

## 第三分冊 評価文書要約集

### 目次

物質番号 品目名

#### JMPR

12	DNOC (DNOC)	1
16	Sec-ブチルアミン ((RS)-sec-Butylamine)	3
28	アジンホスメチル (Azinphos-methyl)	5
38	アバメクチン (イバメクチン) (Abamectin (Ivermectin))	9
119	オキシデメトンメチル (Oxydemeton-methyl)	17
353	デメトン-S-メチル (Demeton-S-methyl)	17
125	オメトエート (Omethoate)	23
143	カルボフラン (Carbofuran)	25
151	キントゼン (Quintozene)	29
152	グアザチン (Guazatine)	35
182	クロルデン (Chlordane)	39
210	四塩化炭素 (Carbon tetrachloride)	43
224	ジクロラン (Dicloran)	45
244	ジフェニルアミン (Diphenylamine)	51
339	テクナゼン (Tecnazene)	57
360	ドジン (Dodine)	61
388	トリルフルアニド (Tolylfluanid)	67
428	ハロキシホップ (Haloxypop)	73
453	ピラゾホス (Pyrazophos)	79
471	ビンクロゾリン (Vinclozolin)	83
475	フェナミホス (Fenamiphos)	89
482	フェノトリン (Phenothrin)	97
487	フェンクロルホス (Fenchlorphos)	101
489	フェンチン (Fentin)	103

496	フェンプロピモルフ (Fenpropimorph ).....	107
557	プロファム (Propham ).....	111
572	ブロモホス (Bromophos ).....	113
575	ヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene ).....	115
582	ベナラキシル (Benalaxyl ).....	117
585	ヘプタクロル (Heptachlor ).....	119
603	ホスファミドン (Phosphamidon ).....	123
611	ホレート (Phorate ).....	125
627	メタクリホス (Methacrifos ).....	127
636	メトキシクロール (Methoxychlor ).....	129
646	メビンホス (Mevinphos ).....	131

#### JECFA

38	アバメクチン (イバメクチン) (Abamectin (Ivermectin) ).....	135
79	イミドカルブ (Imidocarb ).....	137
126	オラキンドックス (Olaquinox ).....	141
134	カラゾロール (Carazolol ).....	143
197	酢酸メレンゲステロール (Melengestrol acetate ).....	145
230	ジシクラニル (Dicyclanil ).....	155
261	ジミナゼン (Diminazene ).....	161
519	フルアズロン (Fluazuron ).....	163
655	ラクトパミン (Ractopamine ).....	167
665	リンコマイシン (Lincomycin ).....	171

#### EU European Commission Directorate General for Agriculture

12	DNOC (DNOC ).....	181
----	-------------------	-----

#### EU European Commission Directorate General Health & Consumer Protection

151	キントゼン (Quintozene ).....	183
489	フェンチン (Fentin ).....	185

544	フルロキシピル (Fluroxypyr ).....	187
582	ベナラキシル (Benalaxyl ).....	189

#### EU The European Agency for the Evaluation of Medical Products

38	アバメクチン (イバメクチン) (Abamectin (Ivermectin) ).....	191
79	イミドカルブ (Imidocarb ).....	195
114	オキサシリン (Oxacillin ) (ペニシリン).....	201
121	オキシベンダゾール (Oxibendazole ).....	203
134	カラゾロール (Carazolol ).....	205
138	カルプロフェン (Carprofen ).....	207
154	クラブラン酸 (Clavulanic acid ).....	211
180	クロルスロン (Clorsulon ).....	217
190	クロルマジノン (Chlormadinone ).....	221
200	酸化アルベンダゾール (Albendazole oxide ).....	227
230	ジシクラニル (Dicyclanil ).....	231
311	セファレキシン (Cefalexin ).....	239
313	セフォペラゾン (Cefoperazone ).....	247
389	トルツラズリル (Toltrazuril ).....	253
390	トルフェナム酸 (Tolfenamic acid ).....	259
419	バクイロプリム (Baquiloprim ).....	263
432	パロモマイシン (Paromomycin ).....	267
445	ピペラジン (Piperazine ).....	273
468	ピルリマイシン (Pirlimycin ).....	281
480	フェノキシメチルペニシリン (Phenoxymethylpenicillin ).....	287
580	ベダプロフェン (Vedaprofen ).....	291
581	ベタメタゾン (Betamethasone ).....	295
583	ペネタメート (Penethamate ).....	301
615	マルボフロキサシン (Marbofloxacin ).....	303
634	メチルプレドニゾロン (Methylprednisolone ).....	307
648	メベンダゾール (Mebendazole ).....	313

