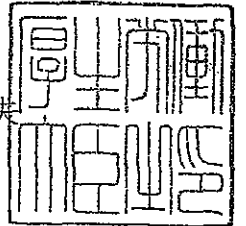


厚生労働省発食安第0823005号
平成 19 年 8 月 23 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

キノキシフェン

平成19年11月6日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

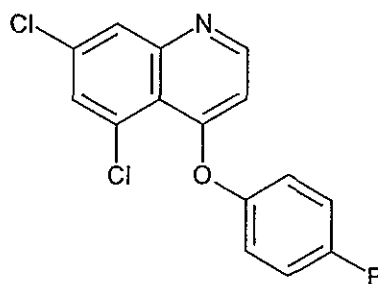
薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年8月23日厚生労働省発食安第0823005号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくキノキシフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

キノキシフェン

1. 品目名：キノキシフェン (Quinoxifen)
2. 用途：殺菌剤
本剤はキノリン系殺菌剤である。作用機構は細胞内伝達におけるGTP結合蛋白の機能を阻害することにより作用すると考えられている。
3. 化学名：5, 7-ジクロロ-4-キノリル 4-フルオロフェニルエーテル
4. 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_8Cl_2FNO$
分子量 308.1
水溶解度 0.116mg/L (20°C)
分配係数 $\log_{10}Pow=4.66$ (20°C)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬について、我が国では農薬取締法に基づく登録はなされていない。
本薬の海外における使用方法例は以下のとおり。

(1) オーストラリアにおける使用方法^{注1)}

作物名	適用病害虫	適用量	使用時期	使用方法	使用回数
ぶどう	うどんこ病 (<i>Uncinula necator</i>)	2.5gai/hL	収穫14日前まで	散布	3回以内

(2) 米国における使用方法^{注2)}

作物名	適用病害虫	適用量	使用時期	使用方法	使用回数
おうとう	うどんこ病 (<i>Podosphaera clandestina</i>)	7fl oz/ac (127g/ha)	収穫7日前まで	散布	5回以内
ぶどう	うどんこ病 (<i>Uncinula necator</i>)	6.6fl oz/ac (120g/ha)	収穫14日前まで		
ホップ	うどんこ病 (<i>Sphaerotheca macularis</i>)	8.2fl oz/ac (149g/ha)	収穫21日前まで		
メロン類	うどんこ病 (<i>Sphaerotheca fuliginea</i>)	6fl oz/ac (109g/ha)	収穫3日前まで		4回以内
いちご	うどんこ病 (<i>Sphaerotheca macularis</i>)		収穫前日まで		
レタス	うどんこ病 (<i>Erysiphe cichoracearum</i>)				
ピーマン とうがらし類	うどんこ病 (<i>Leveillula taurica</i>)	8fl oz/ac (146g/ha)	収穫3日前まで		

注1) Legend* Fungicide Product label 注2) Quintec* Specimen Labels

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・キノキシフェン

②分析法の概要

試料を塩酸/アセトンで抽出し、炭酸水素ナトリウムを添加して中和した後、ヘキサン層に分配し濃縮する。濃縮後、アミノプロピル固相抽出カラムで精製し、ガスクロマトグラフ (MS) 又は液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 0.01~0.05ppm。

(2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1を参照。

7. 乳牛における残留試験

乳牛に対してキノキシフェンをそれぞれ 0.2、0.6、2.0、20 ppm を含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、乳、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のキノキシフェン含量を測定したところ、下記のとおりであった。(検出下限:乳 0.0002 ppm、乳以外 0.002 ppm、定量下限:乳 0.001 ppm、乳以外 0.01 ppm)

上記の結果に関連して、JMPRにおいて肉牛及び乳牛への最大理論的飼料由来負荷(MTDB)^{注)}をそれぞれ0.66、2.1ppm、オーストラリアにおいて乳牛へのMTDB ≤1ppm と評価している。

表. 組織中の最大残留 (ppm)

	0.2ppm 投与群	0.6ppm 投与群	2.0ppm 投与群	20ppm 投与群
乳	0.001	0.002	0.015	0.37
筋肉	ND	ND	<0.01	-
脂肪	0.02	0.02	0.10	-
肝臓	ND	<0.01	<0.01	-
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	-

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB): 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量のこと。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

8. 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して¹⁴C標識したキノキシフェンをそれぞれ飼料1日当たり0.1、0.3、1.0 ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、卵、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の総残留放射能濃度を測定したところ下記のとおりであった。

上記の結果に関連して、JMPRにおいてはMTDBを0.01ppmと評価している。

表. 組織中の最大残留 (ppm)

	0.1ppm 投与群	1.0ppm 投与群
卵	0.003	0.025
筋肉	0.0	0.009
脂肪	0.013	0.063
肝臓	0.009	0.097
腎臓	0.004	0.049

