照射	滅菌リン酸緩衝液（pH 7.0）	M13、M14、M15、M16、M17、M18、M19、未同定分解物、 ¹⁴ CO ₂	67.9 時間（20 日）	
		滅菌自然水 [池水(ドイツ)、pH 7.88]	M13、M14、M15、M16、M17、M18、M19、未同定分解物、 ¹⁴ CO ₂	52.6 時間（15 日）	
[qui- ¹⁴ C] キノフメリン		滅菌リン酸緩衝液（pH 7.0）	M15、未同定分解物、 ¹⁴ CO ₂	75.1 時間（22 日）	
		滅菌自然水 [池水(ドイツ)、pH 7.88]	M15、未同定分解物、 ¹⁴ CO ₂	49.9 時間（15 日）	

・暗所対照区では、試験期間を通じて安定であった。

^a : ()内は、東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

キノフメリンの水中光分解における主要経路は、イソキノリン環の開環による分解物 M15 の生成とその後のキノリン環上のベンゼン環の開環による分解物 M16 及び M17 の生成であり、M17 は M18 を経由して M19 に分解すると考えられた。また、キノフメリンのキノリン環上のベンゼン環の開環により分解物 M13 を経由して M14 が生成するほか、多数の微量分解物が生成し、最終的には無機化され、CO₂ を生成すると考えられた。

3. 土壌残留試験

キノフメリン並びに分解物 M2、M13、M15、M17 及び M19 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 6 に示されている。（参照 2、8、9）

表 6 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期 ^b	
			キノフメリン	キノフメリン ＋分解物 ^c
ほ場試験 (水田)	230 g ai/ha	火山灰土・壤土 (茨城)	49.7 日	61.5 日
		沖積土・シルト質壤土 (高知)	4.1 日	5.4 日
ほ場試験 (畑地)	1,500 g ai/ha	火山灰土・壤土 (茨城)	41.9 日 (32.8 日)	59.9 日 (42.1 日)
		沖積土・壤土 (高知)	25.3 日 (24.8 日)	28.3 日 (28.3 日)

注) 分解物 M15(畑地のみ)、M17 及び M19 は、試験期間を通して全て定量限界未満であった。

^a : 20%水和剤が使用された。

^b : 上段は土壌深度 0～10 cm の値、下段()内は土壌深度 0～20 cm の値

^c : 水田；分解物 M2、M13 及び M15 の含量値、畑地；分解物 M2 及び M13 の含量値

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 水稻

水稻〔日本型（ジャポニカ）〕を土壌の入った容器に移植後、湛水条件下、屋内で栽培し、20%フロアブル製剤に調製した[¹⁴C]キノフメリン又は[¹⁴C]キノフメリンを 139～185 g ai/ha の用量で 3 回(BBCH30、59 及び 77) 散布し、初回散布 14 日後に茎葉部及び根部を、2 回目散布 18 日後に茎葉部、根部及び穂部を、3 回目散布 43 日後に稲わら、玄米、もみ殻、枝梗部及び根部を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 7 に示されている。

玄米における残留放射能濃度は 0.223～0.225 mg/kg であった。

各試料における主要成分は未変化のキノフメリンであった。このほかに、代謝物として M1（稲わら及び根部）及び M2（稲わら）が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、10）

表7 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	表面洗浄液及び抽出画分	キノフメリン	代謝物			最終残渣
						M1	M2	未同定 ^a	
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	初回散布 14日後	茎葉部	2.38	95.0 (2.26)	91.9 (2.19)	ND	ND	2.6 (0.063)	5.0 (0.119)
		根部	0.157	86.0 (0.135)	82.8 (0.130)	ND	ND	1.3 (0.002)	14.0 (0.022)
	2回目散布 18日後	穂部	0.500	93.8 (0.469)	93.8 (0.469)	ND	ND	ND	6.2 (0.031)
		茎葉部	1.96	92.0 (1.81)	88.8 (1.74)	ND	ND	1.7 (0.034)	8.0 (0.157)
		根部	0.275	87.3 (0.240)	82.9 (0.228)	ND	ND	4.4 (0.012)	12.7 (0.035)
	3回目散布 43日後	玄米	0.223	88.3 (0.197)	72.6 (0.162)	ND	ND	3.1 (0.007)	11.7 (0.026)
		もみ殻	5.56	98.1 (5.45)	88.5 (4.92)	ND	ND	0.9 (0.049)	1.9 ^b (0.107)
		枝梗部	3.76	98.9 (3.72)	87.2 (3.28)	ND	ND	1.8 (0.067)	1.1 ^b (0.042)
		稲わら	3.81	99.3 (3.79)	88.1 (3.36)	0.3 (0.010)	<0.1 (0.002)	1.8 (0.068)	0.7 ^b (0.027)
		根部	0.278	95.7 (0.266)	70.9 (0.197)	8.3 (0.023)	ND	2.2 (0.006)	4.3 ^b (0.012)
[qui- ¹⁴ C] キノフメリン	初回散布 14日後	茎葉部	3.54	94.1 (3.33)	92.2 (3.26)	ND	ND	0.4 (0.015)	5.9 (0.210)
		根部	0.161	85.7 (0.138)	77.6 (0.125)	ND	ND	3.1 (0.005)	14.3 (0.023)
	2回目散布 18日後	穂部	0.746	92.8 (0.692)	91.6 (0.683)	ND	ND	0.4 (0.003)	7.2 (0.054)
		茎葉部	2.67	92.8 (2.48)	90.7 (2.43)	ND	ND	0.6 (0.017)	7.2 (0.193)
		根部	0.279	84.9 (0.237)	82.8 (0.231)	ND	ND	2.2 (0.006)	15.1 (0.042)
	3回目散布 43日後	玄米	0.225	86.2 (0.194)	80.9 (0.182)	ND	ND	2.2 (0.005)	13.8 (0.031)
		もみ殻	5.44	97.2 (5.29)	88.7 (4.83)	ND	ND	0.8 (0.045)	2.8 ^b (0.152)
		枝梗部	5.19	98.0 (5.09)	87.0 (4.52)	ND	ND	1.4 (0.073)	2.0 ^b (0.102)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	表面洗淨液及び抽出画分	キノフメリン	代謝物			最終残渣
						M1	M2	未同定 ^a	
		稲わら	4.47	99.3 (4.44)	91.4 (4.09)	ND	<0.1 (0.004)	3.5 (0.156)	0.7 ^b (0.030)
		根部	0.247	94.3 (0.233)	70.9 (0.175)	5.3 (0.013)	ND	3.2 (0.008)	5.7 ^b (0.014)

下段(): mg/kg、ND: 検出されず

^a: 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

^b: 徹底抽出後の残渣

② トマト

トマト（品種：Early girl）を土壌の入った容器に定植後、温室内で栽培し、20%フロアブル製剤に調製した[iqn-¹⁴C]キノフメリン又は[qui-¹⁴C]キノフメリンを 301～327 g ai/ha の用量で 3 回（BBCH51、71 及び 84）散布し、初回散布 35 日後、2 回目散布 18 日後及び 3 回目散布 7 日後に果実、葉部及び茎部を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は、葉部（2.05～6.11 mg/kg）で最も高く、次いで茎部（0.103～0.496 mg/kg）、果実（検出限界未満～0.057 mg/kg）の順であった。

各試料における主要成分は、未変化のキノフメリンであった。このほかに複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、11）

表 8 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	表面洗浄液及び抽出画分	代謝物		最終残渣
					キノフメリン	未同定代謝物 ^a	
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	初回散布 35 日後	果実	<0.001	ND (<0.001) ^b			ND (<0.001)
		葉部	2.05	97.8 (2.01)	95.3 (1.95)	0.9 (0.018)	2.1 (0.044)
		茎部	0.103	98.0 (0.101)	89.3 (0.092)	6.8 (0.007)	1.9 (0.002)
	2 回目散布 18 日後	果実	0.008	50.0 (0.004) ^b			50.0 (0.004)
		葉部	2.42	98.1 (2.37)	97.7 (2.36)	0.4 (0.009)	1.9 (0.047)
		茎部	0.144	95.2 (0.137)	95.1 (0.137)	ND	4.9 (0.007)
	3 回目散布 7 日後	果実	0.035	97.1 (0.034)	94.3 (0.033)	2.9 (0.001)	2.9 (0.001)
		葉部 ^c	6.11	99.2 (6.06)	99.2 (6.06)	ND	0.8 (0.046)
		茎部	0.448	98.7 (0.442)	98.2 (0.440)	0.4 (0.002)	1.3 (0.006)
[qui- ¹⁴ C] キノフメリン	初回散布 35 日後	果実	<0.001	ND (<0.001) ^b			ND (<0.001)
		葉部	2.78	97.7 (2.72)	94.7 (2.64)	1.6 (0.044)	2.3 (0.063)
		茎部	0.194	98.4 (0.191)	98.5 (0.191)	ND	1.5 (0.003)
	2 回目散布 18 日後	果実	0.057	96.5 (0.055)	93.0 (0.053)	1.8 (0.001)	3.5 (0.002)
		葉部	2.97	97.9 (2.90)	97.9 (2.90)	ND	2.1 (0.063)
		茎部	0.185	96.2 (0.178)	94.6 (0.175)	1.1 (0.002)	3.8 (0.007)
	3 回目散布 7 日後	果実	0.035	97.1 (0.034)	97.1 (0.034)	ND	2.9 (0.001)
		葉部 ^c	4.42	98.6 (4.36)	98.6 (4.36)	ND	1.4 (0.062)
		茎部	0.496	97.4 (0.483)	97.4 (0.483)	ND	2.6 (0.013)

下段() : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 該当なし

a : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

b : 表面洗浄後の試料中放射能が 0.01 mg/kg 未満であったため、溶媒抽出を実施しなかった。

c : 2 つに分割して分析した平均値

③ レタス

屋外で栽培したレタス（品種：Great Lakes 659）に、20%フロアブル製剤に調製した[iqn-¹⁴C]キノフメリン又は[qui-¹⁴C]キノフメリンを 284～304 g ai/ha の用量で 3 回（BBCH19、42～43 及び 45～46）散布し、初回散布 13 日後、2 回目散布 6 日後及び 3 回目散布 7 日後に茎葉部を採取して、植物代謝試験が実施された。

レタス茎葉部中の残留放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

各試料における主要成分は未変化のキノフメリンであった。このほかに複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、12）

表 9 レタス茎葉部中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	採取時期	総残留放射能 (mg/kg)	表面洗淨液及び抽出画分	代謝物		最終残渣
				キノフメリン	未同定代謝物 ^a	
[iqn- ¹⁴ C]キノフメリン	初回散布 13 日後	1.53	93.8 (1.43)	74.1 (1.13)	5.7 (0.087)	6.2 (0.095)
	2 回目散布 6 日後	7.57	97.6 (7.39)	93.4 (7.07)	1.5 (0.115)	2.4 (0.185)
	3 回目散布 7 日後	4.28	97.5 (4.17)	89.5 (3.83)	2.4 (0.104)	2.5 (0.108)
[qui- ¹⁴ C]キノフメリン	初回散布 13 日後	1.94	94.5 (1.83)	86.2 (1.67)	2.8 (0.054)	5.5 (0.107)
	2 回目散布 6 日後	5.19	96.9 (5.03)	92.7 (4.81)	1.6 (0.081)	3.1 (0.163)
	3 回目散布 7 日後	2.49	96.7 (2.41)	92.5 (2.30)	1.8 (0.045)	3.3 (0.081)

下段() : mg/kg

^a : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

④ なたね

屋外で栽培したなたね（品種：Hyola 308）に、20%フロアブル製剤に調製した[iqn-¹⁴C]キノフメリン又は[qui-¹⁴C]キノフメリンを 203～214 g ai/ha の用量で 2 回（BBCH60 及び 73）散布し、初回散布 34 日後に葉部及びさやを、2 回目散布 68 日後に種子及び植物体全体を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能濃度は、葉部で 6.90～7.62 mg/kg、さやで 0.018～0.022 mg/kg、種子で 0.075～0.076 mg/kg、植物全体で 1.71～2.07 mg/kg であった。

各試料における主要成分は未変化のキノフメリンであった。このほかに複数の

未同定代謝物が認められ、単一成分ではさやにおいて最大で 13.6%TRR 検出されたものの、残留値は僅か（0.003 mg/kg 以下）であった。さや以外の試料中には、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2、13）

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	キノフ	未同定	最終残渣
					メリン	代謝物 ^a	
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	初回 散布 34 日後	葉部	7.62	91.7 (6.98)	84.5 (6.44)	1.2 (0.091)	8.3 (0.633)
		さや	0.022	77.3 (0.017)	36.4 (0.008)	13.6 (0.003)	22.7 (0.005)
	2 回目 散布 68 日後	種子	0.076	73.7 (0.056)	47.4 (0.036)	9.2 (0.007)	26.3 (0.020)
		植物体全体	2.07	95.1 (1.97)	36.0 (0.744)	7.4 (0.153)	4.9 ^b (0.101)
[qui- ¹⁴ C] キノフメリン	初回 散布 34 日後	葉部	6.90	99.2 (6.85)	76.6 (5.29)	1.6 (0.110)	0.8 ^b (0.054)
		さや	0.018	55.6 (0.010)	44.4 (0.008)	11.1 (0.002)	44.4 (0.008)
	2 回目 散布 68 日後	種子	0.075	61.3 (0.046)	40.0 (0.030)	5.3 (0.004)	38.7 (0.029)
		植物体全体	1.71	91.3 (1.56)	29.1 (0.498)	7.5 (0.129)	8.7 ^b (0.149)

下段() : mg/kg

a : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

b : 徹底抽出後の残渣

植物において、キノフメリンは大部分が未変化体として残存し、一部は複数の微量成分に変換するか、結合性成分として植物体に取り込まれると考えられた。水稻においては、キノリン部が酸化を受けた代謝物 M1 の生成やイソキノリンが還元を受けた代謝物 M2 の生成も考えられた。

（２）作物残留試験

水稻、野菜、果実等を用いて、キノフメリン及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

キノフメリンの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 26.4 mg/kg であった。代謝物 M1 の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫された水稻（稲わら）の 0.05 mg/kg、可食部においては最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 0.02 mg/kg であった。（参照 2、14～68）

(3) 家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（ザーネン種及びアルパイン種の交雑種、一群雌 1 頭）に、[iqn-¹⁴C]キノフメリンを 0.475 mg/kg 体重/日（21.3 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[qui-¹⁴C]キノフメリンを 0.336 mg/kg 体重/日（18.2 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 10 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 11 に、代謝物は表 12 に示されている。

投与放射能は、尿中に 8.2%**TAR**～13.1%**TAR**、糞中に 67.1%**TAR**～69.1%**TAR** 排泄され、乳汁中には 0.1%**TAR**～0.2%**TAR** 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度の最大値は、[iqn-¹⁴C]キノフメリン投与群で投与 5 及び 7 日の 0.029 µg/g、[qui-¹⁴C]キノフメリン投与群で投与 7 日の 0.054 µg/g であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、最大で 1.22 µg/g（肝臓）認められた。

乳汁、臓器及び組織中の成分として、未変化のキノフメリンのほか、10%**TRR**を超える代謝物として、M3（脱脂乳）、M3-Gln（肝臓及び腎臓）、M4（乳脂肪、脱脂乳、肝臓、筋肉及び脂肪）、M4-Gln（腎臓）、M9（乳脂肪、脱脂乳、腎臓及び筋肉）、M9-Gln（腎臓）、M9-Gln1（肝臓及び腎臓）、M10-Gln（肝臓及び腎臓）、M11-GSH（肝臓）、M11-Cys（腎臓）及び M20（脱脂乳）が認められた。そのほかに、代謝物 M5 が認められたが、10%**TRR** 未満であった。

（参照 2、69）

表 11 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取 時期	[iqn- ¹⁴ C]キノフメリン		[qui- ¹⁴ C]キノフメリン	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
乳汁	投与 1 日	0.011		0.015	
	投与 2 日	0.018		0.025	
	投与 3 日	0.021		0.023	
	投与 4 日	0.025		0.022	
	投与 5 日	0.029		0.033	
	投与 6 日	0.027		0.031	
	投与 7 日	0.029		0.054	
	投与 1～7 日		0.1		0.2
肝臓		0.650	0.316	1.22	0.849
腎臓		0.297	0.022	0.255	0.028
筋肉	腰部	0.021	0.006	0.041	0.018
	側腹部	0.027	0.002	0.056	0.012
脂肪	皮下	0.014	0.015	0.070	0.147
	大網膜	0.019	0.024	0.108	0.297
	腎周囲	0.020	0.007	0.118	0.037
消化管 ^a			12.7		13.5
胆汁		11.5	0.072	14.5	0.041
尿			13.1		8.2
糞			67.1		69.1
ケージ洗浄液			1.4		0.7

／：該当なし

^a：内容物を含む

表 12 各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料	試料 採取 時期	総残留 放射能 (μg/g)	キノフ メリン	代謝物	抽出 残渣
[iqn- ¹⁴ C] キノフメ リン	乳脂肪	投与 5～ 7 日	0.054	30.9 (0.017)	M9[17.3(0.009)]、M4[11.9(0.006)]、 M20[7.7 (0.004)]、M5[3.0(0.002)]、未同 定[10.1(0.005)]	8.8 (0.005)
	脱脂乳		0.023	ND	M9[42.1(0.010)]、M20[20.1(0.005)]、 M4[8.4(0.002)]、M9-Gln1[7.9(0.002)]、 未同定[10.5(0.002)]	2.7 (0.001)
	肝臓	最終 投与 10 時 間後	0.650	4.0 ^b (0.028)	M10-Gln[18.1(0.125)]、 M9-Gln1[15.5(0.107)]、 M4[12.8(0.088)]、M9[9.2(0.064)]、 M9-Gln[3.0(0.021)]、 M4-Gln[1.2(0.009)]、未同定[5.7(0.040)]	0.1 ^a (0.001)

	腎臓		0.297	ND	M9-Gln[14.6(0.044)]、 M10-Gln[13.9(0.042)]、 M9[13.2(0.040)]、M9-Gln[12.6(0.038)]、 M5[5.2(0.016)]、M4[4.7(0.014)]、 M4-Gln[1.3(0.004)]、未同定[5.7(0.017)]	0.1 ^a (<0.001)
	筋肉 ^c		0.023	1.8 (<0.001)	M9[41.8(0.010)]、M4[11.5(0.003)]、 M10-Gln[3.9(0.001)]、 M4-Gln[2.2(0.001)]、M3[1.5(<0.001)]、 未同定[7.3(0.002)]	12.8 (0.003)
	脂肪 ^d		0.026	29.1 (0.008)	M4[31.0(0.008)]、M9[9.8(0.003)]、 M5[8.4(0.002)]、未同定[9.6(0.003)]	7.8 (0.002)
	尿	投与 1～	/	ND	M10-Gln [36.6]、M9-Gln1[21.7]、 M9-Gln[13.3]、M9[6.6]、M11-Cys[3.7]、 M4-Gln[2.0]、未同定[8.3]	/
	糞	7 日		21.8	未同定[33.3]	26.5
[qui- ¹⁴ C] キノフメ リン	乳脂肪	投与	0.342	84.4 (0.289)	M4[8.6(0.029)]	2.3 (0.008)
	脱脂乳	5～ 7 日	0.025	19.6 (0.005)	M4[30.6(0.008)]、M3[10.4(0.003)]、 M11-GSH+M11-Cys[4.9(0.001)]、未同定 [19.6(0.005)]	5.2 (0.001)
	肝臓		1.32	10.3 (0.137)	M4[23.0 (0.305)]、 M11-GSH[14.4(0.190)]、 M3-Gln[12.9(0.171)]、M3[6.1(0.080)]、 M4-Gln[5.0(0.065)]、 M11-Cys[3.6(0.047)]、M5[3.4(0.045)]	<0.1 ^a (<0.001)
	腎臓	最終 投与 10 時 間後	0.301	2.8 (0.008)	M4-Gln[25.9(0.078)]、 M11-Cys[17.8(0.053)]、M3-Gln[13.4 (0.040)]、M4[8.0(0.024)]、 M11-GSH[7.9(0.024)]、M5[0.3(0.001)]、 未同定[4.6(0.014)]	2.3 ^a (0.006)
	筋肉 ^c		0.043	18.5 (0.008)	M4[38.6(0.017)]、M3[5.8(0.003)]、 M4-Gln[2.4(0.001)]	8.5 (0.004)
	脂肪 ^d		0.145	52.8 (0.077)	M4[37.1(0.054)]、M5[3.9(0.006)]	<LOD (<LOD)
	尿	投与 1～	/	ND	M4-Gln[45.7]、M11-Cys[17.4]、未同定 [10.2]	/
	糞	7 日		40.9	M4[3.2]、M3[3.0]、未同定[12.9]	31.2

() : $\mu\text{g/g}$ 、ND : 検出されず、/ : 該当なし、<LOD : 検出限界未満

未同定 : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

a : 徹底抽出後の残渣

b : M3 との混合物 (分離できず) の値

c : 側腹部筋肉 : 腰部筋肉の 1.5 : 2(w/w)の混合物

d : 大網脂肪 : 皮下脂肪 : 腎周囲脂肪の 2.3 : 1.2 : 1(w/w/w)の混合物

② ニワトリ

産卵鶏（シェーバー、一群雌 10 羽）に[iqn-¹⁴C]キノフメリンを 0.9 mg/kg 体重/日（12.4 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[qui-¹⁴C]キノフメリンを 1.0 mg/kg 体重/日（13.1 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 13 に、代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能は、排泄物中に 69.3%TAR～73.2%TAR が排泄された。

卵中の残留放射能濃度は両標識体投与群とも投与 13 日に最大（0.105～0.121 µg/g）となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、腎臓（0.352～0.363 µg/g）で最も高く、次いで肝臓、脂肪、筋肉の順であった。

卵、臓器及び組織中において、未変化のキノフメリンが 2.1%TRR～70.1%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物として、M3（卵黄）及び M4（卵黄及び卵白）が認められた。（参照 2、70）

表 13 各試料中の残留放射能濃度 (μg/g)