649	メロキシカム (Meloxicam )	321
658	ラフォキサニド (Rafoxanide )	327
661	リファキシミン (Rifaximin )	333
665	リンコマイシン (Lincomycin )	337

## 米国 EPA

25	アシフルオルフェン (Acifluorfen )①	345
25	アシフルオルフェン (Acifluorfen )②	353
28	アジンホスメチル (Azinphos-methyl )	355
32	アセトクロール (Acetochlor )	359
38	アバメクチン (イバメクチン) (Abamectin (Ivermectin) )	365
42	アミノエトキシビニルグリシン (Aviglycine )	369
60	イソキサジフェンエチル (Isoxadifen-ethyl )	373
62	イソキサフルトール (Isoxaflutole )	377
68	イプロバリカルブ (Iprovalicarb )	379
72	イマザピックアンモニウム塩 (Imazapic-ammonium )	383
73	イマザピル (Imazapyr )	387
74	イマザメタベンズメチルエステル (Imazamethabenz-methyl )	391
77	イマゼタピルアンモニウム塩 (Imazethapyr-ammonium )	395
84	エタメツルフロンメチル (Ethametsulfuron-methyl )	399
85	エタルフルラリン (Ethalfluralin )	403
95	エトフメセート (Ethofumesate )	409
104	塩酸ホルメタネート (Formetanate hydrochloride )	413
107	エンドタール (Endothal )	421
119	オキシデメトンメチル (Oxydemeton-methyl )	429
120	オキシフルオルフェン (Oxyfluorfen )	433
127	オリザリン (Oryzalin )	437
141	カルボキシシン (Carboxin )	443
143	カルボフラン (Carbofuran )	449
146	キノキシフェン (Quinoxifen )	451

162	クロキントセットメキシル (Cloquintocet-mexyl )	455
164	クロジナホッププロパギル (Clodinafop-propargyl )	459
167	クロピラリド (Clopyralid )	465
168	クロフェンセット (Clofencet )	469
172	クロマゾン (Clomazone )	473
175	クロランスラムメチル (Cloransulam-methyl )	477
178	クロルエトキシホス (Chlorethoxyfos )	481
182	クロルデン (Chlordane )	487
193	クロロネブ (Chloroneb )	493
202	酸化プロピレン (Propylene oxide )	501
214	シクラニリド (Cyclanilide )	505
217	ジクロスラム (Diclosulam )	509
223	ジクロホップメチル (Diclofop-methyl )	513
224	ジクロラン (Dicloran )	521
244	ジフェニルアミン (Diphenylamine )	525
252	ジフルフェンゾピル (Diflufenzopyr )	531
260	シマジン (Simazine )	535
278	スピロキサミン (Spiroxamine )	543
303	スルフエントラゾン (Sulfentrazone )	551
305	スルホスルフロン (Sulfosulfuron )	555
319	ゾキサミド (Zoxamide )	559
326	チアゾピル (Thiazopyr )	563
333	チジアズロン (Thidiazuron )	567
347	テブチウロン (Tebuthiuron )	571
360	ドジン (Dodine )	573
362	トラルコキシジム (Tralkoxydim )	577
365	トリアスルフロン (Triasulfuron )	581
367	トリアレート (Tri-allate )	585
369	トリクロピル (Triclopyr )	589
372	トリジファン (Tridiphane )	595