注) 0.3ppm投与群の結果についてはJMPRでの評価書に記載がなされていない。

9. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218006号により食品安全委員会あて意見を求めたキノキシフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：20 mg/kg 体重/day

その1	(動物種)	ラット
	(投与方法)	混餌投与
	(試験の種類)	慢性毒性/発がん性併合試験
	(期間)	2年間
その2	(動物種)	イヌ
	(投与方法)	混餌投与
	(試験の種類)	慢性毒性
	(期間)	1年間
その3	(動物種)	ラット
	(投与方法)	混餌投与
	(試験の種類)	繁殖試験
	(期間)	2年間

安全係数：100

ADI：0.2 mg/kg 体重/day

10. 諸外国における状況

2006年にJMPRにおける毒性評価が行われADIが設定されている。本年、国際基準が小麦、いちご等に設定された。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においておうとう、ぶどう、ホップ等に、オーストラリアにおいてぶどう、乳等に、ニュージーランドにおいてぶどうに基準が設定されている。

11. 基準値案

(1) 残留の規制対象

キノキシフェン本体

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてキノキシフェンを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のキノキシフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試

算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMDI/ADI (%) ^註
国民平均	1.4
幼小児（1～6歳）	2.2
妊婦	1.3
高齢者（65歳以上）	1.0

注）TMDI試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

キノキシフェン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数 経過日数		
カンタロープ (果実)	11	22.58% フロアブル	146g ai/ha 散布	4回	4日	圃場A:0.030(4回、4日)
					3日	圃場B:0.034 圃場C:0.021 圃場D:0.024
				5回	2日	圃場E:<0.01(5回、2日)(#)
				4回	3日	圃場F:0.022
					3, 7, 14日	圃場G:0.034
					2日	圃場H:0.050(4回、2日)(#)
					4日	圃場I:0.032(4回、4日)
					3, 7, 14日	圃場J:0.024
					2日	圃場K:0.049(4回、2日)(#)

(#) これらの作物残留試験は、作物残留試験が実施された国の使用方法の範囲内で試験が行われていない。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.01			0.01		
大麦	0.01			0.01		
てんさい	0.03			0.03		
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)	20			20	19 アメカ	
ピーマン	1			1	1.7 アメカ	
その他のなす科野菜	10			10	1.7 アメカ	
かぼちゃ(スカッシュを含む)		0.3				【米国のカンタロー プを参照】 【<0.01(#)-0.050(#)(n=11)】
すいか	0.08	0.3			0.08 アメカ	
メロン類果実	0.1	0.3		0.1	0.08 アメカ	
まくわうり	0.1	0.3		0.1	0.08 アメカ	
おうとう(チェリーを含む)	0.4	0.3		0.4	0.3 アメカ	
いちご	1			1	0.9 アメカ	
その他のベリー類果実	1			1		
ぶどう	2	1		2	0.6 アメカ	
ホップ	1	3		1	3 アメカ	
牛の筋肉	0.01	0.01				
豚の筋肉	0.01	0.01				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01				
牛の脂肪	0.1	0.1			0.1 オーストラリア	
豚の脂肪	0.1	0.1			0.1 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1			0.1 オーストラリア	
牛の肝臓	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
豚の肝臓	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
牛の腎臓	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
豚の腎臓	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
牛の食用部分	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
豚の食用部分	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
乳	0.01	0.01		0.01	0.01 オーストラリア	
鶏の筋肉	0.01					
その他の家きんの筋肉	0.01					
鶏の脂肪	0.02			0.02		
その他の家きんの脂肪	0.02			0.02		
鶏の肝臓	0.01			0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01			0.01		
鶏の腎臓	0.01			0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01			0.01		
鶏の食用部位	0.01			0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01			0.01		
鶏の卵	0.01			0.01		
その他の家きんの卵	0.01			0.01		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

【 】で示した結果等については、海外で実施された作物残留試験成績を示した。

牛の筋肉、豚の筋肉、その他の陸棲哺乳類に属する筋肉、鶏の筋肉及びその他の家きんの筋肉については、畜産物の移行性試験結果を踏まえ基準を設定した。

(別紙3)

キノキシフェン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.01	1.2	0.8	1.2	0.8
大麦	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.03	0.1	0.1	0.1	0.1
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む)	20	122.0	50.0	128.0	84.0
ピーマン	1	4.4	2.0	1.9	3.7
その他のなす科野菜	10	2.0	1.0	1.0	3.0
すいか	0.08	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
おうとう (チェリーを含む)	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	1	0.3	0.4	0.1	0.1
その他のベリー類果実	1	0.1	0.1	0.1	0.1
ぶどう	2	11.6	8.8	3.2	7.6
ホップ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	3.3	6.1	5.8
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
計		149.9	69.3	144.4	107.7
ADI比 (%)		1.4	2.2	1.3	1.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準値の告示
平成18年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年12月21日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 3月 2日 第3回農薬専門調査会確認評価第二部会
平成19年 4月11日 第15回農薬専門調査会幹事会
平成19年 6月14日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 8月23日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年 8月29日 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
平成19年 8月30日 食品安全委員会（報告）
平成19年 8月30日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●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