試料		試料採取 時期	[iqn- ¹⁴ C]キノフメリン			[qui- ¹⁴ C]キノフメリン				
			卵白	卵黄	全卵 ^a	卵白	卵黄	全卵 ^a		
卵		投与 1 日	0.004	0.003	0.002	0.006	0.004	0.006		
		投与 2 日	0.021	0.020	0.021	0.018	0.018	0.019		
		投与 3 日	0.027	0.051	0.034	0.029	0.055	0.038		
		投与 4 日	0.029	0.101	0.052	0.031	0.115	0.059		
		投与 5 日	0.028	0.156	0.070	0.033	0.135	0.067		
		投与 6 日	0.028	0.200	0.081	0.040	0.219	0.093		
		投与 7 日	0.028	0.235	0.090	0.039	0.216	0.091		
		投与 8 日	0.021	0.226	0.081	0.047	0.255	0.108		
		投与 9 日	0.020	0.224	0.085	0.027	0.258	0.099		
		投与 10 日	0.030	0.266	0.103	0.038	0.252	0.102		
		投与 11 日	0.028	0.257	0.096	0.040	0.288	0.111		
		投与 12 日	0.027	0.272	0.084	0.042	0.285	0.113		
		投与 13 日	0.036	0.265	0.105	0.046	0.302	0.121		
		投与 14 日	0.027	0.287	0.101	0.023	0.287	0.099		
			μg/g		%TAR		μg/g		%TAR	
卵黄		投与 10～ 13 日			0.2				0.2	
卵白					0.1				0.1	
肝臓		最終投与 6 時間後	0.283		0.067		0.318		0.061	
腎臓			0.363		0.014		0.352		0.010	
未成熟卵					<0.1				<0.1	
筋肉	胸部		0.044		0.030		0.085		0.051	
	脚部		0.061		0.048		0.058		0.038	
脂肪	腹部		0.210		0.020		0.209		0.015	
	皮下		0.155		0.055		0.161		0.050	
消化管 ^b					1.5				1.7	
血液					<0.1				<0.1	
胆汁							8.68		0.003	
カーカス ¹					1.0				1.3	
排泄物		投与 1～14 日			73.2				69.3	
ケージ洗浄液					7.3				6.6	

／：該当なし、^a：計算値、^b：内容物を含む

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 14 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料	試料採取時期	総残留放射能 (μg/g)	キノフメリン	代謝物	抽出残渣
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	卵黄	投与 10～	0.271	10.1 (0.027)	M3[16.3(0.044)]、M4[6.2(0.017)]、未同定[2.8(0.008)]	<LOD ^a (<LOD)
	卵白	13 日	0.030	12.5 (0.004)	M4[55.3(0.017)]、M3[7.3(0.002)]、未同定[10.1(0.003)]	3.9 (0.001)
	肝臓	最終	0.296	2.1 (0.006)	未同定[8.2(0.024)]	0.3 ^a (0.001)
	筋肉 ^b	投与 6 時間	0.050	7.9 (0.004)	未同定[2.8(0.001)]	2.4 ^a (0.001)
	脂肪 ^c	後	0.190	65.3 (0.123)	未同定[9.7(0.018)]	3.2 ^a (0.006)
	排泄物	投与 1～14 日	/	23.5	M3[16.4]、M5[2.1]、未同定[6.2]	23.1
[qui- ¹⁴ C] キノフメリン	卵黄	投与 10～	0.289	12.9 (0.037)	M3[16.2(0.047)]、M4[11.3(0.033)]、未同定[3.9(0.011)]	/
	卵白	13 日	0.039	20.5 (0.008)	M4[58.4(0.023)]、未同定[5.8(0.002)]	3.8 (0.001)
	肝臓	最終	0.315	5.2 (0.016)	未同定[8.6(0.027)]	0.3 ^a (0.001)
	筋肉 ^b	投与 6 時間	0.084	43.5 (0.036)	未同定[4.3(0.004)]	1.3 ^a (0.001)
	脂肪 ^c	後	0.192	70.1 (0.135)	未同定[6.4(0.012)]	3.6 ^a (0.007)
	排泄物	投与 1～14 日	/	12.4	M3[18.1]、M5[4.1]、未同定[11.1]	25.2

() : μg/g、/ : 該当なし、<LOD : 検出限界未満

未同定 : 未同定代謝物のうち単一成分の最大値

^a : 徹底抽出後の残渣

^b : 脚部筋肉 : 胸部筋肉の 1 : 1(w/w)の混合物

^c : 腹部脂肪 : 皮下脂肪の 1 : 1(w/w)の混合物

キノフメリンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、キノリン環の水酸化による代謝物 M3 及び M4 の生成と、それに続く水酸基のメチル化による代謝物 M5 の生成と考えられた。また、ヤギでは水酸化、水の付加、還元やその後のグルクロン酸、グルタチオン又はシステインとの抱合体の形成による代謝物 M3-Gln、M4-Gln、M9、M9-Gln、M9-Gln1、M10-Gln、M11-GSH、M11-Cys、M20 等の生成も考えられた。

(4) 畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（エアシャー種、ホルスタイン・フリージアン種及びホルスタイン種、投与群：一群雌 3 頭、対照群：雌 1 頭）にキノフメリンを 15、45 及び 150 mg/kg 乾燥飼料相当の用量²で 1 日 2 回、28 日間カプセル経口投与して、キノフメリン並びに代謝物 M3、M6 及び M10（β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって、M3-Gln、M4 及び M4-Gln から変換された M3、M9、M9-Gln 及び M9-Gln1 から変換された M6 並びに M10-Gln から変換された M10 を含む。）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁中のキノフメリンは投与 1～3 日で定常状態に達し、分析対象化合物の最大残留値は、キノフメリンで 2.90 µg/g（乳脂肪）、代謝物 M3 で 0.547 µg/g（乳脂肪）であり、いずれも 150 mg/kg 乾燥飼料相当投与群で認められた。乳汁中において、代謝物 M6 及び M10 はいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

臓器・組織中における分析対象化合物の最大残留値は、キノフメリンが 1.69 µg/g（腎周囲脂肪）、代謝物では、M3 が 1.48 µg/g（肝臓）、M6 が 0.0116 µg/g（肝臓）、M10 が 0.0265 µg/g（肝臓）であり、いずれも 150 mg/kg 乾燥飼料相当投与群で認められた。（参照 2、71）

② ニワトリ

産卵鶏（ハイライン、一群雌 10 羽）にキノフメリンを 2、6 及び 20 mg/kg 乾燥飼料相当の用量³で 1 日 1 回、35 日間（対照群、2 及び 6 mg/kg 乾燥飼料相当投与群）又は 42 日間（20 mg/kg 乾燥飼料相当投与群）カプセル経口投与して、キノフメリン並びに代謝物 M3、M6 及び M10（β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって、M3-Gln、M4 及び M4-Gln から変換された M3、M9、M9-Gln 及び M9-Gln1 から変換された M6 並びに M10-Gln から変換された M10 を含む。）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

卵における分析対象化合物の最大残留値は、キノフメリンが 0.127 µg/g（卵黄）、代謝物 M3 が 0.145 µg/g（卵黄）であり、いずれも 20 mg/kg 乾燥飼料相当投与群で認められた。代謝物 M6 及び M10 はいずれも定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

臓器・組織中における分析対象化合物の最大残留値は、キノフメリンが 0.173 µg/g（脂肪）、代謝物 M3 が 0.0769 µg/g（肝臓）、代謝物 M10 が 0.0126 µg/g

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（9.94 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

³ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（0.828 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

(肝臓)であり、いずれも 20 mg/kg 乾燥飼料相当投与群で認められた。代謝物 M6 はいずれの試料においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。卵及び臓器・組織中に認められたキノフメリン及び分析対象化合物はいずれも最終投与 8 日後までに定量限界 (0.01 µg/g) 未満となった。(参照 2、72)

(5) 魚介類における最大推定残留値

キノフメリンの水域環境中予測濃度 (水域 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。

キノフメリンの水域 PEC は 0.066 µg/L、BCF は 280 (試験魚種: ニジマス)、魚介類における最大推定残留値は 0.0924 mg/kg であった。(参照 2、73)

(6) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 4 の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値 [4.(5)] を用いて、農産物及び魚介類についてはキノフメリン、畜産物についてはキノフメリン及び代謝物 M3 (酵素及び酸による加水分解によって M3 に変換される代謝物を含む。) をばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 15 に示されている (別紙 5 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、キノフメリンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 15 食品中から摂取されるキノフメリン及び代謝物 M3 (酵素及び酸による加水分解によって M3 に変換される代謝物を含む。) の推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	363	223	350	404

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 又は 12 匹) に、[iqn-¹⁴C]キノフメリンを 5 mg/kg 体重 (以下 [5.(1)] において「低用量」という。) 若しくは 250 mg/kg 体重 (以下 [5.(1)] において「高用量」という。) の用量で単回経口投与、2 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与若しくは低用量で 14 日間反復経口投与又は Wistar Hannover ラット (一群雄 12 匹) に、[qui-¹⁴C]キノフメリンを低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 16 に示されている。

経口投与された[$iqn\text{-}^{14}C$]キノフメリン又は[$qui\text{-}^{14}C$]キノフメリンは、低用量投与群では投与 2 時間後に、高用量投与群では投与 24～48 時間後に C_{max} に達した。血漿における $T_{1/2}$ は、10.5～22.8 時間と算出された。血漿及び全血中の C_{max} 及び AUC は、雄に比べ雌でやや高く、反復経口投与群では雄に比べ雌で約 2 倍高かった。また、高用量投与群における C_{max} は低用量投与群に対して用量比以下の増加であったが、AUC は用量比と同等の増加であった。静脈内投与群の $T_{1/2}$ は、経口投与群とほぼ同様であった。また、血中放射能濃度の推移に標識体による顕著な差は認められなかった。（参照 2、74～76）

表 16 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

標識体	試料	[iqn- ¹⁴ C]キノフメリン							
投与方法		単回経口				単回静脈内		反復経口	
投与量		5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重/日	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	血漿	2	2	24	24	0.25	0.25	2	1
	全血	2	2	24	48	0.25	0.25	4	2
C _{max} (μg/g)	血漿	1.47	1.66	35.5	21.3	1.22	1.35	1.35	2.21
	全血	1.09	1.39	35.8	43.5	0.830	0.935	3.81	9.31
T _{1/2} (hr)	血漿	17.9	19.2	10.5	22.8	19.2	14.0	15.2	82.5 ^a
	全血	296 ^a	125 ^a	97.3 ^a	68.8 ^a	129 ^a	144 ^a	285 ^a	277 ^a
AUC _{0→t} ^b (hr・μg/g)	血漿	16.9	28.2	1,200	1,080	5.86	9.27	15.1	36.7
	全血	51.6	119	2,220	3,230	20.0	40.6	485	1,050
AUC _{0→∞} (hr・μg/g)	血漿	17.3	28.5	1,220	1,260	6.03	9.37		
	全血	123 ^a	187 ^a	3,560 ^a	4,820 ^a	33.4 ^a	72.8 ^a		
標識体	試料	[qui- ¹⁴ C] キノフメリン							
投与方法		単回経口							
投与量		5 mg/kg 体重							
性別		雄							
T _{max} (hr)	血漿	2							
	全血	2							
C _{max} (μg/g)	血漿	1.33							
	全血	0.978							
T _{1/2} (hr)	血漿	19.6							
	全血	296 ^a							
AUC _{0→t} ^b (hr・μg/g)	血漿	14.4							
	全血	53.4							
AUC _{0→∞} (hr・μg/g)	血漿	14.8							
	全血	136 ^a							

/ : 該当なし

^a : 概算値^b : 定量可能な最終採取時点までの AUC**b. 吸収率**

胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた胆汁、尿、肝臓及びカーカス中の残留放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群で 82.7%～91.5%、高用量投与群で 77.6%～87.4%と算出された。

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[iqn-¹⁴C]キノフメリンを低用

量若しくは高用量で単回経口投与若しくは低用量で 14 日間反復経口投与又は Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）に、[qui-¹⁴C]キノフメリンを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 17 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能は、いずれの投与群においても僅かであったが、主に肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、卵巣（雌）及び脂肪で比較的高く認められ、投与 48 時間後以降では血球又は全血を除く全ての組織で放射能濃度が低下した。（参照 2、75～78）

表 17 臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 48 時間後	投与 168~170 時間後 ^b
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	5 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	肝臓(8.21)、腹部脂肪(4.00)、副腎(3.50)、腎臓(2.64)、甲状腺(2.24)、脾臓(2.23)、精巣上体(1.54)、肺(1.36)、血漿(1.27)、心臓(1.18)、カーカス(1.06)、脳(0.990)、全血(0.940)、下垂体(0.917)、骨髄(0.829)、脾臓(0.791)、精巣(0.679)、骨格筋(0.660)、血球(0.520)	血球(0.581)、全血(0.266)、肝臓(0.221)、腹部脂肪(0.179)、腎臓(0.165)、肺(0.117)、精巣上体(0.109)、甲状腺(0.098)、脾臓(0.084)、副腎(0.082)、心臓(0.080)、脾臓(0.060)、カーカス(0.055)、下垂体(0.054)、脳(0.037)、骨格筋(0.033)、骨髄(0.028)、精巣(0.023)、血漿(0.021)	全血(0.199)、肝臓(0.062)、腎臓(0.060)、甲状腺(0.059)、心臓(0.045)、脾臓(0.044)、肺(0.043)、副腎(0.036)、精巣上体(0.031)、脾臓(0.022)、脳(0.022)、骨格筋(0.020)、カーカス(0.020)、腹部脂肪(0.011)、精巣(0.009)、骨(0.005)、血漿(0.002)
		雌	肝臓(9.97)、腎臓(5.00)、副腎(4.88)、卵巣(4.06)、腹部脂肪(3.90)、脾臓(3.44)、甲状腺(2.73)、心臓(2.17)、肺(2.03)、脳(1.98)、下垂体(1.78)、骨髄(1.69)、血漿(1.51)、子宮(1.44)、カーカス(1.44)、脾臓(1.41)、全血(1.27)、骨格筋(1.12)、血球(0.960)	血球(1.22)、全血(0.553)、腎臓(0.396)、肝臓(0.324)、腹部脂肪(0.283)、肺(0.275)、甲状腺(0.262)、脾臓(0.209)、副腎(0.209)、下垂体(0.163)、卵巣(0.161)、脾臓(0.154)、心臓(0.141)、カーカス(0.092)、脳(0.083)、骨格筋(0.075)、子宮(0.068)、血漿(0.049)	全血(0.515)、腎臓(0.204)、甲状腺(0.171)、肺(0.169)、脾臓(0.154)、骨髄(0.130)、卵巣(0.120)、副腎(0.114)、肝臓(0.107)、心臓(0.101)、下垂体(0.090)、脾臓(0.075)、カーカス(0.053)、骨格筋(0.048)、脳(0.047)、子宮(0.036)、腹部脂肪(0.021)、骨(0.009)、血漿(0.006)
	250 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	腹部脂肪(122)、肝臓(55.9)、精巣上体(28.5)、血球(25.7)、副腎(23.8)、腎臓(22.9)、全血(20.9)、脾臓(18.4)、血漿(17.2)	腹部脂肪(34.4)、血球(25.4)、肝臓(12.5)、全血(12.2)、精巣上体(11.6)、腎臓(7.98)、甲状腺(5.66)、下垂体(5.20)、肺(5.19)、副腎(4.92)、脾臓(4.20)、脾臓(3.40)、心臓(3.38)、カーカス(3.09)、骨髄(2.13)、血漿(1.93)	全血(11.0)、甲状腺(3.06)、腎臓(2.85)、肝臓(2.79)、肺(2.59)、脾臓(2.46)、心臓(2.24)、副腎(1.92)、精巣上体(1.53)、脳(1.27)、脾臓(1.11)、骨格筋(1.11)、腹部脂肪(0.521)、精巣(0.470)、血漿(0.243)
		雌	腹部脂肪(219)、肝臓(94.9)、腎臓(55.2)、副腎(53.2)、脾臓(44.9)、卵巣(44.8)、血球(33.2)、甲状腺(31.9)、カーカス(30.0)、肺(26.1)、全血(26.0)、心臓(23.0)、下垂体(22.8)、子宮(22.4)、血漿(20.6)	腹部脂肪(80.6)、血球(40.9)、全血(19.6)、肝臓(22.1)、腎臓(15.1)、甲状腺(14.3)、副腎(12.2)、卵巣(12.2)、肺(10.1)、脾臓(9.36)、カーカス(9.16)、脾臓(9.00)、下垂体(7.27)、心臓(6.75)、骨髄(5.91)、子宮(5.65)、脳(4.38)、骨格筋(3.58)、血漿(3.56)	全血(20.7)、腎臓(5.66)、脾臓(5.57)、肺(4.92)、肝臓(4.82)、副腎(4.39)、甲状腺(3.99)、心臓(3.66)、下垂体(3.62)、卵巣(3.00)、脾臓(2.37)、脳(2.34)、腹部脂肪(2.06)、子宮(1.55)、骨髄(0.965)、骨格筋(0.757)、血漿(0.435)

標識体	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 48 時間後	投与 168～170 時間後 ^b
	5 mg/kg 体重/ 日 (反復 経口)	雄			血球(5.87)、全血(2.68)、 脾臓(0.720)、肺(0.698)、 甲状腺(0.616)、骨髓 (0.526)、肝臓(0.523)、腎 臓(0.514)、心臓(0.401)、 副腎(0.361)、カーカス (0.237)、精巣上体 (0.199)、脳(0.197)、脾臓 (0.173)、骨格筋(0.173)、 骨(0.085)、精巣(0.065)、 腹部脂肪(0.059)、血漿 (0.013)
		雌			血球(13.3)、全血(5.71)、 脾臓(1.99)、卵巣(1.96)、 肺(1.71)、甲状腺(1.65)、 下垂体(1.62)、腎臓 (1.36)、副腎(1.21)、心臓 (0.942)、肝臓(0.887)、脾 臓(0.697)、脳(0.500)、 カーカス(0.461)、骨格筋 (0.445)、骨髓(0.418)、子 宮(0.216)、腹部脂肪 (0.149)、骨(0.105)、血漿 (0.029)
[qui- ¹⁴ C] キノフメ リン	5 mg/kg 体重	雄			血球(0.445)、全血 (0.204)、肺(0.070)、甲状 腺(0.063)、肝臓(0.056)、 腎臓(0.055)、脾臓 (0.046)、心臓(0.042)、下 垂体(0.042)、副腎 (0.038)、精巣上体 (0.026)、脳(0.022)、脾臓 (0.021)、骨格筋(0.018)、 骨髓(0.016)、精巣 (0.009)、骨(0.007)、腹部 脂肪(0.005)、血漿(0.005)

／：実施せず

a：低用量では投与 2 時間後、高用量では投与 24 時間後

b：低用量では投与 168 時間後、高用量では投与 170 時間後

③ 代謝

血中濃度推移試験 [5.(1)①a.] で得られた血漿及び血球、体内分布試験 [5.(1)②] で得られた血漿、肝臓、腎臓及び脂肪、排泄試験 [5.(1)④a.] で得られた尿及び糞並びに胆汁排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 18 に、血漿、血球、肝臓、腎臓及び脂肪中の代謝物は表 19 に示されている。

尿中には未変化のキノフメリンは認められず、代謝物として M11-Cys-Ac（異性体を含む。）、M4-Gln + M5-Gln 混合物等が認められた。糞中では未変化のキノフメリンが 1.1%TAR～9.6%TAR 検出され、代謝物として M3、M11-Cys-Gly 等が認められた。胆汁中には未変化のキノフメリンは認められず、代謝物として M4-Gln、M5-Gln 等が認められた。

血漿、血球、肝臓、腎臓及び脂肪中の残留放射能濃度は僅かであったが、未変化のキノフメリンが認められたほか、代謝物として血漿及び血球では M4、M5-Sul 等が、肝臓では M3、M20 等が、腎臓では M3、M11-Cys（異性体を含む。）等が、脂肪では M1 及び M3 が認められた。

キノフメリンのラットにおける主要代謝経路は、①水酸化による代謝物 M3、M7、M8 等のモノヒドロキシ体、代謝物 M4 等のジヒドロキシ体及びトリヒドロキシ体の生成、代謝物 M3 の水酸化及びメチル化による M5 の生成並びにこれらの代謝物の抱合体の生成、②酸化による代謝物 M1 の生成と考えられた。（参照 2、74～81）