373	トリチコナゾール (Triticonazole)	599
375	トリブホス (Tribufos)	605
381	トリフロキシスルフロン (Trifloxysulfuron)	613
397	ナプロパミド (Napropamide)	619
400	ニコスルフロン (Nicosulfuron)	623
405	ニトラピリン (Nitrapyrin)	627
415	ノルフルラゾン (Norflurazon)	631
440	ヒドラメチルノン (Hydramethylnon)	637
450	ピラクロストロビン (Pyraclostrobin)	641
471	ビンクロゾリン (Vinclozolin)	649
475	フェナミホス (Fenamiphos)	653
486	フェンアミドン (Fenamidone)①	657
486	フェンアミドン (Fenamidone)②	661
504	フッ化スルフリル (Sulfuryl fluoride)	665
514	プリミスルフロンメチル (Primisulfuron-methyl)	669
515	フリラゾール (Furilazole)	673
534	フルフェナセット (Flufenacet)	677
536	フルフェンピルエチル (Flufenpyr-ethyl)	681
541	フルメツラム (Flumetsulam)	685
543	フルリドン (Fluridone)	693
544	フルロキシピル (Fluroxypyr)	697
550	プロパクロール (Propachlor)	703
562	プロポキシカルバゾン (Propoxycarbazone)	711
568	ブロモキシニル (Bromoxynil)	715
577	ヘキサジノン (Hexazinone)	723
584	ベノキサコール (Benoxacor)	735
599	ベンフルラリン (Benfluralin)	739
611	ホレート (Phorate)	743
623	メソスルフロンメチル (Mesosulfuron-methyl)	749
624	メソトリオン (Mesotrione)	755

646	メビンホス (Mevinphos)②.....	759
646	メビンホス(Mevinphos)③.....	763
647	メフェンピルジエチル (Mefenpyr-diethyl).....	769
656	ラクトフェン (Lactofen).....	773
662	リムスルフロン (Rimsulfuron).....	781

## 米国 FDA

38	アバメクチン (イバメクチン) (Abamectin (Ivermectin) ).....	785
180	クロルスロン (Clorsulon).....	787
318	センデュラマイシン (Semduramicin).....	789
398	ナラシン (Narasin).....	797
468	ピルリマイシン (Pirlimycin).....	799
612	マデュラマイシン (Maduramicin).....	813
652	モネンシン (Monensin).....	823
665	リンコマイシン (Lincomycin).....	825

## 米国 Elanco Animal Health A Division of Eli Lilly and Company

655	ラクトパミン (Ractopamine).....	841
-----	---------------------------	-----

## 加国 Health Canada

28	アジンホスメチル (Azinphos-methyl).....	847
62	イソキサフルトール (Isoxaflutole).....	851
175	クロランスラムメチル (Cloransulam-methyl).....	857
252	ジフルフェンゾピル (Diflufenzopyr).....	859
365	トリアスルフロン (Triasulfuron).....	865
373	トリチコナゾール (Triticonazole).....	867
376	トリフルスルフロンメチル (Triflusulfuron-methyl).....	869
400	ニコスルフロン (Nicosulfuron).....	873
437	ピコリナフェン (Picolinafen).....	875
514	プリミスルフロンメチル (Primisulfuron-methyl).....	877

523 フルカルバゾンナトリウム塩 (Flucarbazone-sodium)..... 881

573 フロラスラム (Florasulam)..... 883

豪州 National Registration Authority

646 メビンホス (Mevinphos)..... 885



012 DNOC
JMPR
(P-JM-012-022)
DNOC (FAO Meeting Report PL/1965/10/1)

#### 報告された試験に関するコメント

ラットを用いた2つの比較的短い試験は、飼料に混入した100 ppmのDNOCが“無影響”量であることを示している。しかし、ヒトでの試験によると、DNOCはヒトにおいて、これらラットでの試験が示すよりも強い毒性を示す。アヒルを用いた試験および肥満のヒトでの使用報告は、DNOCが白内障を引き起こす可能性を示している。

