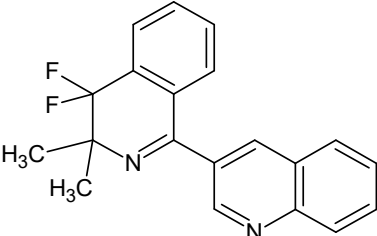


キノフメリン

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
キノフメリン	3-(4,4-ジフルオロ-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロイキノリン-1-イル)キノリン		960 g/kg 以上

農薬原体の分析法

農薬原体中のキノフメリンの分析法

キノフメリンの農薬原体に内部標準物質を添加し、アセトニトリルに溶解後、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ（HPLC）によりアセトニトリル/リン酸二水素カリウム水溶液で分離し、紫外吸収（UV）検出器（検出波長：240 nm）によりキノフメリンを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

II. キノフメリンの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

三井化学クロップ&ライフソリューション株式会社

2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

2.1 登録名

キノフメリン

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

2.2 一般名

quinofumelin (ISO)

2.3 化学名

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

CAS 名 : 3-(4,4-difluoro-3,4-dihydro-3,3-dimethyl-1-isoquinolinyl)quinoline
(CAS No. 861647-84-9)

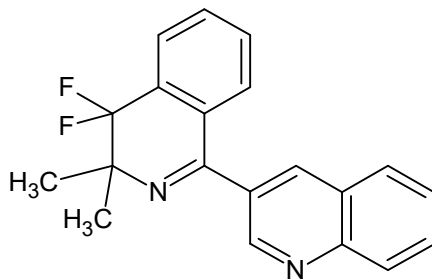
2.4 コード番号

MCF-8010、MBF-5040、ARK-3010

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{20}H_{16}F_2N_2$

構造式



分子量 322.35

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果	資料	
蒸気圧			99.0	OECD 104 気体流動法	8.5×10^{-6} Pa (25 °C)	3-1	
融点			99.7	OECD 102 毛細管/金属ブロック法	105～109 °C	3-2	
沸点			99.7	OECD 103 Siwoloboff法	融点より高い温度で分解		
熱安定性			99.7	OECD 113 DSC法	320 °Cで分解	3-3	
溶解度	水		99.7	OECD 105 カラム溶出法	4.3 mg/L (20 °C、純水) 6.3 mg/L (20 °C、pH 4) 4.0 mg/L (20 °C、pH 7) 3.9 mg/L (20 °C、pH 10)	3-4	
	有機溶媒	<i>n</i> -ヘプタン	99.7	EEC A6 フラスコ法	11.9 g/L (20 °C)	3-2	
		キシレン			>250 g/L (20 °C)		
		1,2-ジクロロエタン			>250 g/L (20 °C)		
		メタノール			>250 g/L (20 °C)		
		アセトン			>250 g/L (20 °C)		
		酢酸エチル			>250 g/L (20 °C)		
		<i>n</i> -オクタノール			106 g/L (20 °C)		
	解離定数 (pKa)		99.7	OECD 112 分光光度法	3.2 (20 °C) (共役酸の解離定数)		
1-オクタノール／水分配係数 (log Pow)		99.7	OECD 107 フラスコ振とう法	4.1 (20 °C、pH 4) 4.2 (20 °C、pH 7) 4.3 (20 °C、pH 10)			
加水分解性			99.8	OECD111	安定 (50 °C、5 日間、pH 4、pH 7 及び pH 9)	3-5	
水中光分解性			100	OECD316	半減期 67.9～75.1 時間 (pH 7、25 °C、54.7 W/m ² 、300～400 nm)	3-6	
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル			99.7	極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	3-2
				中性 (pH 6.3)			
				235	0.917	29000	
				241	0.882	27900	
				289	0.263	8330	
				320	0.0799	2530	
				酸性 (pH 1.3)			
				233	0.807	25600	
				247	0.979	31000	
				288	0.371	11800	
				323	0.304	9620	
				アルカリ性 (pH 12.8)			
				235	0.943	29900	
				240	0.909	28800	

試験項目	純度 (%)	試験方法	試験結果	資料
		290	0.270	8540
		320	0.0828	2620

4. 農薬原体の組成分析

キノフメリンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、キノフメリン及び1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は991～1000 g/kg であった。

5. 有効成分の毒性

キノフメリンのイソキノリンのベンゼン環又はキノリンのベンゼン環の ^{14}C 標識体を用いた動物代謝試験、キノフメリンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験及びその他（メカニズム等）の結果概要を表5-1に示す。