[委員]

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申 (案)

キノキシフェン

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.01
大麦	0.01
てんさい	0.03
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む)	20
ピーマン	1
その他のなす科野菜(注1)	10
すいか	0.08
メロン類果実	0.1
まくわうり	0.1
おうとう(チェリーを含む)	0.4
いちご	1
その他のベリー類果実(注2)	1
ぶどう	2
ホップ	1
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類(注3)に属する動物の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分	0.01
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.01
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん(注4)の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.02
その他の家きんの脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部位	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01

(注1)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

(注2)「その他のベリー類」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

(注3)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

キノキシフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に
対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬キノキシフェンの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 10 月 11 日～平成 19 年 11 月 9 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

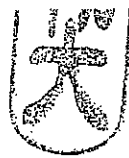
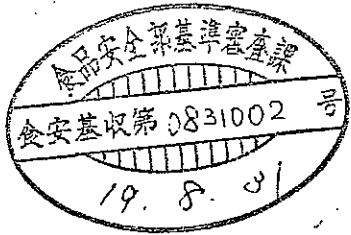
- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）
に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 19 年 10 月 17 日～平成 19 年 12 月 16 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

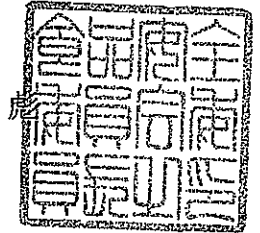


資料 3-2-3

府 食 第 8 2 7 号
平成 19 年 8 月 30 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218006 号をもって貴省から当委員会に対して求められたキノキシフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

キノキシフェンの一日摂取許容量を 0.2 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

キノキシフェン

2007年8月
食品安全委員会

目 次

目 次.....	- 1 -
<審議の経緯>.....	- 3 -
<食品安全委員会委員名簿>.....	- 3 -
<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>.....	- 3 -
要 約.....	- 5 -
I. 評価対象農薬の概要.....	- 6 -
1. 用途.....	- 6 -
2. 有効成分の一般名.....	- 6 -
3. 化学名.....	- 6 -
4. 分子式.....	- 6 -
5. 分子量.....	- 6 -
6. 構造式.....	- 6 -
7. 開発の経緯.....	- 6 -
II. 毒性等に関する科学的知見.....	- 7 -
1. 動物体内運命試験（ラット）.....	- 7 -
2. 植物体内運命試験.....	- 7 -
3. 土壌中運命試験.....	- 9 -
4. 水中運命試験.....	- 10 -
5. 土壌残留試験.....	- 10 -
6. 作物残留試験.....	- 10 -
7. 一般薬理試験.....	- 10 -
8. 急性毒性試験.....	- 10 -
(1) 急性毒性試験.....	- 10 -
(2) 急性神経毒性試験.....	- 11 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	- 11 -
10. 亜急性毒性試験.....	- 11 -
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考データ〉.....	- 11 -
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）.....	- 11 -
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）.....	- 11 -
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	- 12 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	- 12 -
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	- 12 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	- 12 -
(3) 80週間発がん性試験（マウス）.....	- 12 -
(4) 1年間慢性神経毒性試験（ラット）.....	- 13 -
12. 生殖発生毒性試験.....	- 13 -
(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	- 13 -
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	- 13 -
(3) 発生毒性試験（ウサギ）（予備試験）.....	- 13 -

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	- 14 -
13. 遺伝毒性試験.....	- 14 -
Ⅲ. 総合評価.....	- 15 -
<別紙1: 検査値等略称>	- 19 -
<参照>	- 20 -

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
2006年 12月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 1218006 号) (参照 2)
2006年 12月 19日 同接受
2006年 12月 21日 食品安全委員会第 172 回会合 (要請事項説明) (参照 3)
2007年 3月 2日 農薬専門調査会確認評価第二部会第 3 回会合 (参照 8)
2007年 4月 11日 農薬専門調査会幹事会第 15 回会合 (参照 9)
2007年 6月 14日 食品安全委員会第 194 回会合 (報告)
2007年 6月 14日 より 7月 13日 国民からの御意見・情報の募集
2007年 8月 29日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2007年 8月 30日 食品安全委員会第 204 回会合 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年 12月 20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年 12月 21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* 2007年 2月 1日から

** 2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年 3月 31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

鈴木勝士(座長)
林 真(座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* 2007年4月11日から

** 2007年4月25日から

*** 2007年6月30日まで

**** 2007年7月1日から

要 約

キノリン系殺菌剤である「キノキシフェン」(IUPAC: 5,7-ジクロロ・4-キノリル 4-フルオロフェニルエーテル) について、各種評価書等(豪州及び米国の評価書等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ブドウ、キュウリ、てんさい、トマト及び小麦)、土壌中運命、水中運命、急性毒性(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)、慢性神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったが、より長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は20 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによると考えられ、最小毒性量及び無毒性量を考慮した結果、より長期の試験結果を一日摂取許容量(ADI)の根拠とすることが妥当と考えた。また、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量も20 mg/kg 体重/日であったので、これらを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重/日をADIとした。