#### 評 価

##### ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

ラットにおける最大無影響量は6ヶ月試験のみに基づいて決定されていること、また、DNOCはヒトにおいて強い毒性を示すため、ヒトにおける最高許容1日摂取量を決定することはできない。

##### 要求されるさらなる研究

##### 植物残査の化学組成および毒性



016 Sec-ブチルアミン
JMPR
(P-JM-016-539)
Butylamine,sec- (Pesticide residues in food: 1981 evaluations)

## 評 価

### コメント

Sec-ブチルアミンの変異原性に関するデータは受け取ったが、発がんリスクを評価するには不十分と思われた。また、遺伝毒性に関する疑いを軽減するデータは受け取ったが、sec-ブチルアミンの発がん性に関する全般的懸念はまだ解消されていない。

Sec-ブチルアミンは一級アミンであるので、ニトロソアミンが生成される可能性は少ない。

この化合物に関する懸念は、軽減されたが、完全に排除されてはいない。0.01 [0.1?] mg 遊離アミン/kg 体重/日という暫定的 ADI はさらに 3 年間延長された。

### 毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：686 ppm 遊離アミン（飼料中 1250 ppm 酢酸塩）、35 mg 遊離アミン/kg 体重/日（63 mg 酢酸塩/kg 体重/日）に相当

イヌ：69 mg 遊離アミン/kg 体重/日（125 mg 酢酸塩/kg 体重/日）

### ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0~0.1 mg 遊離アミン/kg 体重/日

さらなる研究または情報

実施が要求されるもの (1984 年までに)

1. 発がん性に関する疑問を解決するための更なる試験

実施が望ましいもの

1. 非げっ歯類種を用いた適当な毒性試験
2. ヒトにおける臨床症状および代謝の観察

028 アジンホスメチル
JMPR
(P-JM-028-818)
Azinphos-methyl (Pesticide residues in food: 1991 evaluations. Part II Toxicology)

## コメント

アジンホスメチルのトキシコキネティクスはラットへの経口投与後に調べられている。アジンホスメチルは体組織に蓄積されない。

イヌに0、5、25または125 ppmの濃度で混餌投与した52週間試験では、125 ppmにおける体重増加量の低下およびアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、NOAELは25 ppm (0.74 mg/kg/日に相当) とされた。

ラットを用いた混餌濃度0、5、15または45 ppm、マウスを用いた混餌濃度0、5、20または40 ppmでの長期/発がん性試験において、アジンホスメチルはいずれの動物種でも発がん性を示さなかった。これらの結果は、以前ラットを用いたNCIバイオアッセイでの曖昧な所見を明らかにするものであった。ラットでのNOAELは、45 ppmにおける脳アセチルコリンエステラーゼへの影響に基づき、15 ppm (0.86 mg/kg/日に相当) であった。マウスでのNOAELは、20 ppmにおける血漿、赤血球および脳中コリンエステラーゼの阻害に基づき、5 ppm (0.88 mg/kg/日) であった。

混餌濃度0、5、15または45 ppmにおけるラットを用いた2世代繁殖試験では、受胎率および哺育期間中における仔の生存率に有害影響が認められ、これは15 ppmで曖昧、45 ppmで顕著であった。NOAELは5 ppmで、これは0.48 mg/kg/日に相当した。ラット、マウスおよびウサギにおける催奇形性試験では、それぞれ最高2、5および6 mg/kg/日まで、催奇形性影響は認められなかった。

アジンホスメチルの遺伝毒性試験で得られたデータには矛盾がある。しかし、*in vivo* 試験は陰性であり、陽性の結果はいくつかの*in vitro* 試験に限られている。入手できた情報を

レビューした結果、アジンホスメチルがヒトに対して遺伝毒性であるとは考えられない、と結論された。

メンドリを用いたアジンホスメチルの急性遅発性神経毒性試験の結果は、陰性であった。

1973 JMPR は、1 日用量、最高約 0.3 mg/kg/日をヒトボランティアに 30 日間投与したが、血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性に影響はなかった、と報告している。アジンホスメチルに関する職業的暴露またはヒトボランティアでの試験について、新しいデータは得られなかった。ヒトのアジンホスメチル中毒に関する入手できた文献および報告書からは、ADI 推定値に関する情報は得られなかった。