表 18 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	キノフメリン	代謝物
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	5 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	尿	0～48 ^a	ND	M4-Gln+M5-Gln(2.2)、M4-Sul(1.8)、 M11-Cys-Gly*(1.0)、M5-Sul(0.5)、 M11-Cys-Ac*(0.5)、M12-Sul(0.5)、 M8-Gln(0.4)、M9-Gln(0.3)、M11-Gln(0.2)、 M9(0.2)、M11-Cys*(0.1)、M11+M11-Cys(0.1)、 M4(0.1)、M20-Cys-Ac(<0.1)
				0～48 ^b	ND	M8(1.4)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac*+M20-Cys-Gly(1.0)、 M11-Cys-Gly(0.7)、M5(0.7)、M11-Cys(0.6)、 M5-Sul(0.5)、M11-Gln(0.4)、M11(0.4)、 M4-Gln+M5-Gln(0.4)、OH-M5-Gln(0.3)、 M7(0.2)、M4(0.1)、diOH-M4(0.1)
			糞	0～48 ^a	1.2	M3(0.6)、M11-Cys(0.4)、M9(<0.1)
				0～48 ^b	3.2	M3(5.5)、M11-Cys-Gly(5.4)、M11-Cys*(4.2)、 M5(3.9)、M8(3.3)、M7(3.2)、M20(2.3)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac* +M20-Cys-Gly (1.7)、 M4-Gln(1.5)、M5-Sul(1.2)、OH-M5-Gln(0.3)、 M20-Cys(0.3)
			胆汁	0～48	ND	M5-Gln(17.3)、M4-Gln(13.9)、M5 (6.5)、 M11-GSH*(5.9)、M8-Gln(5.0)、 M8-H ₂ O-Sul(5.0)、M20-Gln*(4.7)、 M11-Cys-Gly(4.5)、M11-Cys-Ac*(2.7)、 M5-Sul(2.4)、M11-Cys(1.8)、M4(1.7)、 M20-Cys-Ac(0.1)
		雌	尿	0～48 ^a	ND	M11-Cys-Ac*(11.1)、M4-Gln+M5-Gln(10.6)、 M12-Sul(6.1)、M11-Cys-Gly*(2.5)、 M8-Gln(1.7)、M11-Gln(0.9)、M11+M11-Cys (0.7)、M20-Cys-Ac(0.7)、M4-Sul(0.6)、 M20-Sul(0.5)、M11-Cys*(0.4)、M9(0.4)、
				0～48 ^b	ND	M8-Gln+M11-Cys-Ac*+M20-Cys-Gly(4.8)、 M5(1.9)、M7(1.5)、M11-Cys-Gly(1.2)、 M4-Gln+M5-Gln(0.9)、M20-Sul(0.7)、 OH-M5-Gln(0.6)、M8(0.5)、M11-Cys(0.4)、 M11-Gln(0.4)、M5-Sul(0.3)、diOH-M4(0.1)
			糞	0～48 ^a	1.1	M3(0.6)、M9(0.6)、M11-Cys(<0.1)
				0～48 ^b	3.0	M3(9.4)、M11-Cys-Gly(5.7)、M11-Cys*(2.3)、 M8(2.0)、M7(1.9)、M5(0.7)、M4-Gln(0.1)
			胆汁	0～48	ND	M5-Gln(12.7)、M4-Gln(10.9)、 M8-H ₂ O-Sul(2.8)、M11-GSH*(2.5)、 M20-Gln*(1.9)、M5 (1.7)、M11-Cys(1.2)、 M11-Cys-Ac*(1.2)、M4(1.2)、M8-Gln(0.9)、 M11-Cys-Gly(0.6)、M20-Cys-Ac(0.4)、 M5-Sul(<0.1)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	キノフ メリン	代謝物
	250 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	尿	0～48 ^a	ND	M4-Sul+M12-Sul(2.0)、M4-Gln+M5-Gln(1.6)、 M11-Cys-Gly*(1.3)、M8-Gluc(0.8)、 M11-Cys-Ac*(0.6)、M11-Gln(0.4)、 M11-Cys*(0.3)、M11+M11-Cys(0.3)、M9(0.2)、 M9-Gln(0.2)、M20-Cys-Ac(0.2)、M5-Sul(0.2)、 M20-Sul(0.1)、M4(<0.1)
				0～72 ^b	ND	M8-Gln+M11-Cys-Ac*+M20-Cys-Gly (1.3)、 M8(1.1)、M5(0.7)、M11-Cys-Gly(0.5)、 M4-Gln+M5-Gln (0.5)、M5-Sul(0.3)、 M11(0.3)、M11-Cys(0.3)、diOH-M4(0.2)、 M11-Gln(0.2)、OH-M5-Gln(0.1)、M7(0.1)、 M3 (<0.1)
			糞	0～48 ^a	4.7	M3(0.4)、M9(0.2)、M11-Cys(0.2)
				0～72 ^b	5.3	M11-Cys-Gly(10.9)、M3(8.7)、M8(8.0)、 M11-Cys*(8.0)、M5(6.6)、M7(5.1)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac*+M20-Cys-Gly (2.5)、 M20-Cys(1.7)、M5-Sul(1.5)
			胆汁	0～48	ND	M5-Gln(16.1)、M5+M20-Gln*(12.0)、 M4-Gln(11.2)、M8-Gln+M11-Cys-Ac*(11.1)、 M11-GSH*(6.9)、M4(1.5)、M20-Cys-Ac(1.4)、 M5-Sul(1.3)、M11-Cys(1.0)、M11-Cys-Gly(0.9)
		雌	尿	0～48 ^a	ND	M11-Cys-Ac*(2.5)、M12-Sul(1.3)、 M4-Gln+M5-Gln (1.0)、M11-Cys-Gly*(1.0)、 M11+M11-Cys (0.6)、M4-Sul(0.6)、 M11-Cys*(0.5)、M8-Gln(0.4)、M11-Gln(0.3)、 M9(0.3)、M4(0.2)、M20-Cys-Ac(0.2)
				0～72 ^b	ND	M8(3.4)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac*+M20-Cys-Gly (2.4)、 M5(0.9)、M11-Cys-Gly(0.7)、 M4-Gln+M5-Gln(0.7)、M11-Gln(0.5)、 M11-Cys(0.5)、M5-Sul(0.4)、M11(0.3)、 diOH-M4(0.1)、OH-M5-Gln(0.1)、M4(0.1)、 M7(0.1)、M3(<0.1)
			糞	0～48 ^a	9.6	M3(1.3)、M9(0.5)、M11-Cys(0.2)
				0～72 ^b	5.7	M3(13.2)、M11-Cys-Gly(8.4)、M11-Cys*(8.9)、 M7(5.1)、M8(4.8)、M5(3.8)、M20-Cys(1.7)、 M5-Sul(0.7)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac*+M20-Cys-Gly(0.6)、 M4-Gln(<0.1)
			胆汁	0～48	ND	M5-Gln(14.6)、M4-Gln(13.1)、M20-Gln*(7.8)、 M11-GSH*(5.6)、M8-Gln+M11-Cys-Ac*(4.4)、 M5(2.0)、M4(1.7)、M11-Cys-Ac (1.6)、 M11-Cys(1.5)、M20-Cys-Ac(0.9)、 M11-Cys-Gly(0.8)、M5-Sul(0.3)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	キノフ メリン	代謝物
	5 mg/kg 体重/ 日 (反復 経口)	雄	尿	最終 投与後 0～48	ND	M8-Gln+M11-Cys-Ac*(1.00)、 M4-Gln+M5-Gln(0.47)、M11-Cys(0.39)、 M11-Cys-Gly(0.33)、M8(0.26)、M9(0.23)、 M11(0.22)、M12-Sul(0.22)、M5-Sul(0.15)、 diOH-M4*(0.14)、OH-M5-Gln(0.13)、 M11-Gln(0.12)、M5(0.09)、M20-Cys(0.05)
			糞		2.53	M11-Cys-Gly(9.05)、M3(4.19)、 M11-Cys(3.80)、M8(3.80)、M5(3.21)、 M7(2.70)、M20(2.29)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac*(1.74)、 M4-Gln+M5-Gln (0.47)
		雌	尿		0.01	M8-Gln+M11-Cys-Ac* (4.36)、M12-Sul(2.72)、 M11-Cys(1.21)、M4-Gln+M5-Gln(1.05)、 M9(0.45)、M11-Cys-Gly(0.42)、M5(0.31)、 diOH-M4*(0.30)、M11(0.28)、M8(0.24)、 OH-M5-Gln (0.20)、M20-Cys(0.18)、 M20-Sul(0.16)、M5-Sul(0.14)、M11-Gln(0.12)
			糞		2.04	M11-Cys-Gly(5.43)、M3(5.22)、 M8-Gln+M11-Cys-Ac* (4.56)、M11-Cys(4.24)、 M8(3.93)、M7(3.02)、M5(2.93)、M20(2.81)、 M4-Gln+M5-Gln(2.20)、M11(1.24)
[qui- ¹⁴ C] キノフメ リン	5 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	尿	0～24	ND	M8-Gln+M11-Cys-Ac*(1.5)、 M4-Gln+M5-Gln(1.1)、M11-Cys(0.7)、 M11-Cys-Gly(0.6)、M9(0.5)、M5(0.5)、 M5-Sul(0.4)、M8(0.3)、M11(0.3)、 diOH-M4*(0.1)
			糞	0～48	3.3	M11-Cys-Gly(7.3)、M11-Cys(6.9)、M8(4.3)、 M3(4.1)、M5(2.9)、M11-Cys-Ac (2.2)、M7(2.1)、 M20(1.2)、M20-Cys(0.3)

ND：検出されず

*：複数の異性体の含量。<0.1%TAR の異性体は 0.1%TAR として合算。

a：胆汁排泄試験 [5.(1)④b.] で得られた試料

b：排泄試験 [5.(1)④a.] で得られた試料

表 19 血漿、血球、肝臓、腎臓及び脂肪中の代謝物 (µg/g)

標識体	投与量	性別	試料 ^a	キノフメリン	代謝物
[iqn- ¹⁴ C] キノフメリン	5 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	血漿 ^b	0.247	M5-Sul(0.441)、M4(0.211)、M5(0.145)、 M8-Gln(0.058)、M5-Gln(0.037)、 M11-Cys*(0.024)、M11(0.018)、 M11-Gln(0.017)、M21(0.011)、M3(0.008)
			血球	0.097	M5-Sul(0.107)、M4(0.073)、M5(0.025)、 M1(0.011)、M3(0.008)、M11(0.007)、 M8-Gln(0.007)
			血漿 ^c	0.229	M5-Sul+M20 (0.273)、M4(0.220)、 M5+M20-Gln(0.104)、M1(0.077)、 M12-Sul(0.056)、M11-Cys*(0.045)、M3(0.013)
			肝臓	1.21	M4-Sul+M5+M12-Sul+M20-Gln(0.367)、 M20(0.363)、M3(0.200)、M5-Sul(0.159)、 M8(0.113)、M7(0.106)、M20-Sul(0.072)、 M11-Cys*(0.064)、M4(0.060)、M1(0.057)
			腎臓	0.407	M3(0.233)、M11-Cys*(0.225)、M12-Sul(0.062)、 M5+M20-Gln(0.060)、M4(0.050)、M8(0.037)、 M20(0.037)、M5-Sul(0.031)、M20-Sul(0.025)
			脂肪	2.94	M1(0.179)、M3(0.146)
		雌	血漿 ^b	0.149	M4(0.787)、M5(0.220)、M5-Sul(0.085)、 M11-Gln(0.060)、M11-Cys*(0.035)、 M5-Gln(0.031)、M11(0.031)、M21(0.031)
			血球	0.065	M4(0.360)、M5(0.034)、M5-Sul(0.018)、 M3(0.012)、M1 (0.010)、M21(0.010)、 M11-Cys*(0.009)、M11-Gln(0.006)、 M11(0.006)、M5-Gln(0.005)
			血漿 ^c	0.215	M4(0.611)、M5+M20-Gln(0.143)、M3(0.037)、 M11-Cys*(0.035)、M5-Sul(0.034)、 M12-Sul(0.030)、M20 (0.026)、M1(0.018)
			肝臓	0.828	M3(1.11)、M4-Sul+M5 +M12-Sul+M20-Gln(0.711)、M20(0.297)、 M5-Sul(0.158)、M7(0.131)、M20-Sul(0.126)、 M8(0.086)、M1(0.068)、M11-Cys*(0.059)、 M4(0.054)
			腎臓	0.312	M3(0.782)、M11-Cys*(0.407)、M4(0.145)、 M12-Sul(0.102)、M5+M20-Gln(0.071)
			脂肪	2.54	M3(0.428)、M1(0.055)
	250 mg/kg 体重 (単回 経口)	雄	血漿 ^b	1.13	M5-Sul(16.3)、M5(2.84)、M4(2.44)、 M20-Cys(1.43)、M8-Gln(0.915)、 M11-Gln(0.671)、M11(0.641)、M5-Gln(0.519)、 M21(0.397)、M11-Cys*(0.366)
			血球	0.410	M5-Sul(2.39)、M4(0.870)、M5(0.532)、 M8-Gln(0.222)
			血漿 ^c	0.821	M5-Sul(3.70)、M20(2.34)、M5+M20-Gln(1.16)、 M4(1.10)、M11-Cys*(0.853)、M1(0.580)、 M12-Sul(0.580)

標識体	投与量	性別	試料 ^a	キノフメリン	代謝物
			肝臓	5.09	M4-Sul+M5 +M12-Sul+M20-Gln (2.90)、M8(1.67)、M3(1.52)、M7(1.48)、M20 (0.538)、M5-Sul(0.365)、M4(0.230)、M1(0.192)
			腎臓	1.07	M4+M8(2.16)、M3(1.04)、M11-Cys*(0.753)、M5+M20-Gln(0.554)、M5-Sul(0.412)、M20(0.383)、M12-Sul(0.284)、M7(0.227)
			脂肪	86.8	M3(2.31)、M1(1.47)
		雌	血漿 ^b	2.15	M4(8.03)、M5(7.79)、M5-Sul(6.82)、M21(0.882)、M5-Gln(0.559)、M11-Gln(0.470)、M7(0.441)、M11(0.294)
			血球	0.787	M4(3.22)、M5(1.20)、M5-Sul(1.12)、M3(0.193)
			血漿 ^c	1.66	M4(5.35)、M5+M20-Gln(2.69)、M5-Sul(1.15)、M12-Sul(0.743)、M20(0.690)、M1(0.354)、M11-Cys*(0.266)
			肝臓	5.12	M4-Sul+M5+M12-Sul+M20-Gln(6.32)、M3(5.69)、M20(1.95)、M5-Sul(1.05)、M4(1.01)、M7(0.898)、M8(0.823)、M11-Cys*(0.785)、M20-Sul(0.636)、M1(0.449)
			腎臓	2.94	M3(4.85)、M11-Cys*(3.38)、M4(1.09)、M12-Sul(0.970)、M5+M20-Gln(0.735)、M8(0.441)、M20(0.382)
			脂肪	160	M3(3.55)
	5 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	血漿	0.150	M4(0.256)、M20-Sul(0.202)、M5-Sul(0.072)、M5(0.071)、M1(0.041)
		雌	血漿	0.130	M4(0.862)、M5(0.176)

*：複数の異性体の含量

a：採取時間は単回経口 5 mg/kg 投与群で 2 時間後、250 mg/kg 投与群で 24 時間後、14 日間反復経口投与群で最終投与 2 時間後

b：血中濃度推移試験 [5.(1)①a.] で得られた試料

c：体内分布試験 [5.(1)②] で得られた試料

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[iqn-¹⁴C]キノフメリンを低用量若しくは高用量で単回経口投与若しくは低用量で 14 日間反復経口投与又は Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）に[qui-¹⁴C]キノフメリンを低用量で単回経口投与して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

単回経口投与後の尿及び糞中排泄率は表 20 に、反復経口投与後の尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に糞中に排泄された。単回経口投与群では、投与後 168（低用量投与群）又は 170（高用量投与群）時間の糞中排

泄率は 78.6%TAR～96.1%TAR、尿中排泄率は 7.05%TAR～16.4%TAR であり、反復経口投与群では、最終投与後 168 時間の糞中排泄率は 97.6%TAR～105%TAR、尿中排泄率は 5.24%TAR～15.7%TAR であった。

[iqn-¹⁴C]キノフメリン単回経口投与群及び[qui-¹⁴C]キノフメリン投与群では投与後 48 時間の呼気中排泄が測定されたが、全ての投与群で定量限界未満であった。（参照 75～77）

表 20 単回経口投与後の尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	試料採取 時間(hr)	[iqn- ¹⁴ C]キノフメリン				[qui- ¹⁴ C]キノ フメリン
		5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
		雄	雌	雄	雌	雄
尿	0～48	8.76	15.8	5.90	10.7	7.80
	0～168 又は 0～170 ^a	8.96	16.4	7.05	12.5	7.90
糞	0～48	86.2	72.8	79.1	52.7	83.2
	0～168 又は 0～170 ^a	88.7	78.6	96.1	94.7	84.6
肝臓	168 又は 170 ^a	0.08	0.11	0.07	0.09	0.06
消化管 ^b	168 又は 170 ^a	0.03	0.06	0.03	0.05	0.02
カーカス	168 又は 170 ^a	0.33	0.84	0.49	0.92	0.45
ケージ 洗浄液	0～168 又は 0～170 ^a	0.48	1.02	1.50	1.25	0.68

^a：低用量投与群では投与後 168 時間、高用量投与群では投与後 170 時間に採取された試料における測定値

^b：内容物を含む

表 21 反復経口投与後の尿及び糞中排泄率（%TAR）

採取時点	初回投与後 0～24 時間		7 日投与後 0～24 時間		14 日投与後 0～168 時間	
性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	7.51	13.9	5.45	13.5	5.24	15.7
糞	70.2	46.1	81.1	73.0	97.6	105
ケージ洗浄液	0.69	1.04	0.47	1.36	0.88	1.45
カーカス＋組織					4.74	8.75

注) 各投与日当たりの投与量に対する割合

／：該当なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 6 匹）に、[iqn-¹⁴C]キノフメリンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験

が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。

投与放射能は、低用量群の雌を除き主に胆汁中に排泄され、投与後 48 時間の胆汁中排泄率は低用量投与群の雄で 80.9%TAR、高用量投与群の雌雄で 65.1%TAR～75.6%TAR であった。低用量投与群の雌では胆汁中及び尿中に同程度の放射能が排泄された。（参照 2、81）

表 22 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	80.9	41.7	75.6	65.1
尿	9.29	39.2	9.92	10.3
糞	6.24	8.27	10.4	13.0
肝臓	0.16	0.22	0.27	0.25
消化管 ^a	0.20	0.41	0.53	2.13
カーカス	1.10	1.61	1.64	1.91
ケージ洗浄液	0.66	1.56	0.97	0.63

^a：内容物を含む

6. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与）

キノフメリン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 23 に示されている。（参照 2、82）

表 23 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
Wistar Hannover ラット ^a 雌 5 匹	>2,000	<限界試験> 投与量：2,000 mg/kg 体重(1 匹) 腹臥位、起立不能、沈静、昏睡、 呼吸緩徐、体温低下、流涙及び散瞳 1 匹中 1 匹が死亡 <主試験> 投与量：550(1 匹)及び 2,000 mg/kg 体重(3 匹) 2,000 mg/kg 体重：沈静、自発運動 低下、筋力低下、緩徐呼吸、体温 低下及び散瞳(投与 3 時間～1 日後) 550 mg/kg 体重以上：よろめき歩 行(投与 3 時間～1 日後) 死亡例なし

^a：上げ下げ法による評価。溶媒として、1%CMC 水溶液が用いられた。

（２）一般薬理試験

マウス、ラット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 24 に示されている。（参照 2、83）

表 24 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	一般状態 (FOB 法)	Wistar ラット	雄 5 雌 5	0、80、400、 2,000 (経口)	80	400	2,000 mg/kg 体重 雌雄：緩徐呼吸、警戒性低下、保持時の反応性低下、触反応低下、運動協調性低下、瞳孔径拡張、聴覚反応低下、空中正向反射低下 雄：よろめき歩行/歩行失調、筋緊張低下、瞳孔反射低下 雌：腹臥位/側臥位、はいずり歩行/歩行失調、流涙、瞳孔径縮小、視覚による位置認識低下、疼痛反応低下、活動回数減少 400 mg/kg 体重以上 雄：うずくまり姿勢/腹臥位、瞳孔径縮小 雌：多尿、筋緊張低下、瞳孔反射低下 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	雄： 0、89、250、 700、2,000 雌： 0、250、 700、2,000 (経口)	250	700	2,000 mg/kg 体重 雌雄：腹臥位/側臥位/背臥位、呼吸数減少、活動性低下、よろめき歩行、警戒性低下、体温下降、四肢緊張低下、躯体緊張低下、視覚による位置認識低下、触反応低下、疼痛反応低下、反応性低下 雄：群居行動低下、瞳孔径拡張、流涙、耳介反射低下、空中正向反射低下 雌：振戦、痙攣、皮膚蒼白、警戒心亢進、心拍数減少、握力低下、受動性亢進、反応性亢進 700 mg/kg 体重以上 雌雄：腹筋緊張低下 雄：心拍数減少、握力低下、角膜反射低下、受動性亢進 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし

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
呼吸 循環 器 系	血圧、 心拍数	Wistar ラット	雄 5	0、80、400、 2,000 (経口)	400	2,000	2,000 mg/kg 体重： 心拍数減少
	呼吸パ ターン、 呼吸数	Wistar ラット	雄 5	0、80、400、 2,000 (経口)	400	2,000	2,000 mg/kg 体重： 緩徐呼吸、呼吸数減少

注) 溶媒として 1%CMC 水溶液が用いられた。

＜反復投与試験におけるキノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血中濃度について＞

ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7.(1)～(3)]、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [8.(1)]、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(2)] 及びマウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [8.(3)] において、キノフメリン及び代謝物の血漿中濃度に投与量に伴った増加が認められたが、一貫した線形性はなかった。ラットでは雄に比べて雌で投与量当たりのキノフメリン並びに代謝物 M4 及び M5 の C_{max} 及び AUC の高値が認められた。マウス及びイヌでは顕著な性差は認められなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、80、250、1,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 4,000 ppm 投与群においては、回復群 (一群雌雄各 10 匹、投与期間終了後 4 週間休薬) が設けられた。また、投与 11 週に各投与群雌雄各 5 匹から頸静脈採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された (結果は表 26 及び 27 参照)。

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.19	16.0	64.1	256
	雌	6.02	19.0	76.0	261

表 26 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度 (µg/mL)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		80	250	1,000	4,000	80	250	1,000	4,000
キノフメリン									
採取 時期 (時) ^a	6	0.04	0.09	0.30	1.66	0.08	0.25	0.81	2.29
	10	0.03	0.07	0.18	0.75	0.06	0.13	0.51	1.53
	17	<0.02～ 0.03 ^b	0.07	0.18	0.73	0.05	0.12	0.42	1.52
代謝物 M4									
採取 時期 (時) ^a	6	0.13	0.04	1.13	3.29	0.27	1.22	3.88	6.24
	10	<0.03～ 0.04 ^b	0.10	0.65	1.41	0.24	0.77	2.94	4.08
	17	<0.03～ 0.03 ^b	0.09	0.51	1.52	0.20	0.54	1.73	3.52
代謝物 M5									
採取 時期 (時) ^a	6	<0.02～ 0.02 ^b	0.04	0.28	0.57	0.05	0.15	0.39	1.85
	10	<0.02～ 0.02 ^b	0.04	0.31	0.51	0.04	0.12	0.29	1.80
	17	<0.02	0.05	0.19	0.33	0.04	0.08	0.26	0.87
代謝物 M5-Sul									
採取 時期 (時) ^a	6	0.15	0.28	2.15	3.47	<0.06～ 0.11 ^b	0.19	0.77	8.92
	10	0.14	0.23	2.29	3.25	<0.06～ 0.07 ^b	0.17	0.82	9.04
	17	0.11	0.47	1.65	2.10	<0.06～ 0.07 ^b	0.11	0.64	4.80