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：キノキシフェン

英名：quinoxifen

3. 化学名

IUPAC

和名：5,7-ジクロロ-4-キノリル4-フルオロフェニルエーテル

英名：5,7-dichloro-4-quinolyl 4-fluorophenyl ether

CAS (No. 124495-18-7)

和名：5,7-ジクロロ-4-(4-フルオロフェノキシ)キノリン

英名：5,7-dichloro-4-(4-fluorophenoxy)quinoline

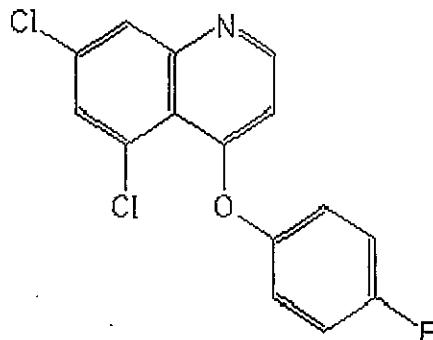
4. 分子式

$C_{15}H_8Cl_2FNO$

5. 分子量

308.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

キノキシフェンは、ブドウのうどん粉病に特異的に予防効果を有するキノリン系殺菌剤であるが、その作用機構は解明されていない。

本剤は、ドイツ、イタリア、スイス、スペイン、ベルギー及びフランスでブドウに対する抗菌剤として登録されている。日本では登録されていない。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

豪州 APVMA レポート (2001 年) 及び US EPA Federal Register (2003 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 4~7)

各種運命試験 (II-1, 2) は、キノキシフェンのフェニル環の炭素を ^{14}C で標識したもの ($\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン) 及びキノリン環の炭素を ^{14}C で標識したもの ($\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン) を用いて実施された。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

1. 動物体内運命試験 (ラット)

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン及び $\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェンは総投与放射能 (TAR) の約 68~85% が速やかに吸収され、24 時間以内に排泄された。最終的な回収率は 83.5~96.2% TAR であった。投与後 48 時間における排泄プロファイルにおいて、性別、投与量及び反復投与による差はほとんどなかった。 ^{14}C を標識した部位により排泄のパターンが異なっていた。 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェンの主要排泄経路は尿中であり (尿中: 44.9~48.7% TAR、糞中: 38.2~39.8% TAR)、 $\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェンの主要排泄経路は糞中 (糞中: 65.8~78.3% TAR、尿中: 13.4~19.7% TAR) であった。胆汁中への分泌は、投与量の増加に伴った糞中放射能に関連して増加した。組織中における放射能は、雌よりも雄で、かつ高用量群よりも低用量群で僅かに低かった。放射能が高かったのは、腎臓、肝臓、卵巣、腎周囲脂肪組織、胃腸消化管及びカーカスであった。最高濃度到達時間 (T_{max}) は 0.5~1.0 時間であった。血漿中の放射能消失は二相性を示し、半減期は 10 mg/kg 体重投与群で 1 時間以内及び 15~19 時間、500 mg/kg 体重投与群で 2~3 時間及び 18~22 時間であった。

数種の放射能が、加水分解未処理の尿中 (12 種)、糞中 (8 種) 及び胆汁中 (6 種) に検出された。代謝物のプロファイルに反復投与及び性別による差はなかった。投与量の増加に伴い、糞中の親化合物が増加した。その他に投与量の違いによる差はなかった。同定可能な代謝物は、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン投与群の 41.0~42.8% TAR であり、 $\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン投与群では 17.0~31.7% TAR であった。 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン投与群において、 $\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン投与群と共通する、親化合物の開裂を示す尿中代謝物は検出されなかった。 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン投与群の尿中において、酸に不安定な 4-フルオロフェノール抱合体が検出された (28.7~32.8% TAR)。5,7-ジクロロ・4-ヒドロキシキノリンが $\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン投与群の尿中に少量検出された (0.7~1.7% TAR)。このように、尿中に検出された同定可能な代謝物は、親化合物のジアリルエーテル結合の開裂の結果生成されたものであった。フルオロフェニル環-OH-キノキシフェン (2 種の異性体) が、全投与群の糞中から検出された (5.4~10.6% TAR)。投与群の胆汁からは主に 2 種の代謝物が同定された。フルオロフェニル環-OH-キノキシフェンの 2 個の異性体のグルクロン酸及び/または硫酸抱合体 (9~19% TAR) 及び未同定代謝物 (13~21% TAR) であった。(参照 5)