ヒトでのデータは、アセチルコリンエステラーゼが決定 (critical) 毒性エンドポイントとはなっていないので、ラット多世代試験における NOAEL に安全係数 100 を掛けたものに基づく ADI の推定には適切ではなかった。

## 毒性学的評価

### 毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 5 ppm (0.88 mg/kg/日に相当)

ラット： 長期/発がん性試験において 5 ppm (0.86 mg/kg/日に相当)

多世代試験において 5 ppm (0.48 mg/kg/日に相当)

イヌ： 25 ppm (0.74 mg/kg/日に相当)

ヒト： 0.3 mg/kg/日

### ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0~0.005 mg/kg 体重

アジンホスメチルの継続的評価に重要な情報を提供する試験

ヒトでのさらなる観察







038 アバメクチン (イバメクチン)

JMPR

(P-JM-038-925)

Abamectin (Pesticide residues in food: 1997 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)

コメント

アバメクチン

P-グリコプロテインを発現する遺伝子型の CF-1 マウスにおけるアバメクチンの LD<sub>50</sub> を決定するための試験では、+/+ (同型接合体) および +/- (異型接合体) マウスで同様の毒性症状が見られた。+/+マウスでの経口 LD<sub>50</sub> は 28 mg/kg、 +/-マウスでの同値は 14 mg/kg であった。別の試験では、 -/-マウスでの LD<sub>50</sub> が 0.3~0.4 mg/kg であった。このように、CF-1 マウスにおいて、経口 LD<sub>50</sub> は P-グリコプロテイン発現遺伝子型と関係しているように思われる。

CF-1 マウスおよび CD-1 マウスに 0.8 mg/kg/日のアバメクチンを投与した 4~5 日間試験では、初回投与後に CF-1 マウスの 17%に重度の毒性影響が現れた。これらマウスでは、脳に極くわずかな P-グリコプロテイン発現が認められた 1 匹を除き、脳および空腸で P-グリコプロテインは検出されなかった。非感受性 CF-1 マウスは軽度ないし高度の P-グリコプロテイン染色を示し、CD-1 マウスは高度の P-グリコプロテイン染色を示した。0.8 mg/kg/日を 5 日間投与した後、非感受性 CF-1 マウスの群に惹起用量 (10 mg/kg) を経口投与すると軽度の毒性症状が見られたが、1 ないし 2 日以内に完全に回復した。この結果は、 -/- 遺伝子型のマウスでは重度の毒性が認められ、 +/- および +/+ 遺伝子型のマウスでは毒性に変動があることを示している。おそらく +/+ 遺伝子型であると思われる CD-1 マウスでは毒性影響は観察されなかった。これらの結果は、CF-1 マウスの P-グリコプロテイン発現に関する遺伝子型がアバメクチンの毒性を決定していることを示している。CD-1 マウスにおいてこの遺伝子型の突然変異が起こる、という証拠はない。

## 8,9-Z 異性体

遺伝子型を特定した CF-1 マウスに放射性標識 8,9-Z 異性体を投与した後の組織分布試験では、遺伝子型によって顕著な差が認められた。脳では、雌雄の -/- マウスにおける P-グリコプロテインレベルが +/+ マウスの約 60 倍であった。24 時間後には、+/+ マウスでクリアランスが起こったのに対し、-/- マウスでは起こらなかったため、差が更に大きくなった。同様のパターンが精巣でも見られ、P-グリコプロテインレベルが最も高かったのは -/- マウスであった。24 時間後、+/- および +/+ 遺伝子型マウスにおける精巣中レベルは血漿中レベルと平衡していた。血漿中放射性標識レベルは -/- マウスで最も高かったが、+/+ 遺伝子型と -/- 遺伝子型の差は器官系でのそれを大きく下回った。