表5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料5-1～5-8）
単回経口投与ラットにおいて、投与168（低用量）又は170（高用量）時間後までに、高用量（250 mg/kg 体重）雄では総投与放射性物質（TAR）の96 %が糞中、7.1 %が尿中に、雌では95 %が糞中、13 %が尿中に排泄され、低用量（5 mg/kg 体重）雄では、85～89 %が糞中、7.9～9.0 %が尿中に、雌では79 %が糞中、16 %が尿中に排泄された。14日間反復経口投与ラットにおいて、最終投与168時間後までに、低用量雄では98 %TARが糞中、5.2 %TARが尿中に、雌では105 %TARが糞中、16 %TARが尿中に排泄された。 単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいて、投与48時間後までに、高用量雄では10 %TARが糞中、9.9 %TARが尿中、76 %TARが胆汁中に、雌では13 %が糞中、10 %が尿中、65 %TARが胆汁中に排泄され、低用量雄では6.2 %TARが糞中、9.3 %TARが尿中、81 %TARが胆汁中に、雌では8.3 %が糞中、39 %が尿中、42 %TARが胆汁中に排泄された。 胆汁、尿、肝臓、カーカス及びケージ洗浄液中放射性物質の合計から、投与48時間後におけるキノフメリンの吸収率は、高用量で78～88 %、低用量で84～92 %であった。 臓器及び組織中の残留放射性物質は、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性物質濃度が低下した。 単回経口投与ラット及び反復経口投与ラットにおいて、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。）（0.5～11 %TAR）、M4-Gln + M5-Gln 混合物（0.4～11 %TAR）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（0.4～13 %TAR）、M11-Cys-Gly（5.4～11 %TAR）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（11～14 %TAR）、M5-Gln（13～17 %TAR）等が認められた。 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。

急性毒性		
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-9)	LD ₅₀ 雌 : >2000 mg/kg 体重	<限界試験> 投与量 : 2,000 mg/kg 体重 死亡例あり (1/1 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 <主試験> 投与量 : 550、2000 mg/kg 体重 死亡例なし 2000 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)
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-10)	LD ₅₀ 雄雌 : >2000 mg/kg 体重	症状及び死亡例なし
急性吸入毒性 (ダスト) ラット 農薬原体 Lot. 251-120208-1 純度 99.2 % GLP (資料 5-11)	4 時間 LC ₅₀ 雌雄 : >2.09 mg/L	死亡例なし 体重減少 (投与 1 及び 3 日後)
試験	結果	
皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-12)	刺激性なし	
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-13)	軽度の刺激性が認められた	
皮膚感作性 (LLNA 法) マウス 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-14)	陰性	
皮膚感作性 (Maximization 法) モルモット 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-15)	陰性	

短期毒性				
試験	投与量 ¹ (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90日間 反復経口 投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-16)	雌雄：0、80、250、1000、 4000 ppm 雄：0、5.19、16.0、64.1、 256 雌：0、6.02、19.0、76.0、261	雄：16.0 雌：19.0	雄：64.1 雌：76.0	4000 ppm 雄：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、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・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、び慢性肝細胞肥大及び小 葉中心性肝細胞壊死、腎髄質 外帯外層近位尿細管上皮細胞 変性及び尿細管好塩基性変化 雌：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、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、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 1000 ppm 以上 雄：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 雌：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

¹ 混餌投与試験については、混餌濃度を ppm として併記した。投与量は平均検体摂取量として摂餌量と試験動物の体重から以下のように算出された値。

$$\text{投与量 (mg/kg 体重/日)} = \text{混餌濃度 ppm} \times \text{1日当たりの摂餌量} \div \text{試験動物体重}$$

90日間 反復経口 投与毒性 マウス 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-17)	雄：0、160、570、 2000、4500 ppm 雌：0、160、570、2000、 6000 ppm 雄：0、21.4、77.1、 258、 575 雌：0、24.9、87.9、305、 860	雄：21.4 雌：87.9	雄：77.1 雌：305	6000 ppm 雌：摂餌量減少(投与1週以降) Ret 増加、脾髄外造血亢進 4500 ppm 雄：眼/眼瞼蒼白化(3例)(投与7～13週)、体重増加抑制(投与13週)、食餌効率低下、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、結腸粘膜下浮腫、直腸炎症及び粘膜上皮過形成、副腎束状帯細胞内脂肪滴減少 2000 ppm 以上 雄：皮膚蒼白化 (投与3～13週)、摂餌量減少(投与1週以降)、TP 減少、脾絶対及び比重量増加、脾髄外造血亢進 雌：体重増加抑制(投与7週以降)、食餌効率低下、Glu 減少、結腸びらん、炎症及び粘膜上皮過形成 570 ppm 以上 雄：Alb 減少、副腎絶対及び比重量増加、結腸びらん、炎症及び粘膜上皮過形成、腸間膜リンパ節リンパ球増生
90日間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-18)	雌雄：0、5、20、70、250/140 ²	雌雄：5	雌雄：20	70 mg/kg 体重/日 雄：体重増加抑制 (投与1週以降)、MCV 増加、MCHC 減少、ALT 増加、肝クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞細胞質内好酸性封入体、小葉中心性肝細胞空胞化 雌：体重増加抑制 (投与1週以降)、摂餌量減少(1例)(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、肝クッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞細胞質内好酸性封入体、小葉中心性肝細胞空胞化 20 mg/kg 体重/日以上 雄：ALP 及び GGT 増加、Alb 減少、T.Chol 減少、肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大 雌：ALP 増加、Alb 減少、肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大