2. 植物体内運命試験

$\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェンまたは $\text{qui-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェンを用いて、ブドウ、キュウリ、てんさい、トマト及び小麦における植物体内運命試験が実施された。

ブドウ試料は、温室内でブドウの果実に、標識したキノキシフェンを 375 mg ai/L の濃度で 1 回散布し、早期散布 (開花後約 18 日) では最終散布 0、30 及び 45 日後に、後期散

布（5週間生育後果実が成熟果実の約70%に達した時期）では最終散布0及び10日後に採取した果実を用いた。

果実の表面洗浄液中から、いずれの採取時期においても、総残留放射能（TRR）の81~99%が検出された。洗浄後の果実の残留放射能は、早期散布試料では、最終散布0日後に9.12~13.3 mg/kg、45日後に1.99~2.51 mg/kg 検出され、後期散布試料では最終散布0日後に4.86~4.95 mg/kg、10日後に2.91~4.24 mg/kg 検出され、採取時期に伴って減少した。成熟果実から抽出された放射能は、親化合物が93~98%TRR、その他2種類の未同定代謝物がそれぞれ3%TRR以下であった。

検体を蔓及び果実に直接散布し、移行試験が実施された。その結果、キノキシフェンは、処理した果実及び蔓から、未処理の果実及び蔓へ移行しなかった。

キュウリ試料は、温室内で果実と葉に標識したキノキシフェンを75 mg ai/L/回の用量で3回散布し、7日後に採取した成熟果実及び葉を用いた。

成熟果実から残留放射能が0.076~0.079 mg/kg 検出され、キノキシフェン（親化合物）が64.3~74.1%TRR、キノキシフェンオキサイドが3%TRR未滿、その他1種類の未同定代謝物が1.5~4.1%TRRであった。

葉から残留放射能が3.40~4.22 mg/kg 検出され、キノキシフェン（親化合物）が56.4~74.1%TRR、キノキシフェンオキサイド及び2-オキシキノキシフェンが1.4~3.7%TRR、その他最大3種の未同定代謝物がそれぞれ1%TRR以下であった。

本検体を2本のキュウリの苗木の葉に1回散布し、移行試験が実施された。散布23日後に採取した果実から残留放射能は0.014~0.005 mg/kg 検出された。これは、葉と果実が接触したか、揮発性物質が飛散したことによるものであると判断された。

てんさい試料は、標識したキノキシフェンを葉面に合計346~358 g ai/haの用量で2回散布した試料と、642 g ai/haの用量で1回散布した試料を用いた。

総残留放射能は、2回散布後の成熟したてんさいの根部から0.049~0.078 mg/kg、てんさいの地上部から1.89~2.21 mg/kg 検出されたが、根部での残留放射能が低いことから、葉から根への放射性物質の移行はほとんどないことが示された。抽出残渣における残留放射能は、根部で68.0~76.8%TRR、地上部で54.8~74.1%TRRであった。抽出物から主に親化合物が検出され、根部から25.4~25.8%TRR、地上部から19.3~29.5%TRR 検出された。その他の放射能は数種類の極性代謝物と推定された。これらの極性代謝物の分析の結果、根部からは、0.01 mg/kg以上の成分は検出されず、地上部からはphe-¹⁴C-キノキシフェン散布試料で、4-フルオロフェノール代謝物が17.2%TRR (0.325 mg/kg)、5,7-ジクロロキノリンが6.9%TRR、phe-及びqui-¹⁴C-キノキシフェン散布試料で、2-クロロ-10-フルオロ[1]ベンゾピラノ[2,3,4-デ]キノリンが3.0~5.0%TRR 検出された。非抽出性結合残渣は、根部で23.2~32.0%TRR、地上部で17.8~35.9%TRRであった。てんさい地上部における結合性残渣の分析の結果、放射能の大部分はリグニンに取り込まれていた。

トマト試料は、屋外で苗木の葉に標識したキノキシフェンを合計558~588 g ai/haの用量で5週間連続（週1回、計5回）散布した後、採取した果実を用いた。試験には未熟な果

実を有する苗木を用い、初回の散布は、苗木が約 100~120 cm に成長した時、あるいは成熟果実の収穫の約 6 週間前に実施した。

総残留放射能は、最終散布後 14 日に収穫した成熟果実で 0.191~0.243 mg/kg、葉で 10.7~14.1 mg/kg であった。果実の表面洗浄液からは 57~62%TRR、葉の表面洗浄液中からは 41~49%TRR 検出された。残渣成分として、主にキノキシフェンが、果実から 63~65%TRR、葉から 43%TRR 検出された。その他、微量代謝物として、2-クロロ・10-フルオロ[1]ベンゾピラノ[2,3,4-デ]キノリン、3-OH 代謝物及び *p*-ヒドロキシフェノキシ代謝物が検出された。4-フルオロフェニル代謝物が $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -キノキシフェン散布の葉のみから検出された。