注 定量限界：キノフメリン：0.02 µg/mL、M4：0.03 µg/mL、M5：0.02 µg/mL、M5-Sul：0.06 µg/mL

a：投与 11 週の午前 6 時、10 時及び午後 5 時

b：個体値の範囲

表 27 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の
血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (ppm)	雄				雌			
	80	250	1,000	4,000	80	250	1,000	4,000
キノフメリン								
T _{max} (時) ^a	6(5)	6(4) 17(1)	6(4) 17(1)	6(5)	6(4) 10(1)	6(5)	6(5)	6(3) 10(1) 17(1)
C _{max} (μg/mL)	0.04	0.09	0.32	1.66	0.08	0.25	0.81	2.53
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.69	1.84	5.36	25.6	1.46	4.03	13.9	43.1
代謝物 M4								
T _{max} (時) ^a	6(5)	10(4) 17(1)	6(5)	6(5)	10(4) 17(1)	6(5)	6(5)	6(5)
C _{max} (μg/mL)	0.13	0.10	1.13	3.29	0.27	1.22	3.88	6.24
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	1.31	1.77	18.3	49.2	5.58	20.1	66.4	111
代謝物 M5								
T _{max} (時) ^a	6(1) 10(1) -(3)	6(3) 17(2)	6(3) 10(1) 17(1)	6(4) 10(1)	6(5)	6(5)	6(5)	6(3) 10(2)
C _{max} (μg/mL)	0.01	0.05	0.33	0.58	0.05	0.15	0.39	1.98
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.08	1.07	6.01	10.9	1.05	2.73	7.51	34.4
代謝物 M5-Sul								
T _{max} (時) ^a	6(4) 10(1)	6(1) 17(4)	6(3) 10(1) 17(1)	6(2) 10(3)	6(2) -(3)	6(4) 10(1)	6(2) 10(2) 17(1)	6(2) 10(3)
C _{max} (μg/mL)	0.16	0.48	2.48	3.57	0.03	0.19	0.88	9.63
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	3.13	8.41	47.4	68.3	0.51	3.73	17.5	174

注：平均値は、定量限界未満のデータは 0 として計算した。

() 内は匹数、-：算出されず

^a：血液採取時刻

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

各投与群の全生存動物の肝臓及び腎臓について、PCNA 染色を実施した結果、4,000 ppm 投与群の雌雄で腎臓の髓質外帯外層の近位尿細管上皮細胞に、雌で肝臓の小葉中心領域の肝細胞に PCNA 陽性指数⁴の増加が認められ、細胞増殖活性の亢進が示唆された。

4,000 ppm 投与群で認められた毒性所見は、脱毛（雌雄）、盲腸の絶対及び比

⁴ PCNA 陽性指数 (%) = PCNA 陽性細胞数 / 検査細胞数 × 100

重量増加（雌雄）、肝臓の小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着（雌）及び腎臓の近位尿細管上皮細胞多核巨細胞形成（雌雄）を除いて4週間の回復期間により回復性あるいは回復傾向が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：16.0 mg/kg 体重/日、雌：19.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、84）

表 28 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
4,000 ppm	・死亡(主群 1 例、回復群 1 例) ・脱毛(投与 2 週以降) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1～4 週) ・食餌効率低下^{§1} ・Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・PLT 及び Ret 増加 ・APTT 延長 ・GGT 及び AST 増加 ・腎比重量⁵、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・直腸粘膜固有層の泡沫細胞集簇及び杯細胞減少 ・肝小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着^{§2}、^a、び慢性肝細胞肥大^{§2}及び小葉中心性肝細胞壊死^{§2} ・腎髄質外帯外層近位尿細管上皮細胞変性及び尿細管好塩基性変化	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・食餌効率低下^{§1} ・MCH 及び MCHC 減少 ・PLT 及び Ret 増加 ・ALP、Glob、T.Chol 及び TG 増加 ・クロール減少 ・A/G 比低下 ・肝比重量及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着^a、び慢性肝細胞肥大及び小葉中心性肝細胞壊死 ・腎近位尿細管上皮多核巨細胞形成、髄質外帯外層近位尿細管上皮細胞変性及び再生上皮細胞発生頻度増加
1,000 ppm 以上	・Ht 減少 ・T.Chol 増加 ・クロール減少 ・肝比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・腎近位尿細管上皮多核巨細胞形成	・脱毛(投与 1 週以降) ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・GGT 増加 ・腎比重量増加 ・甲状腺絶対^{§3}及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・直腸粘膜固有層泡沫細胞集簇及び杯細胞減少
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

^{§2}：統計学的有意差はないが、投与の影響と判断した。

^{§3}：4,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：シュモール反応陽性であったことから、褐色色素はリボフスチンであることが示唆された。

（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：一群雌雄各 4 匹）を用いた混

⁵ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

餌投与（原体：0、160、570、2,000 及び 4,500（雄）又は 6,000（雌）ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 13 週に衛星群の各群雌雄各 4 匹から後大静脈採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された（結果は表 30 参照）。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	570 ppm	2,000 ppm	4,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.4	77.1	258	575	／
	雌	24.9	87.9	305		

／：実施されず

表 30 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与量 (ppm)	雄				雌			
	160	570	2,000	4,500	160	570	2,000	6,000
キノフメリン	<0.02	0.08	0.17	0.19	<0.02 ^{a、b}	<0.02 ^{a、c}	0.07	0.18
代謝物 M4	<0.03	0.04	0.12	0.13	0.05	0.10	0.38	0.85
代謝物 M5	0.07	0.44	0.74	1.24	0.06	0.06	0.32	0.58
代謝物 M5-Sul	<0.06 ^{a、d}	0.23	0.60	1.91	0.16	0.30	2.41	5.52

注) 定量限界：キノフメリン：0.02 $\mu\text{g/mL}$ 、M4：0.03 $\mu\text{g/mL}$ 、M5：0.02 $\mu\text{g/mL}$ 、M5-Sul：0.06 $\mu\text{g/mL}$

a：定量限界未満のデータは 0 として計算した。

b：4 匹中 1 匹が定量限界未満

c：4 匹中 3 匹が定量限界未満

d：4 匹中 2 匹が定量限界未満

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 6,000 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対重量増加が認められたが、2,000 ppm 投与群の雌雄及び 6,000 ppm 投与群の雌については肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、570 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で結腸びらん、結腸炎症、結腸粘膜上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雄で 160 ppm (21.4 mg/kg 体重/日)、雌で 570 ppm (87.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、85）

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm		・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Ret 増加 ・脾髄外造血亢進
4,500 ppm	・眼/眼瞼蒼白化(3 例)^{§1}(投与 7～13 週) ・体重増加抑制(投与 13 週) ・食餌効率低下^{§2} ・Ht、Hb、RBC、MCHC 及び Eos 減少 ・MCV、Ret、PLT 及び Neu 増加 ・A/G 比低下 ・TG 及びカルシウム増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腸間膜リンパ節形質細胞増生^{§1} ・結腸粘膜下浮腫^{§1} ・直腸炎症及び粘膜上皮過形成^{§1} ・副腎束状帯細胞内脂肪滴減少	
2,000 ppm 以上	・皮膚蒼白化^{§3}(投与 3～13 週)^a ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・TP 減少 ・脾絶対及び比重量増加^{§3} ・脾髄外造血亢進^{§3}	・体重増加抑制(投与 7 週以降) ・食餌効率低下^{§2} ・Glu 減少 ・結腸びらん、炎症及び粘膜上皮過形成^{§3}
570 ppm 以 上	・Alb 減少 ・副腎絶対及び比重量増加^{§4} ・結腸びらん、炎症及び粘膜上皮過形成^{§5} ・腸間膜リンパ節リンパ球増生^{§6}	570 ppm 以下 毒性所見なし
160 ppm	毒性所見なし	

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§3：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§4：570 ppm 投与群では比重量の統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§5：570 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§6：570 及び 2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：2,000 ppm 投与群では投与 7～9 週

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、5、20、70 及び 250/140 mg/kg 体重/日⁶）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

また、投与 13 週に全動物から撓側皮静脈採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された（結果は表 32 及び 33 参照）。

⁶本試験に先立って実施された用量設定試験（投与量：0、30、120、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）の結果、500 mg/kg 体重/日以上投与群で尿中ビリルビン排泄、著しい体重減少等が認められたことから、本試験の最高用量群は 250 mg/kg 体重/日の用量で開始したが、体重及び摂餌量が著しく減少したため、一時的に検体投与が中止され、雄は投与 3 週、雌は投与 4 週から 140 mg/kg 体重/日に変更された。しかし、再び摂餌量及び体重減少が観察されたため、投与 10 週で投与を中止し、剖検された。なお、最高用量群の評価は実施されなかった。

表 32 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/ 日)		雄			雌		
		5	20	70	5	20	70
キノフメリン							
投与後 時間 (hr)	2	0.62	3.72	10.9	0.29	1.34	5.60
	4	0.30	4.66	15.0	0.12	1.05	5.24
	24	0.02	0.42	1.13	0.05	0.20	1.48
代謝物 M4							
投与後 時間 (hr)	2	0.77	0.87	1.76	0.58	1.19	1.82
	4	0.54	1.60	3.72	0.32	1.05	2.06
	24	0.03	0.15	0.31	0.04	0.10	0.46
代謝物 M5							
投与後 時間 (hr)	2	0.02	<0.01～ 0.03 ^a	0.05	<0.01	<0.01～ 0.04 ^a	<0.01～ 0.11 ^a
	4	<0.01～ 0.02 ^a	0.04	0.08	<0.01～ 0.01 ^a	<0.01～ 0.03 ^a	<0.01～ 0.10 ^a
	24	<0.01	<0.01	<0.01～ 0.02 ^a	<0.01	<0.01	<0.01～ 0.02 ^a
代謝物 M5-Sul							
投与後 時間 (hr)	2	<0.03	<0.03	<0.03～ 0.11 ^a	<0.03	<0.03	<0.03～ 0.19 ^a
	4	<0.03	<0.03	<0.03～ 0.18 ^a	<0.03	<0.03	<0.03～ 0.17 ^a
	24	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

定量限界：キノフメリン：0.01 µg/mL、M4：0.01 µg/mL、M5：0.01 µg/mL、M5-Sul：0.03 µg/mL

^a：個体値の範囲

表 33 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の
血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
	5	20	70	5	20	70
キノフメリン						
T _{max} (hr)	2	2～4 ^a	4	2～24 ^a	2～24 ^a	2～4 ^a
C _{max} (μg/mL)	0.62	6.14	15.0	0.30	1.63	7.64
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	4.79	63.2	200	2.41	16.4	85.1
代謝物 M4						
T _{max} (hr)	2	4	4	2～24 ^a	2～24 ^a	2～24 ^a
C _{max} (μg/mL)	0.77	1.60	3.72	0.59	1.24	3.53
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	7.71	20.9	47.9	5.01	14.9	31.3
代謝物 M5						
T _{max} (hr)	2	2～4 ^a	4	4、－	2～4 ^a 、－	2～4 ^a
C _{max} (μg/mL)	0.02	0.04	0.08	－	0.02	0.06
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.14	0.44	1.03	0.03	0.19	0.72
代謝物 M5-Sul						
T _{max} (hr)	－	－	4、－	－	－	2～4 ^a 、－
C _{max} (μg/mL)	－	－	0.06	－	－	0.04
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	－	－	0.74	－	－	0.40

－：算出されず

^a：個体値の範囲

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加、肝臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、86）

表 34 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
70 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制^{§1}（投与 1 週以降） ・MCV 増加 ・MCHC 減少 ・ALT 増加^{§1} ・肝クッパー細胞褐色色素沈着^{§1、a} ・肝細胞細胞質内好酸性封入体^{§1} ・小葉中心性肝細胞空胞化^{§1}	・体重増加抑制^{§1}（投与 1 週以降） ・摂餌量減少(1 例)^{§1}(投与 1 週以降) ・MCV 増加 ・GGT 増加 ・TP 及び T.Chol 減少 ・AST 及び ALT 増加^{§1} ・肝クッパー細胞褐色色素沈着^{§1、a} ・肝細胞細胞質内好酸性封入体^{§1} ・小葉中心性肝細胞空胞化^{§1}
20 mg/kg 体重/日 以上	・ALP 及び GGT 増加^{§2} ・Alb 減少 ・T.Chol 減少^{§1} ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大^{§1}	・ALP 増加^{§2} ・Alb 減少^{§2} ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大^{§1}
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：20 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：プルシアンブルー染色及びシュモール反応いずれも陽性であったことから、褐色色素はヘモジデリン及びリポフスチンであることが示唆された。

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、3、12 及び 50 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。また、投与 50 週に全生存動物から撓側皮静脈採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された（結果は表 35 及び 36 参照）。

表 35 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)		雄			雌		
		3	12	50	3	12	50
キノフメリン							
投与後 時間 (hr)	2	0.30	2.88	9.26	0.13	2.97	4.95
	4	0.14	1.01	6.98	0.05	1.26	7.80
	24	<0.01 ~0.08 ^a	0.04	0.41	<0.01~ 0.02 ^a	0.15	0.92
代謝物 M4							
投与後 時間 (hr)	2	0.66	1.44	2.40	0.47	1.54	1.33
	4	0.54	1.17	3.72	0.43	1.29	2.08
	24	0.05	0.05	0.18	<0.02~ 0.09 ^a	0.08	0.23
代謝物 M5							
投与後 時間 (hr)	2	<0.01 ~0.01 ^a	0.03	0.05	<0.01	0.04	<0.01~ 0.09 ^a
	4	<0.01	0.03	0.07	<0.01	0.03	0.07
	24	<0.01	<0.01	<0.01~ 0.01 ^a	<0.01	<0.01	<0.01~ 0.02 ^a
代謝物 M5-Sul							
投与後 時間 (hr)	2	<0.03	<0.03	<0.03~ 0.03 ^a	<0.03	<0.03	<0.03~ 0.03 ^a
	4	<0.03	<0.03	<0.03~ 0.11 ^a	<0.03	<0.03	<0.03~ 0.03 ^a
	24	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

注 定量限界: キノフメリン: 0.01 µg/mL、M4: 0.01 µg/mL、M5: 0.01 µg/mL、M5-Sul: 0.03 µg/mL

^a: 4 例の個体値の範囲

表 36 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の
血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
	3	12	50	3	12	50
キノフメリン						
T _{max} (hr)	2	2	2～4 ^a	2	2	2～4 ^a
C _{max} (μg/mL)	0.30	2.88	9.85	0.13	2.97	10.7
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	2.34	17.3	99.7	0.95	21.4	106
代謝物 M4						
T _{max} (hr)	2	2～4 ^a	2～4 ^a	2～4 ^a	2	2～4 ^a
C _{max} (μg/mL)	0.66	1.44	3.79	0.55	1.54	2.39
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	7.82	16.2	47.6	6.05	18.2	28.1
代謝物 M5						
T _{max} (hr)	2、－	2	2～4 ^a	－	2	2～4 ^a
C _{max} (μg/mL)	0.00	0.03	0.07	0.00	0.04	0.07
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.01	0.34	0.92	0.00	0.38	0.87
代謝物 M5-Sul						
T _{max} (hr)	－	－	4、－	－	－	2～4 ^a 、－
C _{max} (μg/mL)	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00	0.02
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.00	0.00	0.32	0.00	0.00	0.18

注：平均値は、定量限界未満のデータは 0 として計算した。

－：算出されず

^a：個体値の範囲

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加が認められたが、12 mg/kg 体重/日投与群の雌については肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌で、GGT 増加、肝臓の絶対及び比重量増加、肝細胞褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雄で 3 mg/kg 体重/日、雌で 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、87）

表 37 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	・ Lym 減少 ・ MCV 及び MCH 増加 ・ ALP 増加 ・ TP 及び Alb 減少 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化^{§1} ・ 肝クッパー細胞褐色色素沈着^b	・ MCV、MCH 及び PLT 増加 ・ ALP 及び GGT 増加 ・ TP 及び Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞褐色色素沈着^{§1、a} ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化 ・ 肝細胞細胞質内好酸性封入体^{§1}
12 mg/kg 体重/日 以上	・ WBC 減少 ・ GGT 増加 ・ 肝絶対^{§2} 及び比重量増加 ・ 肝細胞褐色色素沈着^{§1、a} ・ び慢性肝細胞肥大^{§2}	12 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：12 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：シュモール反応陽性であったことから、褐色色素はリポフスチンであることが示唆された。

b：プルシアンブルー染色及びシュモール反応いずれも陽性であったことから、褐色色素はヘモジデリン及びリポフスチンであることが示唆された。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性試験群：一群雌雄各 51 匹、1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、250 及び 500/750/1,000⁷ ppm、平均検体摂取量は表 38 参照）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。また、投与 50 週に慢性毒性試験群の各群雌雄各 5 匹から頸静脈採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された（結果は表 39 及び 40 参照）。

⁷ 体重当たりの被験物質摂取量を一定にするため、高用量群の投与量を 500 ppm から 750 ppm（投与 25 週）、1,000 ppm（投与 37 週）に増量した。

表 38 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			80 ppm	250 ppm	500/750/ 1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性試験群	雄	3.28	10.4	34.2
		雌	4.26	13.5	46.7
	1 年間慢性毒性 試験群	雄	3.75	11.3	31.9
		雌	4.84	15.2	42.3

表 39 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度 (µg/mL)

投与量 (ppm)		雄			雌		
		80	250	500/750/1,000	80	250	500/750/1,000
キノフメリン							
採取 時期 (時) ^a	6	0.04	0.12	0.40	0.06	0.17	0.76
	10	0.03	0.09	0.27	0.05	0.15	0.65
	17	0.03	0.07	0.33	0.06	0.13	0.66
代謝物 M4							
採取 時期 (時) ^a	6	0.04	0.18	1.60	0.26	0.96	3.25
	10	<0.03～ 0.05 ^{bc}	0.14	0.88	0.21	0.68	2.31
	17	0.03	0.14	0.96	0.21	0.50	1.98
代謝物 M5							
採取 時期 (時) ^a	6	0.04	0.09	0.30	0.08	0.26	0.81
	10	0.04	0.09	0.36	0.08	0.32	0.86
	17	0.03	0.09	0.32	0.08	0.34	0.59
代謝物 M5-Sul							
採取 時期 (時) ^a	6	0.17	0.44	1.45	<0.06	<0.06～ 0.16 ^{b、c}	<0.06～ 0.50 ^{b、c}
	10	0.19	0.47	1.83	<0.06	<0.06～ 0.11 ^{b、c}	0.24
	17	0.16	0.46	1.91	<0.06～ 0.06 ^{b、d}	<0.06～ 0.17 ^{b、c}	0.23

注 定量限界：キノフメリン：0.02 µg/mL、M4：0.03 µg/mL、M5：0.02 µg/mL、M5-Sul：0.06 µg/mL

a：投与 50 週の午前 6 時、10 時及び午後 5 時

b：個体値の範囲

c：5 匹中 1 匹が定量限界未満

d：5 匹中 4 匹が定量限界未満

表 40 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の
血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (ppm)	雄			雌		
	80	250	500/750/1,000	80	250	500/750/1,000
キノフメリン						
T _{max} (時) ^a	6(5)	6(5)	6(4) 17(1)	6(3) 17(2)	6(4) 10(1)	6(2) 10(1) 17(2)
C _{max} (μg/mL)	0.04	0.12	0.41	0.07	0.17	0.82
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.81	2.24	8.21	1.45	3.60	16.6
代謝物 M4						
T _{max} (時) ^a	6(5)	6(5)	6(5)	6(5)	6(5)	6(5)
C _{max} (μg/mL)	0.04	0.18	1.60	0.26	0.96	3.25
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.83	3.67	28.1	5.48	17.0	60.1
代謝物 M5						
T _{max} (時) ^a	6(3) 10(2)	6(3) 10(1) 17(1)	6(2) 10(3)	6(4) 17(1)	10(2) 17(3)	6(2) 10(3)
C _{max} (μg/mL)	0.04	0.10	0.38	0.09	0.38	0.89
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	0.89	2.13	7.73	1.96	7.37	17.5
代謝物 M5-Sul						
T _{max} (時) ^a	6(3) 10(2)	6(3) 10(1) 17(1)	6(3) 17(2)	17(1)	6(1) 10(1) 17(2)	6(2) 10(3)
C _{max} (μg/mL)	0.20	0.52	2.04	0.01	0.10	0.25
AUC _{0→24} (hr・μg/mL)	4.10	10.9	41.6	0.12	2.18	5.33

注：平均値は、定量限界未満のデータは 0 として計算した。

()内は匹数

^a：血液採取時刻

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 41 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、500/750/1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が、250 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 250 ppm（雄：10.4 mg/kg 体重/日）、雌で 80 ppm（4.26 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、88）

表 41-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
500/750/1,000 ppm	・体重増加抑制(投与 72 週以降)及び摂餌量減少(投与 92 週以降) ・T.Chol 及びカリウム増加	・脱毛(投与 12 週以降) ・摂餌量減少(投与 44 週以降) ・食餌効率低下^{§1} ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・Ret 増加 ・T.Chol 増加 ・直腸杯細胞減少^{§2}
250 ppm 以上	250 ppm 以下	・体重増加抑制(投与 100 週以降) ^a
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：500/750/1,000 ppm 投与群では投与 32 週以降

表 41-2 1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
500/750/1,000 ppm	・T.Chol 増加	・体重増加抑制(投与 44 週以降) ・摂餌量減少(投与 48 週) ・食餌効率低下^{§1} ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・T.Chol 増加 ・直腸杯細胞減少^{§2}
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（発がん性試験群：一群雌雄各 56 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、300 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 42 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。また、投与 52 週に 52 週と殺群の各群雌雄各 5 匹から後大静脈採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された（結果は表 43 参照）。

表 42 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.46	33.5	110
	雌	5.14	30.6	102

表 43 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度 (µg/mL)

性別	雄			雌		
投与量	50 ppm	300 ppm	1,000 ppm	50 ppm	300 ppm	1,000 ppm
キノフメリン	<0.02	<0.02	0.03	<0.02	<0.02	0.03
代謝物 M4	<0.03	<0.03	0.07	<0.03	0.03	0.12
代謝物 M5	<0.02	0.14	0.57	<0.02	0.04	0.25
代謝物 M5-Sul	<0.06	<0.06	0.22	<0.06	0.07	0.41

注 定量限界: キノフメリン: 0.02 µg/mL, M4: 0.03 µg/mL, M5: 0.02 µg/mL, M5-Sul: 0.06 µg/mL
 平均値は、定量限界未満のデータは 0 として計算した。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 44 に、大腸（結腸及び直腸）における腫瘍性病変の発生頻度は表 45 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雌雄で大腸癌の発生頻度の増加が認められた。