² イヌの90日間反復経口投与毒性試験における最高用量群は用量設定試験の結果を基に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。

1年間 反復経口 投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-19)	雌雄：0、3、12、50	雄：3 雌：12	雄：12 雌：50	50 mg/kg 体重/日 雄：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、肝クッパー細胞褐色色素沈着 雌：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、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 12 mg/kg 体重/日以上 雄：WBC 減少、GGT 増加、肝絶対及び比重量増加、肝細胞褐色色素沈着、び慢性肝細胞肥大
28日間 反復経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-20)	雌雄：0、50、200、1000 (6時間/日)	雄：1000 雌：200	雄：- 雌：1000	1000 mg/kg 体重/日 雌雄：表皮肥厚（適用部位） 雌：Hb、Ht、WBC 及び Lym 減少、T.Chol、PL、β-Glob 比及び β-Glob 濃度増加
遺伝毒性				
試験	試験系		試験濃度	結果
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-21)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)		①0.76～5000 µg/プレート(-S9) 2.3～5000 µg/プレート(+S9) ②2.4～5000 µg/プレート(-S9) 9.8～5000 µg/プレート(+S9)	陰性
遺伝子突然変異 農薬原体 Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-22)	マウスリンパ腫細胞 (L5178YTK ^{+/+})		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
染色体異常 農薬原体 Lot. AS-0427-094A 純度 99.7 % GLP (資料 5-23)	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
コメット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-24)	ICR マウス (肝臓及び結腸) (一群雄 5 匹)		500、1000、2000 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 農薬原体	ICR マウス(骨髓細胞) (一群雄 5 匹)		500、1000、2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

Lot. 276-090602-1 純度 99.4 % GLP (資料 5-25)			(投与 24 及び 48 時間後に採取)	
長期毒性及び発がん性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
2 年間 反復経口投与 毒性/ 発がん性併合 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-26)	雌雄：0、80、250、 500 /750 /1000 ³ ppm 発がん性試験群 雄：0、3.28、10.4、34.2 雌：0、4.26、13.5、46.7	雄：10.4 雌：4.26	雄：34.2 雌：13.5	500 /750 /1000 ppm 雄：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 雌：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、 Ht、Hb 及び RBC 減少、Ret 増加、T.Chol 増加、直腸杯細胞減少 250 ppm 以上 雌：体重増加抑制（投与 100 週以降） 発がん性は認められなかった。
18 か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-27)	雌雄：0、50、300、1000 ppm 雄：0、5.46、33.5、110 雌：0、5.14、30.6、102	雄：5.46 雌：5.14	雄：33.5 雌：30.6	1000 ppm 雄：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、 炎症及び粘膜上皮過形成、結腸粘膜 上皮過形成、直腸びらん/潰瘍及び炎症、 腎尿管拡張、胸骨及び大腿骨骨髓造血 亢進、脾臓髄外造血亢進、腸間膜リンパ 節形質細胞増生 雌：盲腸びらん/潰瘍、炎症及び粘膜 上皮過形成、結腸びらん/潰瘍及び炎症、 直腸びらん/潰瘍、炎症及び粘膜上皮過 形成、腸間膜リンパ節形質細胞増生 300 ppm 以上 雄：死亡率増加、結腸びらん/潰瘍及び 炎症、膀胱内腔拡張、炎症及び尿路上 皮過形成、腎盂炎/腎盂腎炎、精囊、 凝固腺及び前立腺炎症 雌：白内障 1000 ppm で大腸がんの発生頻度の増加 が認められた。 ⁴

³ ラット 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における高用量群において、体重当たりの被験物質摂取量を一定にするため、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。