結合性残渣の分析により、その成分は主に ADF (酸性デタージェント繊維；リグニン、セルロース、ヘミセルロースを含む) に取り込まれていた (果実では 10~12%TRR、葉では 3.7~4.6%TRR)。

小麦試料は、標識したキノキシフェンを成長段階の早期または後期に、小麦の葉面に野外使用量 248 g ai/ha 相当の濃度で散布し、散布直後 (0 日後) の小麦試料または最終散布 78 日後に採取した穀粒及び麦わらを使用した。

総残留放射能は、穀粒で 0.036~0.057 mg/kg、麦わらでは 2.07~4.38 mg/kg であった。

小麦穀粒において、総残留放射能は低く、抽出性残渣は 8.94~9.82%TRR であり、キノキシフェンが微量成分として、0.03~0.21%TRR 検出された。主な残渣中の成分は代謝物 A に結合した極性物質由来の代謝物と同定され、7.76~7.91%TRR であった。その他の未同定代謝物が、それぞれ 5%TRR 以下 (0.001 mg/kg 以下) 検出された。別の穀粒試料を用いて分析したところ、約 13~53%TRR がスターチに取り込まれていた。

麦わらにおいて、抽出性残渣は 25.7~35.4%TRR であり、キノキシフェンが微量成分として 3.53~10.8%TRR 検出された。主な残渣中の成分は代謝物 A に結合した極性物質由来の代謝物と同定され、12.0~14.0%TRR であった。代謝物 A の同定を試みたところ、代謝物 A は自然生成物に結合した親化合物または代謝物から成るものではなく、低分子の有機酸から成るものであった。また、その他の未同定代謝物が、それぞれ 5%TRR 以下検出された。結合性残渣の分析により、少なくとも 15~20%TRR がリグニンに、24~29%TRR がセルロースに取り込まれていた。(参照 6)

3. 土壌中運命試験

キノキシフェンは土壌に強く結合するため、移動性は低い。各種土壌での半減期は 224~508 日であった。主要分解物は、3-ヒドロキシキノキシフェンであったが、農耕用土壌では処理用量の 8%は超えなかった。その他の分解物については、キノールが酸性土壌でのみ認められ、処理 100 日後に 6%検出された。普通土壌では非抽出残渣 (25%) 及び少量の CO_2 (<2%) が検出された。嫌氣的土壌においても同様の結果が得られた (半減期は 289 日)。

キノキシフェンは実験室内の湛水条件においても安定であり、半減期は砂壤土において 35 日、埴壤土において 150 日であった。砂壤土においては、キノキシフェンは水相から土壌相に速やかに移行し、3-ヒドロキシキノキシフェンへゆっくりと分解された (最大

41%)。埴壤土においては、移行は緩慢であり、また、3-ヒドロキシキノキシフェンは検出されず、推定分解物 6-ヒドロキシキノキシフェンが処理 100 日後に最大 10% 検出された。

キノキシフェンは環境中ではゆっくりと分解され、水相では光分解が主要な分解過程であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

キノキシフェンは pH7 及び pH9 の水溶液中で安定であった。pH4、40°Cでの半減期は 16 日であり、光存在下で、分解はより速やかに進行した。本化合物の希薄溶液中の光分解での半減期はヨーロッパの 6 月で 1.7 時間、12 月で 22.8 時間であった。主な分解物として 2-クロロ・10-フルオロ[1]ベンゾピラノ[2,3,4,・デ]キノリン (最大 30%)、次に 5,7-ジクロロ・4-ヒドロキシキノリン (最大 11%) が生成した。(参照 7)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、評価に用いた資料には記載がなかったことから評価を行っていない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

キノキシフェンの急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。(参照 4)

表 1 急性毒性試験結果概要 (原体)

被験物質	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)/ LC ₅₀ (mg/L)
原体	ラット	経口	>5000
		経皮	>2000
		吸入	>3.38

注) ラットの系統、性別、使用動物数は不明

(2) 急性神経毒性試験

ラット（系統、匹数不明）を用いた単回強制経口（原体：0、200、632 及び 2000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経行動学的検査において、異常は認められなかった。眼科学的検査及び神経病理学的検査においても検体投与に関連した所見は認められなかった。

無毒性量は 2000 mg/kg 体重であった。（参照 4、5）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、キノキシフェンは眼に対し軽微の刺激性を示したが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 4）

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Magnusson-Kligman Maximization 法及び Buehler 法）が実施された。その結果、Magnusson-Kligman Maximization 法では中等度の皮膚感作性が認められたが、Buehler 法では陰性であった。（参照 4）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）〈参考データ〉

ラット（系統、匹数不明）を用いた混餌（原体：0、250、500 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