1,000 ppm 投与群の雌雄では大腸（結腸、直腸及び盲腸）のびらん/潰瘍、炎症及び粘膜上皮過形成が認められており、結腸及び直腸における腺癌の発生機序は持続的な刺激に起因した二次的作用によるものと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で死亡率増加、結腸炎症等、雌で白内障が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：5.46 mg/kg 体重/日、雌：5.14 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、89）

表 44 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
1,000 ppm	・ 自発運動減少(投与 45 週以降) ・ 皮膚蒼白化及び眼/眼瞼蒼白化(投与 33 週以降) ・ 体重増加抑制(投与 64 週以降) ・ 盲腸びらん/潰瘍^{§1}、炎症及び粘膜上皮過形成^{§1} ・ 結腸粘膜上皮過形成^{§1} ・ 直腸びらん/潰瘍^{§1}及び炎症^{§1} ・ 腎尿細管拡張 ・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進 ・ 脾臓髓外造血亢進 ・ 腸間膜リンパ節形質細胞増生	・ 盲腸びらん/潰瘍^{§1}、炎症^{§1}及び粘膜上皮過形成^{§1} ・ 結腸びらん/潰瘍^{§1}及び炎症 ・ 直腸びらん/潰瘍^{§1}、炎症^{§1}及び粘膜上皮過形成^{§1} ・ 腸間膜リンパ節形質細胞増生^{§1}
300 ppm 以上	・ 死亡率増加 ・ 結腸びらん/潰瘍^{§1}及び炎症^{§2} ・ 膀胱内腔拡張、炎症^{§2}及び尿路上皮過形成^{§2} ・ 腎盂炎/腎盂腎炎^{§2} ・ 精囊^{§2}、凝固腺^{§2}及び前立腺炎症	・ 白内障^{§2}
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 45 大腸（結腸及び直腸）における腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群	0 ppm	50 ppm	300 ppm	1,000 ppm	0 ppm	50 ppm	300 ppm	1,000 ppm
検査動物数	56	56	56	56	56	56	56	56
結腸腺癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6*,## (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (7)
直腸腺癌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
大腸腺癌合計	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6*,## (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5* (9)

注) ・大腸腺癌の背景データ（試験実施機関で10年間に実施した全14試験の対照群における発生頻度）：雄；6/728（0.82%）、雌；1/728（0.14%）

・1,000 ppm 投与群の雄では1個体で結腸及び直腸に腺癌がみられ、5個体で結腸のみに腺癌がみられた。1,000 ppm 投与群の雌では、5個体全てに結腸又は直腸のいずれかに腺癌がみられた。

・下段()内は検査動物数に対する割合（%）

*：Fisher 直接確率検定、 $p<0.05$ 、##：Peto 傾向検定、 $p<0.01$

9. 神経毒性試験

（1）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各10匹）を用いた単回強制経口投与（原体：0、50、200及び800 mg/kg 体重、溶媒：1% CMC 水溶液）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 46 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で覚醒状態低下、運動協調性失調、体温低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、90）

表 46 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 mg/kg 体重	一般状態観察： ・自発運動低下 ^{§1} 及び低体温 ^{§1} ・呼吸緩徐、探索行動低下、よろめき歩行、反応性低下、瞳孔径拡大、運動数及び立ち上がり回数減少、腹臥位 ^{§1} FOB： ・接触反応、聴覚反応、空中立ち直り反射及び握力(前肢及び後肢)低下 ・自発運動量減少	・死亡(4例、投与3又は4日後) 一般状態観察： ・[呼吸緩徐、低体温、腹臥位 ^{§1} 、側臥位 ^{§1} 、起立不能 ^{§1} 、沈静 ^{§1} 、自発運動低下、外部生殖器周囲の被毛の汚れ ^{§1} 、鼻部周囲の赤色粘稠性物質付着 ^{§1} 、角膜表面粗造 ^{§1} 、散瞳 ^{§1} 、流涙 ^{§1}] ・探索行動低下、瞳孔径拡大、運動数及び立ち上がり回数減少、腹臥位及び寄りかかり FOB： ・接触反応及び握力(後肢)低下 ・接近反応及び疼痛反応低下
200 mg/kg 体重以上	一般状態観察： ・覚醒状態低下 ^{§2} 、運動協調性失調 ^{§2} 、筋緊張低下 ^{§2} FOB： ・体温低下	一般状態観察： ・覚醒状態低下 ^{§2} 、運動協調性失調 ^{§2} 、よろめき歩行 ^{§2} 、筋緊張低下、反応性低下 ^{§2} FOB： ・体温低下、握力(前肢)低下、自発運動量減少、接触反応 ^{§2} 、聴覚反応 ^{§2} 及び空中立ち直り反射 ^{§2} 低下
50 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：死亡動物で認められた所見

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：200 mg/kg 体重投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 47 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		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	61.8	192
	雌	21.3	73.3	211

神経行動学的検査及び神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：61.8

mg/kg 体重/日、雌：73.3 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、91）

10. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、80、500 及び 3,000 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 48 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			80 ppm ^a	500 ppm ^a	3,000 ppm ^a
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重 /日)	P 世代	雄	4.70	28.3	176
		雌	6.06	37.9	205
	F ₁ 世代	雄	5.35	33.5	225
		雌	6.67	41.8	258

^a：被験物質摂取量を一定に保つため、雌については哺育期間中（P 及び F₁ 世代）の飼料中濃度を半量（40、250 及び 1,500 ppm）とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雄で、P 及び F₁ 親動物の精巣上体並びに F₁ 親動物の精巣及び精囊の絶対重量減少が認められ、P 及び F₁ 親動物で精巣上体尾部の正常形態精子出現率が減少し、F₁ 親動物で精巣上体尾部の精子数が減少したが、精巣の精子形成サイクルに変化は認められなかった。また、3,000 ppm 投与群の雌で、P 及び F₁ 親動物に発情休止期の延長による発情周期延長、F₁ 親動物に連続休止期の増加による正常性周期率減少が認められ、P 及び F₁ 親動物で妊娠期間延長、着床数減少、産児数減少及び卵巣の絶対重量減少が認められたが、病理組織学的検査あるいは平均原始卵胞数で変化は認められなかった。

3,000 ppm 投与群において、F₁ 児動物の雄で包皮分離遅延が、雌で膈開口遅延が認められたが、いずれも体重増加抑制に基づく発育遅延による変化と考えられた。

本試験において、親動物では、500 ppm 以上投与群の雄で近位尿細管上皮細胞多核巨細胞形成が、雌で腎臓の比重量増加、甲状腺の絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓及び胸腺の比重量減少等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物とも 80 ppm（P 雄：4.70 mg/kg 体重/日、P 雌：6.06 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：5.35 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：6.67 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

また、3,000 ppm 投与群の雄で精巣上体尾部正常形態精子出現率減少、交尾率減少、交尾所要日数延長等が、雌で発情周期延長、正常性周期率減少、妊娠期間延長、着床数減少及び産児数減少が認められたことから、繁殖能に対する無毒性

量は、500 ppm (P 雄 : 28.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 37.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 33.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 41.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、92)

表 49 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	3,000 ppm	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1、16 及び 17 週) ・精巢上体尾部正常形態精子出現率減少 ・肝及び腎比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・精巢上体絶対重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・尿細管好塩基性変化 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・発情周期延長 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・産児数減少 ・肝及び腎比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・下垂体絶対及び比重量減少 ・卵巣絶対重量減少 ・小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着及び肝細胞壊死 ・腎髄質外帯外層近位尿細管上皮細胞変性及び再生性近位尿細管上皮細胞 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・交尾率減少^{§1} 及び交尾所要日数延長 ・精巢上体尾部精子数減少及び正常形態精子出現率減少 ・肝、腎及び脾比重量増加 ・甲状腺絶対^{§1} 及び比重量増加 ・精巢上体、精巢及び精囊絶対重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着及び肝細胞壊死^{§1} ・腎髄質外帯外層近位尿細管上皮細胞変性及び再生性近位尿細管上皮細胞 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・発情周期延長 ・正常性周期率減少 ・妊娠期間延長 ・着床数減少 ・産児数減少 ・肝及び副腎比重量増加 ・下垂体絶対及び比重量減少 ・卵巣絶対重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着及び肝細胞壊死^{§1} ・腎髄質外帯外層近位尿細管上皮細胞変性及び再生性近位尿細管上皮細胞 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	500 ppm 以上	・近位尿細管上皮細胞多核巨細胞形成^{§2}	・腎比重量増加	・近位尿細管上皮細胞多核巨細胞形成	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・副腎束状帯細胞び慢性肥大^{§2}
	80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
児動物	3,000 ppm	・低体重 ・包皮分離遅延 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・腎絶対重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・胸腺皮質リンパ球減少^{§1}	・低体重 ・膈開口遅延 ・肝比重量増加 ・腎絶対重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・胸腺皮質リンパ球減少^{§1}	・低体重 ・胸腺絶対重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・胸腺皮質リンパ球減少	・低体重 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・び慢性肝細胞肥大 ・胸腺皮質リンパ球減少
	500 ppm	・肝比重量増加 ・腎比重量減少	・胸腺絶対及び比重量減少 ・腎比重量減少	・肝比重量増加 ・胸腺比重量減少	・肝比重量増加
	80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた

§2：500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠 6～9 日）、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）が、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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、93）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、90 mg/kg 体重/日投与群で、流産（2 例、妊娠 17 及び 26 日）、早産（1 例、妊娠 28 日）、体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6 日以降）が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群では 1 例で流産（妊娠 26 日）が認められた。

胎児では、90 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重が認められた。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で流産が、胎児では 90 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は、母動物で

10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 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、94）

1 1. 遺伝毒性試験

キノフメリン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いたコメット試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表 50 に示されているとおり、全て陰性であったことから、キノフメリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、95～99）

表 50 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①0.76～5,000 µg/プレート(-S9) 2.3～5,000 µg/プレート(+S9) ②2.4～5,000 µg/プレート(-S9) 9.8～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺) ①10～50 µg/プレート(-S9) 20～80 µg/プレート(+S9) ②10～55 µg/mL(-S9) 20～85 µg/mL(+S9)	陰性 ^a
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	6 時間処理 32.8～64 µg/mL(-S9) 32.8～80 µg/mL(+S9) 24 時間処理 13.2～44.4 µg/mL(-S9)	陰性
in vivo	コメット試験 ICR マウス (肝臓及び結腸) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (21 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 3 時間後に標本作製)	陰性
	小核試験 ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 及び 48 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：-S9 において、突然変異体頻度の散発的で僅かな増加が最高用量のみで観察されたが、再現性はなかった。

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

キノフメリン（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 51 に示されている。（参照 2、100、101）

表 51 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮 ^a	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重減少(投与 1 及び 3 日後) 死亡例なし
		>2.09	>2.09	

^a : 24 時間閉塞貼付

^b : 4 時間ばく露（ダスト）

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対して投与 1 時間後にごく軽度の刺激性（結膜発赤、浮腫及び分泌物）が認められたが、投与 24 時間後には消失した。皮膚刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた局所リンパ節法（LLNA 法）による皮膚感作性試験及び Hartley モルモットを用いた Maximization 法による皮膚感作性試験が実施され、結果はいずれも陰性であった。（参照 2、102～105）

（３）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：一群雌雄各 3 匹）を用いた経皮投与（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、投与 1 及び 28 日の投与前、投与開始 3 時間後及び被験物質除去 3 時間後に衛星群の一群雌雄各 3 匹から採血して、キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の血漿中濃度が測定された（結果は表 52 参照）。

表 52 キノフメリン並びに代謝物 M4、M5 及び M5-Sul の
血漿中薬物動態学的パラメータ（投与最終日）

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
	50	200	1,000	50	200	1,000
キノフメリン						
T _{max} (hr) ^a	1.0	6.0	6.0	9.0	3.0	6.0
C _{max} (ng/L)	64.6	111	243	68.7	177	468
AUC _{0→24} (hr・ng/mL)	1,070	2,430	4,630	1,390	3,410	8,700
代謝物 M4						
T _{max} (hr) ^a	1.0	3.0	0.0	6.0	3.0	1.0
C _{max} (ng/L)	90.8	156	547	215	745	1,850
AUC _{0→24} (hr・ng/mL)	1,290	3,080	8,500	4,010	13,700	35,900
代謝物 M5						
T _{max} (hr) ^a	3.0	6.0	6.0	6.0	3.0	1.0
C _{max} (ng/L)	31.9	73.8	183	35.5	122	461
AUC _{0→24} (hr・ng/mL)	566	1,550	3,380	765	2,450	8,340
代謝物 M5-Sul						
T _{max} (hr) ^a	3.0	3.0	3.0	3.0	0.0	1.0
C _{max} (ng/L)	120	285	1,060	26.1	101	204
AUC _{0→24} (hr・ng/mL)	2,450	5,810	17,400	567	2,150	4,090

^a : 個体毎の T_{max} の平均

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、Hb、Ht、WBC、Lym の減少等、雌雄で投与部位の表皮肥厚が認められたことから、全身性の無毒性量は、雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日、皮膚の局所作用に対する無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、106）

表 53 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 表皮肥厚(適用部位) ^{§1}	・ Hb、Ht、WBC 及び Lym 減少 ・ T.Chol、PL、β- Glob 比及び β- Glob 濃度増加 ・ 表皮肥厚(適用部位) ^{§1}
200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1} : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（原体混在物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、原体混在物）

原体混在物①、②、③、④及び⑤のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 54 に示されている。（参照 2、107～111）

表 54 急性毒性試験概要（経口投与、原体混在物）

被験物質 ^a	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
原体混在物①	Wistar ラット 雌 7 匹 ^b	1,100	自発運動低下、不規則呼吸、自発運動消失、流涙、横臥、腹臥位、排糞量減少、低体温、拒食、着色便(緑色) 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
原体混在物②	Wistar ラット 雌 11 匹 ^b	2,000	歩行異常、自発運動低下、不規則呼吸、自発運動消失、横臥、着色便(白色)、拒食、流涙、口の周囲の汚れ、排糞量減少 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
原体混在物③	Wistar ラット 雌 13 匹 ^b	2,000	自発運動低下、腹臥位、流涙、呼吸数減少、低体温、拒食、口の周囲の汚れ、生殖器周囲の汚れ、粘液便、着色便(白色)、自発運動消失、横臥、歩行異常、不規則呼吸、無便、排糞量減少、体重増加抑制 2,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物④	Wistar ラット 雌 9 匹 ^b	550	不規則呼吸、自発運動低下、自発運動低下/消失、腹臥位、横臥、流涙、排糞量減少、歩行異常 550 mg/kg 体重以上で死亡例

被験物質 ^a	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
原体混在物⑤	Wistar ラット 雌 5 匹 ^b	>2,000	症状及び死亡例なし

^a : 溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

^b : 上げ下げ法による評価

2. 遺伝毒性試験（原体混在物）

原体混在物①、②、③、④及び⑤について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 55 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2、112～116）

表 55 遺伝毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物①	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	39.1～1,250 µg/プレート(-S9) 156～5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
原体混在物②	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物③	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	TA98、TA100、TA1535、TA1537 株 39.1～1,250 µg/プレート(+/-S9) WP2uvrA/pKM101 株 156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物④	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	TA98、TA100、TA1535、TA1537 株 39.1～1,250 µg/プレート(+/-S9) WP2uvrA/pKM101 株 313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体混在物⑤	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA/pKM101 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「キノフメリン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したキノフメリンを用いた植物代謝試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のキノフメリンであった。このほかに、代謝物として M1 及び M2 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

キノフメリン及び代謝物 M1 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、キノフメリンの最大残留値は、茶（荒茶）の 26.4 mg/kg であり、代謝物 M1 の最大残留値は、水稻（稲わら）の 0.05 mg/kg、可食部においては茶（荒茶）の 0.02 mg/kg であった。

^{14}C で標識したキノフメリンを用いた家畜代謝試験の結果、未変化のキノフメリンのほか、ヤギでは代謝物 M3（抱合体を含む。）、M4（抱合体を含む。）、M9（抱合体を含む。）、M10 抱合体、M11 抱合体及び M20 が、ニワトリでは代謝物 M3 及び M4 が 10%TRR を超えて認められた。

キノフメリン並びに代謝物 M3、M6 及び M10 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、ウシにおける分析対象化合物の最大残留値は、キノフメリンで 2.90 $\mu\text{g/g}$ （乳脂肪）、代謝物 M3 で 1.48 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）、M6 で 0.0116 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）、M10 で 0.0265 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）であった。ニワトリにおける分析対象化合物の最大残留値は、キノフメリンで 0.173 $\mu\text{g/g}$ （脂肪）、代謝物 M3 で 0.145 $\mu\text{g/g}$ （卵黄）、代謝物 M10 で 0.0126 $\mu\text{g/g}$ （肝臓）であり、代謝物 M6 はいずれの試料においても定量限界未満であった。

魚介類における最大推定残留値は 0.0924 mg/kg であった。

^{14}C で標識したキノフメリンのラットを用いた動物体内動態試験の結果、投与後 48 時間の吸収率は低用量投与群で 82.7%～91.5%、高用量投与群で 77.6%～87.4% であった。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中には未変化のキノフメリンは認められず、代謝物として M11-Cys-Ac（異性体を含む。）、M4-Gln + M5-Gln 混合物等が認められた。糞中では未変化のキノフメリンのほか、代謝物として M3、M11-Cys-Gly 等が認められた。胆汁中には未変化のキノフメリンは認められず、代謝物として M4-Gln、M5-Gln 等が認められた。血漿、血球、肝臓、腎臓及び脂肪中の残留放射能濃度は僅かであったが、未変化のキノフメリンが認められたほか、代謝物として血漿及び血球では M4、M5-Sul 等が、肝臓では M3、M20 等が、腎臓では M3、M11-Cys（異性体を含む。）等が、脂肪では M1 及び M3 が認められた。

各種毒性試験結果から、キノフメリン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）、大腸（びらん/潰瘍、炎症、粘膜上皮過形成等：マウス）に認められた。神経毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雌雄で大腸癌の発生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、雄で精巣上体尾部正常形態精子出現率減少、交尾率減少、交尾所要日数延長等が、雌で発情周期延長、正常性周期率減少、妊娠期間延長、着床数減少及び産児数減少が認められた。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、家畜で代謝物 M3（抱合体を含む。）、M4（抱合体を含む。）、M9（抱合体を含む。）、M10 抱合体、M11 抱合体及び M20 が認められた。代謝物 M3、M4、M9、M11 及び M20 はラットにおいても検出された。代謝物 M10 はラットでは検出されなかったものの、M9 の生成過程で生じると考えられ、畜産物残留試験の結果、予想飼料最大負荷量において定量限界未満であった。一方、代謝物 M3 はラットにおいて検出されたものの、親化合物より高い残留が認められる場合があった。また、畜産物残留試験においては、酵素及び酸による加水分解によって変換される代謝物を一括して分析されている。以上のことから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をキノフメリン（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をキノフメリン及び代謝物 M3（酵素及び酸による加水分解によって M3 に変換される代謝物を含む。）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 56 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 57 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 1 年間慢性毒性試験の 3 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 0.03 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、キノフメリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.03 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）	カプセル経口
（無毒性量）	3 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 6～27 日

(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 56 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、80、250、1,000、 4,000 ppm	雄：16.0 雌：19.0	雄：64.1 雌：76.0	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
		雄：0、5.19、16.0、 64.1、256 雌：0、6.02、19.0、 76.0、261			
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、300、1,000、3,000 ppm	雄：61.8 雌：73.3	雄：192 雌：211	雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少 (亜急性神経毒性 は認められない)
		雄：0、18.5、61.8、 192 雌：0、21.3、73.3、 211			
	2 年間 慢性毒性/発がん 性併合試験	0、80、250、 500/750/1,000 ppm	雄：10.4 雌：4.26	雄：34.2 雌：13.5	雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等 雌：体重増加抑制 (発がん性は認め られない)
		雄：0、3.28、10.4、 34.2、 雌：0、4.26、13.5、 46.7			
	2 世代 繁殖試験	0、80、500、3,000 ppm	親動物及び児動 物 P 雄：4.70 P 雌：6.06 F ₁ 雄：5.35 F ₁ 雌：6.67 繁殖能 P 雄：28.3 P 雌：37.9 F ₁ 雄：33.5 F ₁ 雌：41.8	親動物及び児動 物 P 雄：28.3 P 雌：37.9 F ₁ 雄：33.5 F ₁ 雌：41.8 繁殖能 P 雄：176 P 雌：205 F ₁ 雄：225 F ₁ 雌：258	親動物： 雄：近位尿細管上 皮細胞多核巨細 胞形成 雌：腎比重量増 加、甲状腺絶対及 び比重量増加等 児動物： 腎及び胸腺比重 量減少等 繁殖能： 雄：精巣上体尾部 正常形態精子出 現率減少、交尾率 減少、交尾所要日 数延長等 雌：発情周期延 長、正常性周期率 減少、妊娠期間延 長、着床数減少及 び産児数減少
		P 雄：0、4.70、28.3、 176 P 雌：0、6.06、37.9、 205 F ₁ 雄：0、5.35、33.5、 225 F ₁ 雌：0、6.67、41.8、 258			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性試験	0、15、50、150	母動物：15 胎児：50	母動物：50 胎児：150	母動物：体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、160、570、 2,000、4,500 ppm 雌：0、160、570、 2,000、6,000 ppm	雄：21.4 雌：87.9	雄：77.1 雌：305	雌雄：結腸びらん、炎症及び粘膜上皮過形成等
		雄：0、21.4、77.1、 258、575 雌：0、24.9、87.9、 305、860			
	18 か月 発がん性試験	0、50、300、1,000 ppm	雄：5.46 雌：5.14	雄：33.5 雌：30.6	雄：死亡率増加、 結腸炎症等 雌：白内障 (大腸癌発生頻度増加)
		雄：0、5.46、33.5、 110 雌：0、5.14、30.6、 102			
ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、90	母動物：10 胎児：30	母動物：30 胎児：90	母動物：流産 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、5、20、70、250/140	雄：5 雌：5	雄：20 雌：20	雌雄：ALP 増加、 肝絶対及び比重 量増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、3、12、50	雄：3 雌：12	雄：12 雌：50	雌雄：GGT 増加、 肝絶対及び比重 量増加、肝細胞褐色色素沈着等
ADI			NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 57 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	雌：550、2,000	－ 雌：よろめき歩行
	一般薬理 (一般状態)	0、80、400、2,000	雌雄：80 雄：うずくまり姿勢、腹臥位等 雌：筋緊張低下等
	一般薬理 (血圧、 心拍数)	雄：0、80、400、 2,000	400 心拍数減少
	一般薬理 (呼吸パターン、 呼吸数)	雄：0、80、400、 2,000	400 緩徐呼吸、呼吸数減少
	急性神経 毒性試験	0、50、200、800	雌雄：50 雌雄：覚醒状態低下、運動協調性失調、体温低 下等
	発生毒性 試験	0、15、50、150	母動物：50 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制
マウス	一般薬理 (一般状態)	雄：0、89、250、 700、2,000 雌：0、250、700、 2,000	雌雄：250 雄：腹筋緊張低下、心拍数減少等 雌：腹筋緊張低下
ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、90	母動物：30 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 －：無毒性量は設定できない