⁴ 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。

生殖・発生毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世代 繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-28)	雌雄：0、80、500、3000 ppm 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	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 3000 ppm 雌雄：体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少 雄 P 及び F ₁ ： 精巣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、精巣上体絶対重量減少、び慢性肝細胞肥大、尿管好塩基性変化、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 雄 F ₁ ：交尾率減少及び交尾所要日数延長、精巣上体尾部精子数減少、脾比重量増加、精巣及び精囊絶対重量減少、脾髄外造血亢進、精細管萎縮、副腎束状帯細胞び慢性肥大 雌 P 及び F ₁ ： 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、下垂体絶対及び比重量減少、卵巣絶対重量減少、小葉中心性クー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 雌 P：甲状腺絶対及び比重量増加 雌 F ₁ ：正常性周期率減少、び慢性肝細胞肥大 500 ppm 以上 雄 P 及び F ₁ ：近位尿細管上皮細胞多核巨細胞形成 雌 P：腎比重量増加 雌 F ₁ ：甲状腺絶対及び比重量増加、副腎束上帯細胞び慢性肥大 児動物 3000 ppm 雌雄：低体重、び慢性肝細胞肥大、胸腺皮質リンパ球減少 雄 F ₁ ：包皮分離遅延、胸腺絶対及び比重量減少、腎絶対重量減少 雄 F ₂ ：胸腺絶対重量減少 雌 F ₁ ：膈開口遅延、肝比重量増加、腎絶対重量減少

				雌 F ₂ : 胸腺絶対及び比重量減少 500 ppm 以上 雄 F ₁ : 肝比重量増加、腎比重量減少 雄 F ₂ : 肝比重量増加、胸腺比重量減少 雌 F ₁ : 胸腺絶対及び比重量減少、 腎比重量減少 雌 F ₂ : 肝比重量増加 繁殖能に対する影響が認められた。
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-29)	0、15、50、150 (妊娠 6～19 日投与)	母動物 : 15 胎児 : 50	母動物 : 50 胎児 : 150	150 mg/kg 体重/日 母動物 : 摂餌量減少 胎児 : 低体重 50 mg/kg 体重/日 母動物 : 体重増加抑制 催奇形性は認められなかった。
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-30)	0、10、30、90 (妊娠 6～27 日投与)	母動物 : 10 胎児 : 30	母動物 : 30 胎児 : 90	90 mg/kg 体重/日 母動物 : 流産、早産、体重増加抑制、 摂餌量減少 胎児 : 低体重 30 mg/kg 体重/日 母動物 : 流産 催奇形性は認められなかった。
神経毒性				
試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	LOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
急性神経 毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-31)	雌雄 : 0、50、200、800	雌雄 : 50	雌雄 : 200	800 mg/kg 体重 雄 : 自発運動低下及び低体温、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、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 雌 : 死亡(4/10 例、投与 3 又は 4 日 後)、呼吸緩徐、低体温、腹臥位、 側臥位、起立不能、沈静、自発 運動低下、外部生殖器周囲の被 毛の汚れ、鼻部周囲の赤色粘稠 性物質付着、角膜表面粗造、散 瞳、流涙、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、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/日以上 雄：覚醒状態低下、運動協調性失調、筋緊張低下、体温低下 雌：覚醒状態低下、運動協調性失調、よろめき歩行、筋緊張低下、反応性低下、体温低下、握力(前肢)低下、自発運動量減少、接触反応、聴覚反応及び空中立ち直り反射低下 急性神経毒性は認められなかった。	
90 日間 反復経口 投与神経 毒性 ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 % GLP (資料 5-32)	雌雄：0、300、1000、3000 ppm 雄：0、18.5、61.8、192 雌：0、21.3、73.3、211	雄：61.8 雌：73.3	雄：192 雌：211	3000 ppm 雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少 亜急性神経毒性は認められなかった。	
生体機能への影響（資料 5-33、GLP）					
試験		投与量 (mg/kg 体重/日) (投与経路)	NOAEL (mg/kg 体重)	LOAEL (mg/kg 体重)	所見
中枢神経系	一般状態 (FOB 法) ラット 農薬原体 Lot. 20150312 純度 97.4 %	雌雄：0、80、400、2000 (経口)	雌雄：80	雌雄：400	2000 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：2000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
	一般状態 (Irwin 法) マウス	雄：0、89、250、700、2000 雌：0、250、700、2000 (経口)	雌雄：250	雌雄：700	2000 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：2000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
呼吸	血圧・心拍数ラット	雄：0、80、400、2000（経口）	雄：400	雄：2000	2000 mg/kg 心拍数減少
循環器系	呼吸パターン、呼吸数ラット	雄：0、80、400、2000（経口）	雄：400	雄：2000	2000 mg/kg 緩徐呼吸、呼吸数減少