全投与群において、摂餌量減少及び体重増加抑制が用量依存性に認められた。Hb（雄）、PLT、Glu 及び BUN（雄）が 1000 mg/kg 体重/日投与群でわずかに低値を示した。1000 mg/kg 体重/日投与群雄において、精巣重量の減少が認められ、精子形成低下及び精細管上皮細胞のび漫性減少を伴っていた。全投与群において肝臓重量が用量依存的に増加していた。（参照 4）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（匹数不明）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。0 及び 250 mg/kg 体重/日投与群については 4 週間の回復期間を設けた。

250 及び 100 mg/kg 体重/日投与群においては、13 週時に摂餌量の軽微な減少及び体重増加抑制が認められたが、17 週時までには回復した。250 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では肝臓重量増加及び限局性及び小葉全域にわたる肝細胞肥大が、250 mg/kg 体重/日投与群では肝細胞壊死が認められた。これらの変化のうちいくつかは、17 週までに回復しなかった。

本試験において無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると判断された。（参照 4、5）

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（匹数不明）を用いた混餌（原体：0、10、50、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

検体投与に関連して認められた変化は、500 mg/kg 体重/日投与群の肝臓に認められ、

軽微から中等度の小葉中心性及び中間帯肝細胞肥大、軽微な肝細胞単細胞壊死及び軽微な肝細胞空胞化及び1例の化膿性炎症であった。

本試験において無毒性量は100 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照4、5)

(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、10、50及び100 mg/kg 体重/日)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

肝臓において軽微なび慢性小葉中心性及び中間帯肝細胞肥大が100 mg/kg 体重/日投与群の雄(4匹中)1匹に認められた。

本試験において無毒性量は50 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照4、5)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(匹数不明)を用いた混餌(原体:0、5、20及び200 mg/kg 体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

その結果、200 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量減少、体重増加抑制及び消瘦が認められた。200 mg/kg 体重/日投与群の雄1匹は、投与による体重減少及び重度の貧血(Hb、Ht、RBC及びWBC減少、重度の多染性赤血球増加症、中等度の低色素性赤血球症及び赤血球不同症)のために切迫と殺された。同群の生存雌動物にも投与開始後6カ月間同様の変化が認められたが、程度は雄より軽かった。200 mg/kg 体重/日投与群雌雄に肝重量増加及びALP増加が認められ、軽度の病理組織学的変化(明瞭な核仁と肥大した核を伴うび慢性肝細胞肥大及び毛細胆管内の胆汁増加)を伴っていた。骨髄における軽度から中等度の造血亢進及び肝臓及び脾臓における軽度から中等度の髓外造血亢進が200 mg/kg 体重/日投与群の数匹の動物に観察された。

本試験において無毒性量は20 mg/kg 体重/日であると判断された。(参照4、5)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット(匹数不明)を用いた混餌(原体:0、5、20及び80 mg/kg 体重/日)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

80 mg/kg 体重/日投与群で軽微な摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。同群においては、肝、腎及び精巣重量が増加した。腎臓の表面粗造の発生頻度増加及び慢性進行性糸球体腎症の重篤化が認められた。

80 mg/kg 体重/日投与群で認められた精巣重量の増加は、同群に比較的大型の間細胞腫が認められたことに起因すると考えられたが、間細胞腫は全群で同程度の高い頻度で観察されたことから、この精巣の変化については検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において無毒性量は20 mg/kg 体重/日であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照4、5)

(3) 80週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス(匹数不明)を用いた混餌(原体:0、20、80及び250 mg/kg 体重/日)投

与による80週間発がん性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群雌雄において、軽微な体重増加抑制が、また雌において肝臓及び腎臓の比重量¹の増加が認められた。

本試験において無毒性量は80 mg/kg 体重/日であると判断された。発がん性は認められなかった。(参照4、5)

(4) 1年間慢性神経毒性試験(ラット)

ラットを用いた混餌(原体0、5、20及び80 mg/kg 体重/日)投与による1年間慢性神経毒性試験が実施された。

神経行動学的検査において異常は認められなかった。眼科学的検査及び神経病理学的検査においても検体投与に関連した所見は認められなかった。80 mg/kg 体重/日の用量において、神経毒性は認められなかった。(参照4、5)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

SDラット(匹数不明)を用いた混餌(原体:0、5、20及び100 mg/kg 体重/日)投与による2世代繁殖試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群のF₁雌において妊娠期間中体重増加抑制が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群においては、雄親動物で肝臓に軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められ、細胞質の好酸性顆粒状化が亢進していた。P世代の雌では、軽微な腎尿細管石灰沈着の発生頻度増加及びF₁世代雄では腎尿細管間質性腎炎が認められた。繁殖能に対する影響はいずれの世代においても認められなかった。100 mg/kg 体重/日投与群では、F_{1a}、F_{1b}及びF₂世代の児動物において、哺育期間の後期に体重増加抑制が認められたが、F_{1a}世代の児動物は回復し、F₁親動物となった。

本試験において、無毒性量は親動物に対して20 mg/kg 体重/日、児動物に対しては20 mg/kg 体重/日であると判断された。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照4)

(2) 発生毒性試験(ラット)