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
M1	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン =1-オキシド
M2	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) キノリン
M3	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン -8-オール
M3-Gln	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン -8-オールグルクロン酸抱合体
M4	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-7,8-ジヒ ドロキノリン-7,8-ジオール
M4-Gln	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-7,8-ジヒ ドロキノリン-7,8-ジオールグルクロン酸抱合体
M4-Sul	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-7,8-ジヒ ドロキノリン-7,8-ジオール硫酸抱合体
diOH-M4	—
M5	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-8-メト キシキノリン-7-オール
M5-Gln	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-8-メトキ シキノリン-7-オールグルクロン酸抱合体
M5-Sul	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)-8-メトキ シキノリン-7-イル硫酸水素
OH-M5-Gln	—
M6	3-(4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシメチル-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン -1-イル)キノリン-8-オール
M7	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)キノリン -7-オール
M8	3-(4,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1- イル)キノリン
M8-Gln	3-(4,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1- イル)キノリングルクロン酸抱合体
M8-H ₂ O-Sul	3-(4,4-ジフルオロ-6-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1- イル)キノリン水和物硫酸抱合体
M9	3-(4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン -1-イル)-7,8-ジヒドロキノリン-7,8-ジオール
M9-Gln	3-(4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン -1-イル)-7,8-ジヒドロキノリン-7,8-ジオールグルクロン酸抱合体
M9-Gln1	3-(4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン -1-イル)-7,8-ジヒドロキノリン-7,8-ジオールグルクロン酸抱合体の異性体
M10	[4,4-ジフルオロ-3-メチル-1-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-3- イル]メタノール
M10-Gln	[4,4-ジフルオロ-3-メチル-1-(キノリン-3-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン -3-イル]メタノールグルクロン酸抱合体
M11	トリヒドロキシキノフメリン
M11-Cys	トリヒドロキシキノフメリンシステイン抱合体
M11-Cys-Ac	トリヒドロキシキノフメリンアセチルシステイン抱合体

記号	化学名
M11-Cys-Gly	トリヒドロキシキノフメリンシステイニルグリシン抱合体
M11-Gln	トリヒドロキシキノフメリングルクロン酸抱合体
M11-GSH	トリヒドロキシキノフメリングルタチオン抱合体
M12	ジヒドロキシキノフメリン
M12-Sul	ジヒドロキシキノフメリン硫酸抱合体
M13	5-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)ピリジン-2,3-ジカルボン酸
M14	5-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1-イル)ピリジン-3-カルボン酸
M15	3-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-(1 <i>H</i>)-イソインドール-1-オン
M16	2-(2-カルボキシエチル)-5-[3-オキソ-1,2-ジヒドロ-(3 <i>H</i>)-イソインドール-1-イル]ピリジン-3-カルボン酸
M17	5-[3-オキソ-1,2-ジヒドロ-(3 <i>H</i>)-イソインドール-1-イル]ピリジン-2,3-ジカルボン酸
M18	5-[1-ヒドロキシ-3-オキソ-1,2-ジヒドロ-(3 <i>H</i>)-イソインドール-1-イル]ピリジン-2,3-ジカルボン酸
M19	2-カルバモイルベンゼンカルボン酸
M20	モノヒドロキシ-キノフメリン
M20-Cys	ヒドロキシキノフメリンシステイン抱合体
M20-Cys-Ac	ヒドロキシキノフメリンアセチルシステイン抱合体
M20-Cys-Gly	ヒドロキシキノフメリンシステイニルグリシン抱合体
M20-Gln	ヒドロキシキノフメリングルクロン酸抱合体
M20-Sul	ヒドロキシキノフメリン硫酸抱合体
M21	構造未知
原体 混在物①	—
原体 混在物②	—
原体 混在物③	—
原体 混在物④	—
原体 混在物⑤	—

<別紙２：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
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
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合検査
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)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
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
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
水稲 (露地) (玄米) 2015 年度	1	125	3	7	0.24	<0.01
				14	0.35	<0.01
				21	0.46	<0.01
	1	140	3	7	0.08	<0.01
				14	0.13	<0.01
				21	0.19	<0.01
	1	142	3	7	0.06	<0.01
				14	0.10	<0.01
				21	0.07	<0.01
水稲 (露地) (もみ米) 2015 年度	1	125	3	7	1.27	<0.01
				14	1.44	<0.01
				21	1.49	<0.01
	1	140	3	7	0.83	<0.01
				14	0.92	<0.01
				21	0.76	<0.01
	1	142	3	7	0.66	<0.01
				14	0.54	<0.01
				21	0.30	<0.01
水稲 (露地) (稲わら) 2015 年度	1	125	3	7	7.82	0.04
				14	7.02	0.04
				21	6.77	0.04
	1	140	3	7	6.68	0.04
				14	7.98	0.05
				21	5.23	0.02
	1	142	3	7	3.03	0.02
				14	3.18	0.02
				21	3.58	0.03
水稲 (露地) (玄米) 2016 年度	1	73	3	7	0.04	<0.01
				14	0.05	<0.01
				21	0.08	<0.01
				28	0.09	<0.01
	1	66.5	3	7	0.14	<0.01
				14	0.19	<0.01
				21	0.20	<0.01
				28	0.22	<0.01
	1	69	3	7	0.07	<0.01
				14	0.07	<0.01
				21	0.08	<0.01
				28	0.07	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
水稻 (露地) (稲わら) 2016 年度	1	73	3	7	3.93	0.02
				14	2.62	0.02
				21	2.75	0.01
				28	1.74	0.01
	1	66.5	3	7	6.44	0.02
				14	4.42	0.02
				21	4.14	0.02
				28	3.76	0.02
	1	69	3	7	2.46	0.02
				14	2.69	0.02
				21	1.92	0.02
				28	1.80	0.02
水稻 (露地) (玄米) 2017 年度	1	73	3	7	0.10	<0.01
				14	0.13	<0.01
				21	0.14	<0.01
				28	0.12	<0.01
				49	<0.01	<0.01
	1	66.5	3	7	0.10	<0.01
				14	0.16	<0.01
				21	0.16	<0.01
				28	0.08	<0.01
				49	<0.01	<0.01
	1	74	3	7	0.12	<0.01
				14	0.20	<0.01
				21	0.23	<0.01
				28	0.10	<0.01
				49	<0.01	<0.01
水稻 (露地) (もみ米) 2017 年度	1	73	3	7	0.93	<0.01
				14	1.02	<0.01
				21	0.71	<0.01
				28	0.56	<0.01
				49	0.01	<0.01
	1	66.5	3	7	0.64	<0.01
				14	0.58	<0.01
				21	0.54	<0.01
				28	0.24	<0.01
				49	<0.01	<0.01
	1	74	3	7	0.98	<0.01
				14	0.94	<0.01
				21	0.80	<0.01
				28	0.36	<0.01
				49	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
水稲 (露地) (稲わら) 2017 年度	1	73	3	7	4.20	0.03
				14	3.83	0.03
				21	3.64	0.04
				28	2.43	0.02
				49	1.10	<0.01
	1	66.5	3	7	2.63	0.02
				14	2.08	<0.01
				21	1.84	<0.01
				28	1.46	<0.01
				49	0.36	<0.01
	1	74	3	7	4.63	0.04
				14	4.40	0.04
				21	4.54	0.04
				28	2.56	0.02
				49	0.38	<0.01
水稲 (露地) (玄米) 2018 年度	1	71.5	3	7	0.12	<0.01
				14	0.12	<0.01
				21	0.14	<0.01
				28	0.13	<0.01
				49	<0.01	<0.01
	1	74	3	7	0.16	<0.01
				14	0.17	<0.01
				21	0.10	<0.01
				28	0.04	<0.01
				49	<0.01	<0.01
水稲 (露地) (稲わら) 2018 年度	1	71.5	3	7	3.25	0.01
				14	2.48	0.02
				21	2.36	0.02
				28	2.41	0.02
				49	0.33	<0.01
	1	74	3	7	3.85	0.04
				14	1.93	0.02
				21	1.30	0.02
				28	0.82	0.01
				49	0.54	<0.01
稲 WCS (露地) (植物体全体) 2016 年度	1	73	3	7	3.46	0.01
				14	1.60	<0.01
				21	0.89	<0.01
	1	66.5	3	7	1.72	<0.01
				14	1.04	<0.01
				21	0.72	<0.01
	1	70	3	7	1.20	<0.01
				14	0.74	<0.01
				21	0.23	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
小豆 (露地) (乾燥子実) 2020 年度	1	295	2	1	0.06	<0.01
				3	0.04	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	0.02	<0.01
				28	0.05	<0.01
				42	0.09	<0.01
				56	0.02	<0.01
	1	298,300	2	1	0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	0.01	<0.01
				28	0.02	<0.01
				42	0.04	<0.01
				56	0.02	<0.01
	1	293、295	2	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	0.03	<0.01
				28	0.04	<0.01
				42	0.15	<0.01
				56	0.04	<0.01
いんげんまめ (露地) (乾燥子実) 2020 年度	1	300	2	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	0.01	<0.01
				21	0.10	<0.01
				28	0.16	<0.01
				42	0.08	<0.01
				56	0.02	<0.01
	1	300	2	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.03	<0.01
				21	0.04	<0.01
				28	0.04	<0.01
				42	0.04	<0.01
				56	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	298	2	1	0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01
				21	0.02	<0.01
				28	0.03	<0.01
				42	0.04	<0.01
				56	<0.01	<0.01
えんどうまめ (露地) (乾燥子実) 2020 年度	1	299	2	1	0.04	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01
				56	<0.01	<0.01
	1	300	2	1	0.07	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.03	<0.01
				14	0.03	<0.01
				21	0.03	<0.01
				28	0.02	<0.01
				42	<0.01	<0.01
				56	<0.01	<0.01
	1	300	2	1	0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	0.01	<0.01
				14	0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01
				56	<0.01	<0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2015 年度	1	250	3	1	0.76	<0.01
				3	0.44	<0.01
				7	0.36	<0.01
				14	0.25	<0.01
	1	253、285	3	1	0.49	<0.01
				3	0.42	<0.01
				7	0.26	<0.01
				14	0.08	<0.01
キャベツ (露地) (葉球) 2017 年度	1	250	3	1	0.60	<0.01
				3	0.56	<0.01
				7	0.48	<0.01
				14	0.30	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	300	3	1	0.22	<0.01
				3	0.12	<0.01
				7	0.09	<0.01
				14	0.04	<0.01
	1	250	3	1	0.18	<0.01
				3	0.14	<0.01
				7	0.04	<0.01
				14	0.02	<0.01
	1	283	3	1	0.32	<0.01
				3	0.24	<0.01
				7	0.16	<0.01
				14	0.08	<0.01
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2018 年度	1	262	3	1	1.19	<0.01
				3	0.80	<0.01
				7	0.62	<0.01
				14	0.29	<0.01
	1	300	3	1	0.22	<0.01
				3	0.16	<0.01
				7	0.09	<0.01
				14	0.05	<0.01
	1	278	3	1	0.85	<0.01
				3	0.52	<0.01
				7	0.86	<0.01
				14	0.68	<0.01
結球レタス (施設) (茎葉) 2015 年度	1	214	3	1	1.48	<0.01
				3	1.20	<0.01
				7	0.80	<0.01
				14	0.77	<0.01
	1	290	3	1	0.62	<0.01
				3	0.14	<0.01
				7	0.10	<0.01
				14	0.05	<0.01
結球レタス (施設) (茎葉) 2017 年度	1	288	3	1	0.70	<0.01
				3	0.64	<0.01
				7	0.24	<0.01
				14	0.54	<0.01
	1	153、159	3	1	1.76	<0.01
				3	1.18	<0.01
				7	0.48	<0.01
				14	0.54	<0.01
	1	222	3	1	3.68	<0.01
				3	5.56	<0.01
				7	3.58	<0.01
				14	3.40	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	290	3	1	0.55	<0.01
				3	0.48	<0.01
				7	0.16	<0.01
				14	0.14	<0.01
リーフレタス (施設) (茎葉) 2017 年度	1	190	3	1 ^a	17.0	<0.01
				3 ^a	18.2	<0.01
				7 ^a	13.2	<0.01
				14	4.61	<0.01
	1	170	3	1 ^a	14.4	<0.01
				3 ^a	12.6	<0.01
				7 ^a	12.1	<0.01
				14	8.52	<0.01
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2017 年度	1	200	3	1 ^a	10.2	<0.01
				3 ^a	4.97	<0.01
				7 ^a	3.76	<0.01
				14	1.00	<0.01
	1	161、178	3	1 ^a	11.5	<0.01
				3 ^a	10.2	<0.01
				7 ^a	6.62	<0.01
				14	3.76	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2015 年度	1	188	3	1	0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
	1	167	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2017 年度	1	185	3	1	0.01	<0.01
				3	0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
	1	179	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
	1	200	3	1	0.02	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
	1	167	3	1	0.02	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
アスパラガス (施設) (若茎) 2016 年度	1	700	3	1	0.56	<0.01
				3	0.12	<0.01
				7	<0.01	<0.01
	1	700	3	1	0.62	<0.01
				3	0.08	<0.01
				7	0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
ミニトマト (施設) (果実) 2016 年度	1	300	3	1	0.38	<0.01
				3	0.28	<0.01
				7	0.25	<0.01
	1	288	3	1	0.46	<0.01
				3	0.38	<0.01
				7	0.52	<0.01
	1	286	3	1	0.36	<0.01
				3	0.30	<0.01
				7	0.26	<0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2017 年度	1	233	3	1	0.62	<0.01
				3	0.41	<0.01
				7	0.40	<0.01
				14	0.46	<0.01
	1	250	3	1	0.18	<0.01
				3	0.18	<0.01
				7	0.14	<0.01
				14	0.12	<0.01
	1	286	3	1	0.67	<0.01
				3	0.85	<0.01
				7	0.90	<0.01
				14	0.84	<0.01
ミニトマト (施設) (果実) 2018 年度	1	236	3	1	0.36	<0.01
				3	0.34	<0.01
				7	0.29	<0.01
				14	0.32	<0.01
				21	0.27	<0.01
	1	279	3	1	0.62	<0.01
				3	0.56	<0.01
				7	0.42	<0.01
				14	0.48	<0.01
				21	0.36	<0.01
トマト (施設) (果実) 2021 年度	1	299	3	1	0.28	<0.01
				3	0.20	<0.01
				7	0.16	<0.01
				14	0.14	<0.01
				21	0.19	<0.01
ピーマン (施設) (果実) 2017 年度	1	222	3	1	0.61	<0.01
				3	0.46	<0.01
				7	0.33	<0.01
				14	0.25	<0.01
	1	201	3	1	0.46	<0.01
				3	0.46	<0.01
				7	0.26	<0.01
				14	0.10	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	214	3	1	0.90	<0.01
				3	0.70	<0.01
				7	0.52	<0.01
				14	0.15	<0.01
なす (施設) (果実) 2016 年度	1	296	3	1	0.10	<0.01
				3	0.06	<0.01
				7	0.02	<0.01
	1	208	3	1	0.14	<0.01
				3	0.08	<0.01
				7	0.02	<0.01
	1	286	3	1	0.03	<0.01
				3	0.04	<0.01
				7	0.02	<0.01
なす (施設) (果実) 2017 年度	1	208	3	1	0.11	<0.01
	1	240、282	3	1	0.23	<0.01
	1	283	3	1	0.69	<0.01
なす(小なす) (施設) (果実) 2021 年度	1	294	3	1 3 7	0.30 0.16 0.06	<0.01 <0.01 <0.01
きゅうり (施設) (果実) 2016 年度	1	250	3	1	0.11	<0.01
				3	0.05	<0.01
				7	<0.01	<0.01
	1	222	3	1	0.11	<0.01
				3	0.04	<0.01
				7	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) (果実) 2017 年度	1	278	3	1	0.10	<0.01
				3	0.03	<0.01
				7	<0.01	<0.01
すいか (施設) (果肉) 2016 年度	1	253	3	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.03	<0.01
すいか (施設) (果肉) 2016 年度	1	280	3	1	0.01	<0.01
				3	0.01	<0.01
				7	0.02	<0.01
	1	260	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
すいか (施設) (果実) 2016 年度	1	253	3	1	0.20	<0.01
				3	0.16	<0.01
				7	0.14	<0.01
	1	280	3	1	0.16	<0.01
				3	0.16	<0.01
				7	0.14	<0.01
	1	260	3	1	0.14	<0.01
				3	0.14	<0.01
				7	0.11	<0.01
すいか (施設) (果肉) 2017 年度	1	249	3	1	0.02	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.02	<0.01
	1	280	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
	1	220、251	3	1	0.02	<0.01
				3	0.01	<0.01
				7	0.01	<0.01
				14	0.02	<0.01
すいか (施設) (果実) 2017 年度	1	249	3	1	0.11	<0.01
				3	0.14	<0.01
				7	0.12	<0.01
				14	0.10	<0.01
	1	280	3	1	0.12	<0.01
				3	0.13	<0.01
				7	0.11	<0.01
				14	0.10	<0.01
	1	220、251	3	1	0.08	<0.01
				3	0.07	<0.01
				7	0.08	<0.01
				14	0.08	<0.01
メロン (施設) (果肉) 2017 年度	1	220	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
	1	280	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	281	3	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
メロン (施設) (果実) 2017 年度	1	220	3	1	0.14	<0.01
				3	0.08	<0.01
				7	0.08	<0.01
				14	0.05	<0.01
	1	280	3	1	0.32	<0.01
				3	0.32	<0.01
				7	0.30	<0.01
				14	0.25	<0.01
	1	281	3	1	0.30	<0.01
				3	0.22	<0.01
				7	0.18	<0.01
				14	0.14	<0.01
温州みかん (施設) (果肉) 2015 年度	1	500	3	1	0.04	<0.01
				3	0.06	<0.01
				7	0.04	<0.01
	1	667	3	1	0.03	<0.01
				3	0.07	<0.01
				7	0.02	<0.01
温州みかん (施設) (果皮) 2015 年度	1	500	3	1	3.94	<0.01
				3	3.86	<0.01
				7	3.47	<0.01
	1	667	3	1	3.77	<0.01
				3	3.56	<0.01
				7	3.50	<0.01
温州みかん (施設) (果実 ^{b)}) 2015 年度	1	500	3	1	0.86	
				3	0.82	
				7	0.76	
	1	667	3	1	0.59	
				3	0.63	
				7	0.54	
温州みかん (施設) (果肉) 2016 年度	1	500	3	1	0.02	<0.01
				3	0.03	<0.01
				7	0.02	<0.01
	1	600	3	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
	1	667	3	1	0.02	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	667	3	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
温州みかん (施設) (果皮) 2016 年度	1	500	3	1	3.26	<0.01
				3	3.58	<0.01
				7	2.57	<0.01
	1	600	3	1	3.36	<0.01
				3	3.24	<0.01
				7	2.82	<0.01
	1	667	3	1	3.94	<0.01
				3	3.89	<0.01
				7	4.18	<0.01
	1	667	3	1	4.60	<0.01
				3	3.94	<0.01
				7	3.46	<0.01
温州みかん (施設) (果実 ^b) 2016 年度	1	500	3	1	0.57	
				3	0.63	
				7	0.45	
	1	600	3	1	0.73	
				3	0.66	
				7	0.58	
	1	667	3	1	0.69	
				3	0.68	
				7	0.73	
	1	667	3	1	0.90	
				3	0.76	
				7	0.71	
温州みかん (施設) (果肉) 2017 年度	1	600	3	1	0.05	<0.01
				3	0.03	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.03	<0.01
	1	667	3	1	0.05	<0.01
				3	0.05	<0.01
温州みかん (施設) (果皮) 2017 年度	1	600	3	7	0.05	<0.01
				14	0.05	<0.01
				1	3.70	<0.01
				3	3.06	<0.01
	1	667	3	7	3.23	<0.01
				14	2.90	<0.01
				1	5.10	<0.01
				3	5.03	<0.01
				7	4.83	<0.01
				14	4.80	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
温州みかん (施設) (果実 ^{b)}) 2017 年度	1	600	3	1 3 7 14	0.78 0.58 0.63 0.63	
	1	667	3	1 3 7 14	1.11 1.05 1.01 1.10	
なつみかん (露地) (果実) 2017 年度	1	615、610	3	1 3 7 14	1.60 1.16 1.12 0.66	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	571	3	1 3 7 14	0.84 0.82 0.92 0.88	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	633	3	1 3 7 14	0.43 0.46 0.53 0.28	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	640	3	1 3 7 14	1.20 0.88 0.70 0.51	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	500	3	1 3 7 14	0.74 0.58 0.47 0.46	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	600	3	1 3 7 14	0.66 0.56 0.16 0.21	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地) (果実) 2015 年度	1	450	3	1 3 7 14	0.78 0.82 0.74 0.64	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
	1	500	3	1 3 7 14	1.28 1.14 0.98 0.60	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01
りんご (露地) (可食部) 2015 年度	1	450	3	1 3 7 14	0.69 0.82 0.60 0.58	<0.01 <0.01 <0.01 <0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	500	3	1	1.28	<0.01
				3	1.18	<0.01
				7	1.06	<0.01
				14	0.50	<0.01
りんご (露地) (果実) 2016 年度	1	450	3	1	0.49	<0.01
				3	0.54	<0.01
				7	0.32	<0.01
				14	0.22	<0.01
	1	429	3	1	0.70	<0.01
				3	0.87	<0.01
				7	0.56	<0.01
				14	0.24	<0.01
	1	444	3	1	1.23	<0.01
				3	1.52	<0.01
				7	1.28	<0.01
				14	1.42	<0.01
	1	500	3	1	0.36	<0.01
				3	0.28	<0.01
				7	0.18	<0.01
				14	0.11	<0.01
りんご (露地) (可食部) 2016 年度	1	450	3	1	0.36	<0.01
				3	0.38	<0.01
				7	0.18	<0.01
				14	0.14	<0.01
	1	429	3	1	0.60	<0.01
				3	0.55	<0.01
				7	0.48	<0.01
				14	0.34	<0.01
	1	444	3	1	1.12	<0.01
				3	1.19	<0.01
				7	1.10	<0.01
				14	1.06	<0.01
	1	500	3	1	0.18	<0.01
				3	0.18	<0.01
				7	0.10	<0.01
				14	0.04	<0.01
りんご (露地) (果実) 2017 年度	1	450	3	1	1.55	<0.01
				3	1.58	<0.01
				7	1.10	<0.01
				14	0.59	<0.01
				21	0.50	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	450	3	1	0.50	<0.01
				3	0.39	<0.01
				7	0.27	<0.01
				14	0.22	<0.01
				21	0.16	<0.01
日本なし (露地) (果実) 2016 年度	1	500	3	1	0.56	<0.01
				3	0.54	<0.01
				7	0.54	<0.01
				14	0.44	<0.01
	1	450	3	1	1.00	<0.01
				3	0.70	<0.01
				7	0.69	<0.01
				14	0.62	<0.01
	1	450	3	1	0.72	<0.01
				3	0.88	<0.01
				7	0.75	<0.01
				14	0.54	<0.01
	1	455	3	1	0.85	<0.01
				3	0.66	<0.01
				7	0.66	<0.01
				14	0.56	<0.01
日本なし (露地) (可食部) 2016 年度	1	500	3	1	0.48	<0.01
				3	0.45	<0.01
				7	0.45	<0.01
				14	0.40	<0.01
	1	450	3	1	0.96	<0.01
				3	0.74	<0.01
				7	0.73	<0.01
				14	0.56	<0.01
	1	450	3	1	0.74	<0.01
				3	0.76	<0.01
				7	0.79	<0.01
				14	0.61	<0.01
	1	455	3	1	0.87	<0.01
				3	0.72	<0.01
				7	0.74	<0.01
				14	0.60	<0.01
日本なし (露地) (果実) 2017 年度	1	500	3	1	0.60	<0.01
				3	0.48	<0.01
				7	0.36	<0.01
				14	0.48	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	436	3	1	0.73	<0.01
				3	0.60	<0.01
				7	0.48	<0.01
				14	0.48	<0.01
もも (露地) (果肉) 2017 年度	1	400	3	1	0.03	<0.01
				3	0.03	<0.01
				7	0.04	<0.01
				14	0.01	<0.01
	1	467	3	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.02	<0.01
	1	400	3	1	0.03	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.01	<0.01
もも (露地) (果皮) 2017 年度	1	400	3	1	2.95	<0.01
				3	2.56	<0.01
				7	3.14	<0.01
				14	2.02	<0.01
	1	467	3	1	2.00	<0.01
				3	2.29	<0.01
				7	1.68	<0.01
				14	1.60	<0.01
	1	400	3	1	2.49	<0.01
				3	1.55	<0.01
				7	1.38	<0.01
				14	0.67	<0.01
もも (露地) (果実) 2017 年度	1	400	3	1	0.67	
				3	0.57	
				7	0.60	
				14	0.33	
	1	467	3	1	0.41	
				3	0.41	
				7	0.37	
				14	0.26	
	1	400	3	1	0.67	
				3	0.46	
				7	0.31	
				14	0.16	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
すもも (露地) (果実) 2017 年度	1	429	3	1	0.36	<0.01
				3	0.34	<0.01
				7	0.28	<0.01
	1	417	3	1	0.04	<0.01
				3	0.06	<0.01
				7	0.04	<0.01
うめ (露地) (果実) 2016 年度	1	320	3	1	0.71	<0.01
				3	0.79	<0.01
				7	0.52	<0.01
	1	400	3	1	1.73	<0.01
				3	1.18	<0.01
				7	0.78	<0.01
おうとう (施設) (果実) 2017 年度	1	427	3	1	3.58	<0.01
				3	3.00	<0.01
				7	3.19	<0.01
	1	491	3	14	2.84	<0.01
				1	1.77	<0.01
				3	1.50	<0.01
いちご (施設) (果実) 2016 年度	1	179	3	7	1.70	<0.01
				14	1.69	<0.01
				1	1.48	<0.01
	1	190	3	3	1.26	<0.01
				7	0.86	<0.01
				1	1.16	<0.01
ぶどう (施設) (果実) 2016 年度	1	160	3	3	0.77	<0.01
				7	0.46	<0.01
				1	0.78	<0.01
	1	353	3	3	0.31	<0.01
				7	0.34	<0.01
				1	1.60	<0.01
ぶどう (施設) (果実) 2016 年度	1	333	3	3	1.57	<0.01
				7	0.85	<0.01
				1	0.74	<0.01
	1	381	3	3	1.15	<0.01
				7	0.96	<0.01
				1	0.74	<0.01
ぶどう (施設) (果実) 2016 年度	1	320	3	3	0.78	<0.01
				7	0.68	<0.01
				1	1.10	<0.01
	1	320	3	3	1.09	<0.01
				7	0.62	<0.01
				1	1.10	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
かき (露地) (果実) 2016 年度	1	480	3	1	0.76	<0.01
				3	0.64	<0.01
				7	0.45	<0.01
	1	450	3	1	0.22	<0.01
				3	0.22	<0.01
				7	0.19	<0.01
	1	424	3	1	0.34	<0.01
				3	0.54	<0.01
				7	0.47	<0.01
	1	400	3	1	0.40	<0.01
				3	0.41	<0.01
				7	0.40	<0.01
かき (露地) (果実) 2017 年度	1	444	3	1	0.32	<0.01
				3	0.34	<0.01
				7	0.20	<0.01
				14	0.12	<0.01
	1	446	3	1	0.42	<0.01
				3	0.51	<0.01
				7	0.48	<0.01
				14	0.36	<0.01
マンゴー (施設) (果実) 2017 年度	1	300	3	1	0.10	<0.01
				3	0.06	<0.01
				7	0.07	<0.01
	1	600	3	1	0.48	<0.01
				3	0.36	<0.01
				7	0.57	<0.01
マンゴー (施設) (果実) 2018 年度	1	300	3	1	0.44	<0.01
				3	0.40	<0.01
				7	0.40	<0.01
				14	0.28	<0.01
				21	0.22	<0.01
	1	400	3	1	0.18	<0.01
				3	0.12	<0.01
				7	0.14	<0.01
				14	0.12	<0.01
				21	0.12	<0.01
茶 (露地) (荒茶) 2017 年度	1	310	3	7 ^a	38.6	0.02
				14	4.32	<0.01
				21	0.64	<0.01
	1	341	3	7 ^a	52.2	0.04
				14	26.4	0.02
				21	9.38	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					キノフメリン	代謝物 M1
	1	380	3	7 ^a	28.4	0.02
				14	5.74	<0.01
				21	0.50	<0.01
茶 (露地) (浸出液) 2017 年度	1	310	3	7 ^a	3.76	<0.01
				14	0.38	<0.01
				21	0.06	<0.01
	1	341	3	7 ^a	4.34	0.02
				14	2.06	0.01
				21	0.66	<0.01
茶 (露地) (荒茶) 2018 年度	1	302	3	7 ^a	32.9	0.02
				14	7.63	<0.01
				21	1.18	<0.01
	1	378	3	7 ^a	83.1	0.08
				14	13.2	<0.01
				21	2.28	<0.01
	1	399、400	3	7 ^a	26.9	0.02
				14	2.84	<0.01
				21	0.96	<0.01