キノフメリンは、食品安全委員会において評価（資料 5-34）がなされており、イヌ 1 年間反復経口投与毒性試験の無毒性量（NOAEL）3 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日が許容一日摂取量（ADI）として設定されている。

また、ウサギを用いた発生毒性試験の NOAEL 30 mg/kg 体重を安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重が急性参照用量（ARfD）として設定されている。

食品安全委員会による評価

（URL：<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20230713117&fileId=210>）

6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるキノフメリンの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるキノフメリンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
—	2024	農薬原体の組成に係る審査報告書 キノフメリン 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	
2-1	2022	キノフメリン原体中の成分の種類及びその含有濃度に関する報告書 三井化学アグロ株式会社 未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
3-1	2011	ARK-3010: Determination of the Vapour Pressure Harlan Laboratories Ltd., C90803 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
3-2	2014	ARK-3010 (Pure Grade) Physico-chemical Properties Huntingdon Life Sciences, MUY0023 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
3-3	2022	Thermal stability test for Quinofumelin (MCF-8010) Chemicals Evaluation and Research Institute, 87215 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
3-4	2014	ARK-3010 Water Solubility Huntingdon Life Sciences, MUY0015 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
3-5	2017	[¹⁴ C]ARK-3010 (also known as [¹⁴ C]quinofumelin or [¹⁴ C]MCF-8010) Hydrolysis as a function of pH Eurofins Agrosience Services EcoChem GmbH / Eurofins Agrosience Services Ecotox GmbH, S14-05479 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
3-6	2020	ARK-3010 Phototransformation of [¹⁴ C]ARK-3010 (also known as [¹⁴ C]quinofumelin or [¹⁴ C]MCF-8010) in Water - Direct Photolysis Eurofins Agrosience Services EcoChem GmbH, S14-05478 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
4-1	2020	Content analysis of MCF-8010 technical Chemicals Evaluation and Research Institute, 86464 GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-1	2021	MCF-8010: Pharmacokinetics in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-2	2021	MCF-8010: Metabolism in Rats after Single Oral Doses GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-3	2021	MCF-8010: Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Repeat Oral Doses GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-4	2021	MCF-8010: Metabolism and Pharmacokinetics in Rats after Single Oral Doses GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-5	2021	MCF-8010: Tissue Depletion in Rats after Single Oral Doses GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-6	2017	[IQB-U- ¹⁴ C]MBF-5040: Isolation and identification of metabolites from an ADME study in rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)

5-7	2021	MCF-8010: Investigation of Metabolites Formed in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-8	2021	MCF-8010: Biliary Excretion in rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-9	2018	MCF-8010: Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up-and-Down Procedure) GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-10	2013	ARK-3010: Acute Dermal Toxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-11	2013	ARK-3010: Acute Inhalation Toxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-12	2013	ARK-3010: Skin Irritation Study in Rabbits GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-13	2013	ARK-3010: Eye Irritation Study in Rabbits GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-14	2015	ARK-3010: Local Lymph Node Assay in the Mouse GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-15	2013	ARK-3010: Skin Sensitization Study in Guinea Pigs - Maximization test - GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-16	2020	MCF-8010: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-17	2020	MCF-8010: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-18	2020	MCF-8010: Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-19	2020	MCF-8010: Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-20	2019	A 28-Day Repeated Dose Dermal Toxicity Study of MCF-8010 in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-21	2010	ARK-3010: BACTERIAL REVERSE MUTATION TEST GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-22	2015	ARK-3010: Mutation at the <i>hprt</i> locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the Microtitre ^R fluctuation technique GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-23	2009	ARK-3010: CHROMOSOME ABERRATION TEST IN CULTURED MAMMALIAN CELLS GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)

5-24	2020	MCF-8010: Comet Assay in Mice GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-25	2010	ARK-3010: MICRONUCLEUS TEST IN MICE GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-26	2021	MCF-8010: Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-27	2021	MCF-8010: Carcinogenicity Study in Mice GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-28	2021	MCF-8010: Reproduction Toxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-29	2019	MCF-8010: Developmental Toxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-30	2019	MCF-8010: Developmental Toxicity Study in Rabbits GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-31	2019	MCF-8010: Acute Oral Neurotoxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-32	2019	MCF-8010: Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Rats GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-33	2019	MCF-8010: Pharmacology Study GLP、未公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)
5-34	2024	農薬評価書 キノフメリン 食品安全委員会 公表	三井化学クロップ & ライフソリューション(株)