SDラット(雌、匹数不明)の妊娠6~15日に強制経口(原体:0、100、300及び1000 mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物1匹においては、投与とは関連しない着床前胚死亡のため生存着床痕を1個だけ有していた。検体投与に関連した発育異常又は背景データの範囲を超える異常は認められなかった。

本試験において無毒性量は1000 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。(参照4、5)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)(予備試験)

NZWウサギ(雌、匹数不明)の妊娠7~19日に強制経口(原体:0、100、300、600

¹ 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1000 及び 600 mg/kg 体重/日投与群の全動物及び 300 mg/kg 体重/日投与群の 2 匹の母動物は、顕著な摂餌量減少、体重減少、排糞量減少及び栄養失調のため、妊娠 15~17 日に切迫と殺された。その他の投与群では肝臓重量が増加した。剖検時、胎児は全て正常であった。(参照 4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (雌、匹数不明) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、20、80 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量減少、体重増加抑制及び排糞量減少が認められた。200mg/kg 体重/日投与群の数匹の母動物に流産が認められ、従って、同群における生存胎児数が有意に減少した。外表、内臓及び骨格の変異及び奇形の発生頻度は全ての群間で同等であった。

本試験において、無毒性量は母動物に対して 80 mg/kg 体重/日、発生毒性に対して 200 mg/kg 体重/日であると判断された。催奇形性は認められなかった。(参照 4、5)

13. 遺伝毒性試験

キノキシフェンを用いた各種遺伝毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。いずれの試験結果も陰性であった。(参照 4、5)

表 2 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	最高処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	5000 µg/プレート(-S9) 1000 µg/プレート(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 遺伝子)	CHO 細胞 (チャイニーズ ハムスター卵巣由来培養 細胞)	20 µg/mL (-S9) 80 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ラットリンパ球	100 µg/mL (-/+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	5000 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

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

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたキノキシフェンは速やかに吸収され (T_{max} は0.5~1.0時間)、24時間以内に排泄された。キノキシフェンとその代謝物は主に糞中に排泄され、尿中へは、それより少ない量が排泄された。代謝物は、キノキシフェンのジアリルエーテル結合の開裂又は水酸化により生成され、尿、胆汁及び糞中にはそれらの抱合体が検出された。

ブドウ、キュウリ、てんさい、トマト及び小麦における植物体内運命試験が実施された。その結果、いずれの試料においても、主な残留成分はキノキシフェン（親化合物）であった。

各種毒性試験結果から、ラット、マウス及びイヌにおいて肝毒性が主要所見として認められ、ALPの増加、肝細胞肥大及び肝の単細胞壊死を伴っていた。さらに、摂餌量減少及びその結果の体重増加抑制及び体重減少が高用量群で認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をキノキシフェン（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量等は表3に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったが、より長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は20 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによると考えられ、最小毒性量及び無毒性量を考慮した結果、より長期の試験結果を一日摂取許容量 (ADI) の根拠とすることが妥当と考えられた。また、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量も20 mg/kg 体重/日であったので、これらを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重/日をADIとした。

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料③)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 3 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			豪州	米国
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 100, 250	10 体重増加抑制、限局性及びび慢性肝細胞肥大等	10 体重増加抑制(雌)、肝重量増加(雄)、軽微肝細胞肥大(雌雄、小葉中心性及び中間帯)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 5, 20, 80	20 摂餌量減少、体重増加抑制、慢性腎症 (発がん性は認められない)	20 慢性進行性糸球体腎症の重篤化(雄)、軽微な体重減少及び体重増加抑制(雌雄) (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 5, 20, 100	親動物：20 繁殖毒性：100 児動物：20 F ₁ 親動物、F _{1a} 、F _{1b} 、F ₂ 児動物に体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：100 繁殖毒性：100 児動物：20 F _{1a} 児動物に軽微な体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 100, 300, 1000	発生毒性：1000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1000 発生毒性：1000 (LOAEL 設定できず) (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 50, 100, 500	100 小葉中心性及び中間帯肝細胞肥大等	100 雌雄で肝重量増加、肝臓単細胞壊死、肝細胞肥大
	80週間/ 発がん性 試験	0, 20, 80, 250	80 体重増加抑制 (発がん性は認められない)	80 体重増加抑制(雌雄) (発がん性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 50, 100	50 小葉中心性及び中間帯肝細胞肥大	100 (LOAEL 設定できず)
	1年間 慢性毒性 試験	0, 5, 20, 200	20 摂餌量減少、体重増加抑制、貧血、び慢性肝細胞肥大	20 ALP 増加、肝臓絶対及び比重量増加、軽微から軽度の組織学的肝病変
ウサギ	発生毒性 試験	0, 20, 80, 200	母動物：80 発生毒性：200 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制、流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：80 発生毒性：80 母動物：栄養失調、臨床症状、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、流産増加 胎児：流産増加 (催奇形性は認められない)