／：データなし

- ・試験には 20%フロアブル剤が用いられた。
 - ・WCS：ホールクロップサイレージ
 - ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
 - ・数値はキノフメリン換算値
 - ・農薬の使用時期 (PHI) が、申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に^aを付した。
- ^b：果肉と果実の重量比から算出。
- ^c：果肉、果皮及び種子の重量比から算出。ただし、種子は無残留として算出。

<別紙4：畜産物残留試験成績>

①-1 ウシ（乳汁）

乳汁中の残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

		15 mg/kg 飼料相当			45 mg/kg 飼料相当			150 mg/kg 飼料相当		
試料	試料採取日	キノフメリン	M3 ^a	含量値	キノフメリン	M3 ^a	含量値	キノフメリン	M3 ^a	含量値
乳汁	投与 1 日	0.0107 (0.0121)	<LOQ	0.0202 (0.0216)	0.0207 (0.0247)	0.0122 (0.0155)	0.0329 (0.0364)	0.0794 (0.102)	0.0306 (0.0409)	0.110 (0.143)
	投与 3 日	0.0126 (0.0155)	<LOQ	0.0221 (0.0250)	0.0249 (0.0315)	0.0215 (0.0270)	0.0464 (0.0541)	0.0834 (0.125)	0.0608 (0.0800)	0.144 (0.186)
	投与 5 日	0.0142 (0.0173)	<LOQ	0.0237 (0.0268)	0.0303 (0.0374)	0.0231 (0.0256)	0.0534 (0.0599)	0.0783 (0.127)	0.0585 (0.0813)	0.137 (0.185)
	投与 7 日	0.0120 (0.0159)	<LOQ	0.0215 (0.0254)	0.0272 (0.0323)	0.0211 (0.0284)	0.0483 (0.0526)	0.0682 (0.109)	0.0600 (0.0876)	0.128 (0.166)
	投与 10 日	0.0157 (0.0239)	<LOQ	0.0252 (0.0334)	0.0522 (0.0811)	0.0216 (0.0242)	0.0738 (0.0996)	0.0957 (0.152)	0.0735 (0.116)	0.169 (0.228)
	投与 14 日	0.0126 (0.0173)	<LOQ	0.0221 (0.0268)	0.0356 (0.0485)	0.0233 (0.0338)	0.0589 (0.0823)	0.0888 (0.134)	0.0718 (0.105)	0.161 (0.199)
	投与 17 日	0.0127 (0.0180)	<LOQ	0.0222 (0.0275)	0.0347 (0.0513)	0.0224 (0.309)	0.0571 (0.0822)	0.0947 (0.120)	0.0770 (0.116)	0.172 (0.198)
	投与 21 日	0.0135 (0.0204)	<LOQ	0.0230 (0.0299)	0.0405 (0.554)	0.0225 (0.0315)	0.0630 (0.0869)	0.0928 (0.139)	0.0670 (0.0821)	0.160 (0.196)
	投与 24 日	0.0132 (0.0196)	<LOQ	0.0227 (0.0291)	0.0273 (0.0306)	0.0221 (0.0311)	0.0494 (0.0617)	0.0838 (0.153)	0.0688 (0.103)	0.153 (0.217)
	投与 28 日	0.0121 (0.164)	<LOQ	0.0216 (0.0259)	0.0277 (0.0332)	0.0236 (0.0379)	0.0513 (0.0711)	0.0877 (0.120)	0.0732 (0.110)	0.161 (0.211)
	最終投与 1 日後							0.0557 (0.0841)	0.0410 (0.0543)	
	最終投与 2 日後 ^b							0.0148 (0.0196)	0.0184 (0.0253)	
	最終投与 3 日後 ^b							<LOQ	0.0110 (0.0124)	

		15 mg/kg 飼料相当			45 mg/kg 飼料相当			150 mg/kg 飼料相当		
試料	試料 採取日	キノフメ リン	M3 ^a	含量値	キノフメ リン	M3 ^a	含量値	キノフメ リン	M3 ^a	含量値
	最終投与 4 日後 ^c							<LOQ	<LOQ	
	最終投与 5 日後 ^c							<LOQ	<LOQ	
	最終投与 6 日後 ^c							ND	<LOQ	
	最終投与 7 日後 ^c							ND	<LOQ	
乳脂肪	投与 7 日	0.232 (0.324)	0.0224 (0.0248)	0.254 (0.349)	0.657 (0.792)	0.100 (0.137)	0.757 (0.869)	1.80 (2.90)	0.258 (0.424)	2.06 (3.14)
	投与 14 日	0.106 (0.154)	0.0426 (0.0466)	0.149 (0.198)	0.307 (0.461)	0.149 (0.243)	0.456 (0.704)	0.779 (1.27)	0.350 (0.467)	1.13 (1.44)
	投与 21 日	0.270 (0.469)	0.0280 (0.0350)	0.298 (0.504)	0.684 (0.794)	0.0938 (0.135)	0.778 (0.929)	1.23 (1.89)	0.216 (0.286)	1.45 (2.18)
	投与 28 日	0.0998 (0.155)	0.0400 (0.0440)	0.140 (0.199)	0.323 (0.555)	0.123 (0.156)	0.446 (0.634)	0.902 (1.18)	0.337 (0.547)	1.24 (1.62)
	最終投与 1 日後							0.704 (1.22)	0.145 (0.178)	
	最終投与 7 日後 ^c							0.0113 (0.0113)	0.187 (0.187)	
脱脂乳	投与 7 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0108 (0.0123)	0.0214 (0.0269)	0.0322 (0.0369)	0.0265 (0.0376)	0.0595 (0.0903)	0.0860 (0.124)
	投与 14 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0132 (0.0160)	0.0208 (0.0269)	0.0340 (0.0429)	0.0264 (0.0399)	0.0629 (0.0963)	0.0893 (0.0954)
	投与 21 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0151 (0.0178)	0.0232 (0.0314)	0.0383 (0.0490)	0.0377 (0.0696)	0.0863 (0.153)	0.124 (0.169)
	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0239 (0.0361)	0.0235 (0.0327)	0.0474 (0.0566)	0.0228 (0.0413)	0.0665 (0.0991)	0.0893 (0.139)
	最終投与 1 日後							<LOQ	0.0357 (0.0494)	
	最終投与 7 日後 ^c							ND	<LOQ	

注) ・数値は 3 例の平均値。ただし、150 mg/kg 飼料相当投与群の投与期間中は 6 例の平均値

各分析時点における全ての分析値が定量限界未満の場合は<LOQとし、定量値が1つ以上ある場合は定量限界未満を定量限界値（キノフメリン：0.01 µg/g、代謝物 M3 及び M10：0.00953 µg/g、代謝物 M6：0.00910 µg/g）として平均値を算出。

- ・数値はキノフメリン換算値（換算係数：代謝物 M3 及び M10；0.953、代謝物 M6；0.910）
- ・対照群並びに代謝物 M6 及び M10 は全て定量限界未満であった。

():最大値、<LOQ：定量限界未満、ND：検出されず、／：該当なし

^a：β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M3 に変換される M3-Gln、M4、M4-Gln 等の代謝物を含む。

^b：2 例の値、^c：1 例の値

①-2 ウシ（組織）

組織中の残留値（μg/g）

用量		15 mg/kg 飼料相当					45 mg/kg 飼料相当					150 mg/kg 飼料相当				
試料	試料 採取日	キノフ メリン	M3 ^a	M6 ^b	M10 ^c	含量値 ^d	キノフ メリン	M3 ^a	M6 ^b	M10 ^c	含量値 ^d	キノフ メリン	M3 ^a	M6 ^b	M10 ^c	含量値 ^d
筋肉 ^e	投与 終了日 ^f	<LOQ	0.00959 (0.00972)	ND	ND	0.0196 (0.0197)	0.0128 (0.0155)	0.0238 (0.0353)	ND	ND	0.0366 (0.0481)	0.0476 (0.0679)	0.0740 (0.0873)	ND	ND	0.122 (0.143)
	最終投与 2日後											<LOQ	0.0200	ND	ND	
	最終投与 4日後											<LOQ	<LOQ	ND	ND	
	最終投与 8日後											<LOQ	<LOQ	ND	ND	
肝臓	投与終了 日 ^f	0.0328 (0.0409)	0.139 (0.173)	<LOQ	<LOQ	0.172 (0.203)	0.105 (0.122)	0.317 (0.375)	<LOQ	0.0130 (0.0198)	0.422 (0.479)	0.271 (0.305)	1.14 (1.48)	0.00992 (0.0116)	0.0241 (0.0265)	1.41 (1.78)
	最終投与 2日後											0.110	0.322	<LOQ	0.0107	
	最終投与 4日後											0.0115	0.0234	<LOQ	<LOQ	
	最終投与 8日後											<LOQ	0.0106	<LOQ	<LOQ	
腎臓	投与終了 日 ^f	0.0153 (0.0246)	0.0412 (0.0434)	<LOQ	<LOQ	0.0565 (0.0618)	0.0461 (0.0492)	0.116 (0.158)	<LOQ	<LOQ	0.162 (0.206)	0.125 (0.186)	0.318 (0.360)	0.0107 (0.0114)	0.00963 (0.00982)	0.443 (0.483)
	最終投与 2日後											0.0793	0.110	<LOQ	<LOQ	
	最終投与 4日後											0.0354	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
	最終投与 8日後											0.0120	<LOQ	<LOQ	<LOQ	
腎周囲 脂肪	投与終了 日 ^f	0.162 (0.293)	0.0120 (0.0143)	ND	ND	0.174 (0.307)	0.525 (0.783)	0.0446 (0.0698)	ND	<LOQ	0.570 (0.809)	1.25 (1.69)	0.0993 (0.120)	<LOQ	<LOQ	1.35 (1.76)
	最終投与 2日後											0.437	0.0501	<LOQ	<LOQ	
	最終投与 4日後											0.340	<LOQ	ND	ND	

用量		15 mg/kg 飼料相当					45 mg/kg 飼料相当					150 mg/kg 飼料相当				
試料	試料採取日	キノフメリン	M3 ^a	M6 ^b	M10 ^c	含量値 ^d	キノフメリン	M3 ^a	M6 ^b	M10 ^c	含量値 ^d	キノフメリン	M3 ^a	M6 ^b	M10 ^c	含量値 ^d
	最終投与 8 日後											0.0428	<LOQ	ND	ND	
腸間膜脂肪	投与終了日 ^f	0.171 (0.238)	0.0115 (0.0155)	<LOQ	ND	0.183 (0.248)	0.483 (0.663)	0.0418 (0.0746)	<LOQ	<LOQ	0.525 (0.738)	1.19 (1.49)	0.115 (0.165)	<LOQ	<LOQ	1.31 (1.55)
	最終投与 2 日後											0.315	0.0318	<LOQ	<LOQ	
	最終投与 4 日後											<LOQ	ND	ND	ND	
	最終投与 8 日後											0.0655	<LOQ	ND	ND	
皮下脂肪	投与終了日 ^f	0.0990 (0.155)	<LOQ	ND	ND	0.109 (0.165)	0.172 (0.227)	0.0199 (0.0270)	<LOQ	<LOQ	0.192 (0.238)	0.770 (0.993)	0.0996 (0.151)	<LOQ	<LOQ	0.870 (1.05)
	最終投与 2 日後											0.0890	0.0239	<LOQ	ND	
	最終投与 4 日後											0.487	<LOQ	ND	ND	
	最終投与 8 日後											0.180	<LOQ	ND	ND	

注) ・数値は 3 例の平均値。ただし、投与期間終了後のデータは各 1 例

・各分析時点における全ての分析値が定量限界未満の場合は<LOQ とし、定量値が 1 つ以上ある場合は定量限界未満を定量限界値（キノフメリン：0.01 µg/g、代謝物 M3 及び M10：0.00953 µg/g、代謝物 M6：0.00910 µg/g）として平均値を算出。

・数値はキノフメリン換算値（換算係数：代謝物 M3 及び M10；0.953、代謝物 M6；0.910）

・対照群は全て定量限界未満であった。

・():最大値、ND：検出されず、/：該当なし

a：β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M3 に変換される M3-Gln、M4、M4-Gln 等の代謝物を含む。

b：β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M6 に変換される M9、M9-Gln、M9-Gln1 等の代謝物を含む。

c：β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M10 に変換される M10-Gln 等の代謝物を含む。

d：キノフメリンと代謝物 M3（β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M3 に変換される M3-Gln、M4、M4-Gln 等の代謝物を含む。）の含量値

e：腰部及び脚部の等量混合試料

f：最終投与 22～24 時間後

②-1 ニワトリ（卵）

卵中の残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

		2 mg/kg 飼料相当			6 mg/kg 飼料相当			20 mg/kg 飼料相当		
試料	試料採取日	キノフメリン	M3 ^a	含量値	キノフメリン	M3 ^a	含量値	キノフメリン	M3 ^a	含量値
全卵	投与 1 日	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	投与 2 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0104 (0.0120)	0.0204 (0.0220)	0.0102 (0.0107)	0.0143 (0.0247)	0.0245 (0.0353)
	投与 3 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0118 (0.0162)	0.0218 (0.0262)	0.0101 (0.0107)	0.0148 (0.0192)	0.0249 (0.0293)
	投与 4 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0101 (0.0103)	0.0107 (0.0132)	0.0208 (0.0232)	0.0165 (0.0252)	0.0159 (0.0219)	0.0324 (0.0394)
	投与 5 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0109 (0.0115)	0.0112 (0.0141)	0.0221 (0.0254)	0.0195 (0.0258)	0.0224 (0.0301)	0.0419 (0.0543)
	投与 6 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0123 (0.0152)	0.0118 (0.0159)	0.0241 (0.0275)	0.0252 (0.0317)	0.0264 (0.0336)	0.0516 (0.0653)
	投与 10 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0194 (0.0260)	0.0145 (0.0207)	0.0339 (0.0410)	0.0299 (0.0355)	0.0270 (0.0371)	0.0569 (0.0726)
	投与 17 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0282 (0.0374)	0.0298 (0.0389)	0.0580 (0.0659)	0.0266 (0.0476)	0.0214 (0.0471)	0.0480 (0.0947)
	投与 24 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0159 (0.0216)	0.0138 (0.0174)	0.0297 (0.0390)	0.0386 (0.0498)	0.0360 (0.0494)	0.0746 (0.0988)
	投与 30 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0135 (0.0204)	0.0106 (0.0127)	0.0241 (0.0331)	0.0287 (0.0431)	0.0231 (0.0311)	0.0518 (0.0742)
	投与 34 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0164 (0.0197)	0.0149 (0.0234)	0.0313 (0.0431)	0.0320 (0.0362)	0.0340 (0.0540)	0.0660 (0.0870)
	投与 38 日							0.0290 (0.0358)	0.0348 (0.0481)	0.0638 (0.0817)
	投与 40 日							0.0310 (0.0390)	0.0351 (0.0440)	0.0661 (0.0780)
	最終投与 1 日後							0.0256 (0.0282)	0.0301 (0.0349)	
	最終投与 2 日後 ^b							0.0179 (0.0180)	0.0160 (0.0197)	

		2 mg/kg 飼料相当			6 mg/kg 飼料相当			20 mg/kg 飼料相当		
試料	試料採取日	キノフメリン	M3 ^a	含量値	キノフメリン	M3 ^a	含量値	キノフメリン	M3 ^a	含量値
	最終投与 3 日後 ^b							0.0150 (0.0170)	0.0118 (0.0135)	
	最終投与 4 日後 ^c							0.0102 (0.0102)	<LOQ	
	最終投与 5 日後 ^c							<LOQ	<LOQ	
	最終投与 6 日後 ^c							<LOQ	<LOQ	
卵黄	投与 7 日	0.0123 (0.0168)	0.0105 (0.0124)	0.0228 (0.0292)	0.0287 (0.0365)	0.0227 (0.0309)	0.0514 (0.0625)	0.0518 (0.0683)	0.0505 (0.0777)	0.102 (0.146)
	投与 14 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0423 (0.0518)	0.0334 (0.0498)	0.757 (0.102)	0.0745 (0.107)	0.0771 (0.145)	0.152 (0.246)
	投与 21 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0477 (0.0620)	0.0263 (0.0355)	0.0740 (0.0975)	0.0935 (0.127)	0.0658 (0.0963)	0.159 (0.223)
	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0348 (0.0418)	0.0192 (0.0251)	0.0540 (0.0635)	0.0857 (0.106)	0.0640 (0.0899)	0.150 (0.196)
	投与 35 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0294 ^c (0.0294)	0.0190 ^c (0.0190)	0.0484 ^c (0.0484)	0.0628 (0.0975)	0.0627 (0.119)	0.126 (0.217)
	投与 42 日							0.0672 (0.0904)	0.0524 (0.0685)	0.120 (0.159)
卵白	投与 7 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0152 (0.0237)	0.0252 (0.0377)	0.0104 (0.0114)	0.0263 (0.0323)	0.0367 (0.0431)
	投与 14 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0189 (0.0298)	0.0289 (0.0398)	0.0103 (0.0110)	0.0286 (0.0568)	0.0389 (0.0668)
	投与 21 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0100 (0.0101)	0.0152 (0.0255)	0.0252 (0.0356)	0.0102 (0.0107)	0.0246 (0.0333)	0.0348 (0.0433)
	投与 28 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0136 (0.0175)	0.0236 (0.0275)	<LOQ	0.0212 (0.0360)	0.0312 (0.0460)
	投与 35 日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ ^c	<LOQ ^c	<LOQ ^c	0.0107 (0.0122)	0.0289 (0.0438)	0.0396 (0.0556)
	投与 42 日							0.0104 (0.0115)	0.0229 (0.0333)	0.0333 (0.0442)

注) ・数値は 3 例の平均値。ただし、20 mg/kg 飼料相当投与群は 6 例の平均値。

- ・各分析時点における全ての分析値が定量限界未満の場合は<LOQ とし、定量値が 1 つ以上ある場合は定量限界未満を定量限界値（キノフメリン：0.01 µg/g、代謝物 M3：0.00953 µg/g）として平均値を算出。
 - ・数値はキノフメリン換算値（換算係数：代謝物 M3；0.953）
 - ・対照群並びに代謝物 M6 及び M10 は全て定量限界未満であった。
 - ・（）：最大値、ND：検出されず、<LOQ：定量限界未満、／：該当なし
- a：β-グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M3 に変換される M3-Gln、M4、M4-Gln 等の代謝物を含む。
- b：2 例の値
- c：1 例の値

②-2 ニワトリ（組織）

組織中の残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

用量		2 mg/kg 飼料相当				6 mg/kg 飼料相当				20 mg/kg 飼料相当			
試料	試料採取日	キノフメリン	M3 ^a	M10 ^b	含量値 ^c	キノフメリン	M3 ^a	M10 ^b	含量値 ^c	キノフメリン	M3 ^a	M10 ^b	含量値 ^c
筋肉 ^d	投与終了日 ^e	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0129 (0.0180)	<LOQ	<LOQ	0.0224 (0.0275)
	最終投与2日後									<LOQ	ND	ND	
	最終投与4日後									ND	ND	ND	
	最終投与8日後									ND	ND	ND	
肝臓	投与終了日 ^e	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.0115 (0.0120)	0.0286 (0.0295)	<LOQ	0.0401 (0.0411)	0.0193 (0.0260)	0.0604 (0.0769)	0.0105 (0.0126)	0.0797 (0.103)
	最終投与2日後									ND	<LOQ	<LOQ	
	最終投与4日後									ND	<LOQ	ND	
	最終投与8日後									ND	ND	ND	
脂肪 (皮膚を含む)	投与終了日 ^d	0.0154 (0.0176)	<LOQ	ND	0.0249 (0.0271)	0.0755 (0.0877)	<LOQ	<LOQ	0.0850 (0.0972)	0.153 (0.173)	0.0185 (0.0243)	<LOQ	0.172 (0.186)
	最終投与2日後									0.0347	<LOQ	ND	
	最終投与4日後									0.0108	<LOQ	ND	
	最終投与8日後									<LOQ	<LOQ	ND	

注) ・数値は3例の平均値。ただし、最終投与2～8日後は1例の値。

・各分析時点における全ての分析値が定量限界未満の場合は<LOQとし、定量値が1つ以上ある場合は定量限界未満を定量限界値（キノフメリン：0.01 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 M3 及び M10：0.00953 $\mu\text{g/g}$ ）として平均値を算出。

・数値はキノフメリン換算値（換算係数：代謝物 M3 及び M10；0.953）

・対照群及び代謝物 M6 は全て定量限界未満であった。

() : 最大値、ND : 検出されず、／ : 該当なし

a : β -グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M3 に変換される M3-Gln、M4、M4-Gln 等の代謝物を含む。

b : β -グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M10 に変換される M10-Gln 等の代謝物を含む。

c : キノフメリンと代謝物 M3 (β -グルクロニダーゼ及び 1 mol/L HCl 処理によって M3 に変換される M3-Gln、M4、M4-Gln 等の代謝物を含む。) の含量値

d : 胸部及び脚部の等量混合試料

e : 最終投与後 6 時間以内

＜別紙５：推定摂取量＞

農畜産物食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米（玄米）	0.46	164.2	75.5	85.7	39.4	105.3	48.4	180.2	82.9
小豆類	0.16	2.4	0.38	0.8	0.13	0.8	0.13	3.9	0.62
えんどう	0.07	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01
キャベツ（芽 キャベツを含 む。）	0.76	24.1	18.3	11.6	8.82	19.0	14.4	23.8	18.1
ブロッコリー	1.19	5.2	6.19	3.3	3.39	5.5	6.55	5.7	6.78
レタス（サラダ 菜及びちしやを 含む。）	8.52	9.6	81.8	4.4	37.5	11.4	97.1	9.2	78.4
たまねぎ	0.02	31.2	0.62	22.6	0.45	35.3	0.71	27.8	0.56
アスパラガス	0.62	1.7	1.05	0.7	0.43	1.0	0.62	2.5	1.55
トマト	0.90	32.1	28.9	19.0	17.1	32.0	28.8	36.6	32.9
ピーマン	0.90	4.8	4.32	2.2	1.98	7.6	6.84	4.9	4.41
なす	0.69	12.0	8.28	2.1	1.45	10.0	6.90	17.1	11.8
きゅうり（ガー キンを含む。）	0.23	20.7	4.76	9.6	2.21	14.2	3.27	25.6	5.89
すいか	0.03	7.6	0.23	5.5	0.17	14.4	0.43	11.3	0.34
みかん	0.07	17.8	1.25	16.4	1.15	0.6	0.04	26.2	1.83
なつみかんの 果実全体	1.6	1.3	2.08	0.7	1.12	4.8	7.68	2.1	3.36
その他の かんきつ類果実	1.2	5.9	7.08	2.7	3.24	2.5	3.00	9.5	11.4
りんご	1.28	24.2	31.0	30.9	39.6	18.8	24.1	32.4	41.5
日本なし	0.96	6.4	6.14	3.4	3.26	9.1	8.74	7.8	7.49
西洋なし	0.96	0.6	0.58	0.2	0.19	0.1	0.10	0.5	0.48
もも	0.04	3.4	0.14	3.7	0.15	5.3	0.21	4.4	0.18
すもも（プルエ ンを含む。）	0.36	1.1	0.40	0.7	0.25	0.6	0.22	1.1	0.40
うめ	1.73	1.4	2.42	0.3	0.52	0.6	1.04	1.8	3.11
おうとう（チェ リーを含む。）	3.58	0.4	1.43	0.7	2.51	0.1	0.36	0.3	1.07
いちご	1.48	5.4	7.99	7.8	11.5	5.2	7.70	5.9	8.73
ぶどう	1.6	8.7	13.9	8.2	13.1	20.2	32.3	9.0	14.4
かき	0.76	9.9	7.52	1.7	1.29	3.9	2.96	18.2	13.8
マンゴー	0.57	0.3	0.17	0.3	0.17	0.1	0.06	0.3	0.17
茶	2.06	6.6	13.6	1.0	2.06	3.7	7.62	9.4	19.4
その他の スパイス	5.1	0.1	0.51	0.1	0.51	0.1	0.51	0.2	1.02
牛・筋肉と脂肪	0.307	15.3	4.70	9.7	2.98	20.9	6.42	9.9	3.04
牛・肝臓	0.203	0.1	0.02	0	0.00	1.4	0.28	0	0.00
牛・腎臓	0.0618	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

農畜産物食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1~6 歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
牛・その他食用部分	0.307	0.5	0.15	0	0.00	3.4	1.04	0.4	0.12
豚・筋肉と脂肪	0.307	42	12.9	33.4	10.3	43.2	13.3	30.6	9.39
豚・肝臓	0.203	0.1	0.02	0.5	0.10	0	0.00	0.1	0.02
豚・腎臓	0.0618	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
豚・その他食用部分	0.307	0.6	0.18	0.3	0.09	0.1	0.03	0.4	0.12
その他陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.307	0.4	0.12	0.1	0.03	0.4	0.12	0.4	0.12
鶏・筋肉と脂肪	0.0271	18.7	0.51	13.6	0.37	19.8	0.54	13.9	0.38
鶏・その他食用部分	0.0271	1.9	0.05	1.2	0.03	2.9	0.08	1.4	0.04
その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分	0.0271	0.1	0.00	0	0.00	0	0.00	0.1	0.00
乳	0.0334	264	8.82	332	11.1	365	12.2	216	7.21
魚介類	0.0924	93.1	8.60	39.6	3.66	53.2	4.92	114.8	10.6
合計			363		223		350		404

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区のキノフメリンの平均残留値のうち最大値を用いた（参照 別紙 3）。
- ・畜産物の残留値は、飼料として利用される作物におけるキノフメリンの残留値を考慮して、ウシの 15 mg/kg 飼料相当投与群及びニワトリの 2 mg/kg 飼料相当投与群におけるキノフメリン及び代謝物 M3 の含量の最大残留値を用いた（参照 別紙 5）。
- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 117）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたキノフメリンの推定摂取量（μg/人/日）
- ・『小豆類』については、あずき及びいんげんまめのうち、残留値の高いいんげんまめの値を用いた。
- ・『レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）』については、結球レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の高いリーフレタスの値を用いた。
- ・『トマト』については、トマト及びミニトマトのうち、残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・『メロン（果肉）』については、全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。
- ・『その他のかんきつ類果実』については、かぼす、すだち及びゆずのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。
- ・『西洋なし』については、日本なしの値を用いた。
- ・『茶』については、浸出液の値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、温州みかんの果皮の値を用いた。
- ・豚の残留値は、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち、同じ部位の残留値を用いた。
- ・『牛・その他の食用部位』、『豚・その他の食用部位』及び『その他の陸棲哺乳類・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち、最大値を用いた。
- ・『鶏・その他食用部分』及び『その他家きん・筋肉と脂肪と肝臓と腎臓と食用部分』については、鶏に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち、最大値を用いた。
- ・『鶏卵』及び『鶏・肝臓』については、2 mg/kg 飼料相当投与群におけるキノフメリン及び代謝物 M3 の全データが定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和 5 年 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 3 号）
- 2 キノフメリン 試験成績の概要及び考察（2022 年 12 月 6 日）：三井化学アグロ株式会社、一部公表
- 3 [¹⁴C] MCF-8010(two labels) Aerobic Degradation and Metabolism in One Flooded Japanese Soil at 25°C in the Dark (GLP 対応) : Eurofins Agroscience Services（ドイツ）、2018 年、未公表
- 4 MCF-8010 : Aerobic Degradation / Metabolism in Four Soils (GLP 対応) : Bayer AG（ドイツ）、2019 年、未公表
- 5 Determination of the Adsorption/Desorption Behaviour of ARK-3010 in Five Soils (GLP 対応) : Eurofins Agroscience Services（ドイツ）、2015 年、未公表
- 6 [¹⁴C]ARK-3010(also known as [¹⁴C]quinofumelin or [¹⁴C] MCF-8010) Hydrolysis as a function of pH (GLP 対応) : Eurofins Agroscience Services（ドイツ）、2017 年、未公表
- 7 ARK-3010 Phototransformation of [¹⁴C]ARK-3010(also known as [¹⁴C]quinofumelin or [¹⁴C] MCF-8010) in Water - Direct Photolysis (GLP 対応) : Eurofins Agroscience Services（ドイツ）、2020 年、未公表
- 8 MCF-8010 20%フロアブル：土壌残留試験（水田）：一般財団法人残留農薬研究所、2020、2022 年改訂、未公表
- 9 MCF-8010 20%フロアブル：土壌残留試験（畑地）：一般財団法人残留農薬研究所、2020、2022 年改訂、未公表
- 10 A Metabolism Study with [¹⁴C]ARK-3010, also known as [¹⁴C]quinofumelin and [¹⁴C]MCF-8010,(2 radiolabels) in Rice (*Oryza sativa L.*) (GLP 対応) : Eurofins EAG Agroscience（米国）、2021 年、未公表
- 11 A Metabolism Study with [¹⁴C]ARK-3010, also known as [¹⁴C]quinofumelin and [¹⁴C]MCF-8010,(2 radiolabels) in Tomato (*Lycopersicon esculentum*) (GLP 対応) : Eurofins EAG Agroscience（米国）、2021 年、未公表
- 12 A Metabolism Study with [¹⁴C]ARK-3010, also known as [¹⁴C]quinofumelin and [¹⁴C]MCF-8010,(2 radiolabels) in Lettuce (*Lactuca sativa*) (GLP 対応) : Eurofins EAG Agroscience（米国）、2021 年、未公表
- 13 A Metabolism Study with [¹⁴C]ARK-3010, also known as [¹⁴C]quinofumelin and [¹⁴C]MCF-8010,(2 radiolabels) in Oilseed rape (*Brassica napus*) (GLP 対応) : Eurofins EAG Agroscience（米国）、2021 年、未公表
- 14 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 水稻作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 15 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 水稻作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団

- 法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 16 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 水稻作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
 - 17 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 水稻作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
 - 18 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 稲 WCS 作物残留試験 : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
 - 19 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル キャベツ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
 - 20 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル キャベツ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
 - 21 MCF-8010 20%フロアブル ブロッコリー作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
 - 22 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 結球レタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
 - 23 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 結球レタス作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018、2022 年改訂、未公表
 - 24 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル リーフレタス作物残留試験 : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
 - 25 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル サラダ菜作物残留試験 : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
 - 26 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル たまねぎ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
 - 27 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル たまねぎ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
 - 28 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル アスパラガス作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2016 年、未公表
 - 29 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
 - 30 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
 - 31 MCF-8010 20%フロアブル ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2019 年、未公表
 - 32 MCF-8010 20%フロアブル トマト作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
 - 33 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル ピーマン作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
 - 34 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル なす作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人

- 法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 35 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル なす作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 36 MCF-8010 20%フロアブル なす作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
- 37 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル きゅうり作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 38 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル きゅうり作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 39 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル すいか作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 40 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル すいか作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 41 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル メロン作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 42 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 43 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 44 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 温州みかん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 45 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル なつみかん作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 46 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル かぼす作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2017 年、未公表
- 47 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル すだち作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2017 年、未公表
- 48 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル ゆず作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2017 年、未公表
- 49 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル りんご作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 50 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル りんご作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 51 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル りんご作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 52 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 日本なし作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 53 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 日本なし作物残留試験 (GLP 対応) : 一般

- 社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 54 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル もも作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 55 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル すもも作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2017 年、未公表
- 56 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル うめ作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2016 年、未公表
- 57 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル おうとう作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2017 年、未公表
- 58 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル いちご作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 59 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル ぶどう作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 60 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル かき作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
- 61 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル かき作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 62 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル マンゴー作物残留試験 : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 63 MCF-8010 20%フロアブル マンゴー作物残留試験 : 一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
- 64 MCF-8010(MIF-1002)フロアブル 茶作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 65 MCF-8010 20%フロアブル 茶作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
- 66 MCF-8010 20%フロアブル あずき作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
- 67 MCF-8010 20%フロアブル いんげんまめ作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2020 年、未公表
- 68 MCF-8010 20%フロアブル えんどうまめ作物残留試験 : 株式会社化学分析コンサルタント、2021 年、未公表
- 69 The Metabolism of [^{14}C]Quinofumelin, also known as [^{14}C]MCF-8010 in the Lactating Goat(GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 70 The Metabolism of [^{14}C]Quinofumelin, also known as [^{14}C]MCF-8010 in the Laying Hen(GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 71 Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Dairy Cows Following

- Multiple Oral Administrations of Quinofumelin (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 72 Magnitude of Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens Following Multiple Oral Administrations of Quinofumelin (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 73 ¹⁴C-ARK-3010 : Bioconcentration Flow-Through Test in the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2011 年、未公表
- 74 MCF-8010 : Pharmacokinetics in Rats (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 75 MCF-8010 : Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Single Oral Doses (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 76 MCF-8010 : Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Repeat Oral Doses (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 77 MCF-8010 : Metabolism in Rats after Single Oral Doses (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 78 MCF-8010 : Tissue Depletion in Rats after Single Oral Doses (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 79 [IQB-U-¹⁴C]MBF-5040 : Isolation and identification of metabolites from an ADME study in rats (GLP) : Bayer AG (ドイツ)、2017 年、未公表
- 80 MCF-8010 : Investigation of Metabolites Formed in Rats (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 81 MCF-8010 : Biliary Excretion in rats (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021 年、未公表
- 82 MCF-8010 : Acute Oral Toxicity in Rats (Up- and-Down Procedure) (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2018 年、未公表
- 83 MCF-8010 : Pharmacology Study (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
- 84 MCF-8010 : Repeated-Dose 90-Day Toxicity Study in Rats : The Institute of Environmental Toxicology (GLP 対応)、2020 年、未公表
- 85 MCF-8010 : Repeated-Dose 90-Day Toxicity Study in Mice : The Institute of Environmental Toxicology (GLP 対応)、2020 年、未公表
- 86 MCF-8010 : Repeated-Dose 90-Day Toxicity Study in Dogs : The Institute of Environmental Toxicology (GLP 対応)、2020 年、未公表
- 87 MCF-8010 : Repeated-Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs : The Institute of Environmental Toxicology、2020 年、未公表

- 88 MCF-8010 : Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
- 89 MCF-8010 : Carcinogenicity Study in Mice (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
- 90 MCF-8010:Acute Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) :The Institute of Environmental Toxicology、2019、2020 年改訂、未公表
- 91 MCF-8010 : Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019、2020 年改訂、未公表
- 92 MCF-8010 : Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2021 年、未公表
- 93 MCF-8010:Developmental Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019、2020 年改訂、未公表
- 94 MCF-8010 : Developmental Toxicity Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2019 年、未公表
- 95 ARK-3010 : BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2010 年、未公表
- 96 ARK-3010 : Mutation at the *hprt* locus of mouse lymphoma L5178Y cells(MLA) using the Microtitre^R fluctuation technique (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2015、2021 年改訂、未公表
- 97 ARK-3010 : CHROMOSOME ABERRATION TEST IN CULTURED MAMMALIAN CELLS (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2009、2019 年改訂、未公表
- 98 MCF-8010:Comet Assay in Mice (GLP 対応) :The Institute of Environmental Toxicology、2020 年、未公表
- 99 ARK-3010 : MICRONUCLEUS TEST IN MICE (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2010 年、未公表
- 100 ARK-3010 : Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
- 101 ARK-3010:Acute Inhalation Toxicity Study in Rats (GLP 対応) :The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
- 102 ARK-3010 : Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
- 103 ARK-3010 : Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013 年、未公表
- 104 ARK-3010 : Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2015 年、未公表
- 105 ARK-3010 : Skin Sensitization Study in Guinea Pigs - Maximization test -

- (GLP 対応) : The Institute of Environmental Toxicology、2013、2014 年改訂、未公表
- 106 A 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of MCF-8010 in Rats (GLP 対応) : LSI Medience Corporation、2019 年、未公表
- 107 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity① in Wistar Rats(Up-and-Down Proceedue) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2021 年、未公表
- 108 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity② in Wistar Rats(Up-and-Down Proceedue) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2021 年、未公表
- 109 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity③ in Wistar Rats(Up-and-Down Proceedue) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2021 年、未公表
- 110 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity④ in Wistar Rats(Up-and-Down Proceedue) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2021 年、未公表
- 111 Acute Oral Dose Toxicity Study of impurity⑤ in Wistar Rats(Up-and-Down Proceedue) (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2021 年、未公表
- 112 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity① (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
- 113 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity② (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
- 114 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity③ (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
- 115 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity④ (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
- 116 Bacterial Reverse Mutation Test of impurity⑤ (GLP 対応) : Biototech Co., Ltd. (韓国)、2020 年、未公表
- 117 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査(薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 118 食品健康影響評価に係る提出資料について : 三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社、2023 年、未公表