CD-1 マウスおよび CF-1 マウスに単回経口投与した後の LD<sub>50</sub> 値は、雌 CD-1 マウスで 220 mg/kg、雄 CF-1 マウスで約 20 mg/kg であった。アバメクチンに関する他のデータには、急性毒性に関する性差は認められない。症状は神経毒性のパターンと合致しているので、CF-1 マウスで LD<sub>50</sub> 値が低い（即ち、感受性亢進）は被験物質の標的臓器への接近可能性、ひいては、P-グリコプロテイン発現の有無と関係している可能性が高い。

発生毒性に関する多数の試験が CF-1 マウスで実施されている。最初の試験では、母動物毒性および発生毒性とも NOAEL は試験した最高用量の 0.06 mg/kg/日であった。口蓋裂および外脳症が観察されたが、発生率は背景対照の範囲内であった。第二の試験における母動物毒性の NOAEL は 0.1 mg/kg/日であり、毒性症状に基づく LOAEL は 0.5 mg/kg/日であった。催奇形性の NOAEL は 0.03 mg/kg/日であり、用量 0.1 mg/kg/日以上における口蓋裂の発生率は背景対照より高かった。しかし、0.1 mg/kg/日で口蓋裂が見られたのは 1 つの同腹仔のみであった。0.5 mg/kg/日では、口蓋裂の発生が幾つかの同腹仔に集中した。8,9-Z 異性体を用いた第三の試験は、試験開始前にアバメクチンへの感受性についてスクリーニングした雌 CF-1 マウスで実施された。感受性および非感受性雌マウスを感受性未知の雄と交配し、感受性雌への投与量は暴露の間に変動があった。感受性マウスでは、0.5 mg/kg/日を上回る用量で顕著な影響が見られ、最後まで生存したのは 18 匹中 4 匹のみであった。これらのうち、生存同腹仔を出産したのは 1 匹のみであった。非感受性マウスでは、最高 1.5 mg/kg/日まで、影響は見られなかった。しかし、0.05~1.5 mg/kg/日の間の全用量で、口

蓋裂が観察された。この試験は、奇形の発生率が母動物毒性とは関係がないことを明らかにした。

もう1つの発生毒性試験は、P-グリコプロテインの発現をエンコードする *mdr-1* 遺伝子に関する遺伝子型既知の親マウスを用いて実施された。この試験は、親の遺伝子型と口蓋裂の発生率が関係していることを示した：1.5 mg/kg/日において、+/+×+/+交配の仔ではいずれにも口蓋裂は観察されず、+/+雄×+/-雌交配の仔では12%、-/-雄×+/-雌交配の仔では58%で口蓋裂が観察された。対照群では、+/-×+/-交配で1例の口蓋裂が発生し、-/-×-/-交配では発生しなかった。投与雌からの胎仔の遺伝子型分析では、+/+マウスに口蓋裂は見られず、+/-マウスの41%、-/-マウスの97%で口蓋裂が見られた。胎盤中のP-グリコプロテインを分析すると、胎仔の遺伝子型と相関することが示され、そのレベルは+/+胎仔で最も高く、-/-胎仔では検出されなかった。+/-対照の交配では、+/+仔が15匹、+/-仔が32匹、-/-仔が18匹と、メンデル分布が認められた。胎盤の多くは胎仔の組織で形成されるので、胎仔の遺伝子型と胎盤中P-グリコプロテインの有無とは密接に関係していることが予測されるものであった。口蓋裂の発生率と遺伝子型の関係は、胎盤膜を通じた被験物質の進入によるP-グリコプロテイン発現阻害の反映であると思われる。

胎盤中P-グリコプロテインの有無を+/+雄および+/+雌CF-1マウスで調べた。胎盤をウェスタンブロット分析すると、妊娠9日目にP-グリコプロテインの存在が確認され、そのレベルは妊娠の経過とともに上昇した。口蓋閉鎖の時期（約15日目）はアバメクチンの8,9-Z異性体の胎盤移動を阻害するに充分であったと思われる。妊娠17日目の+/-雌マウスに放射性標識異性体を投与した後、その胎盤通過を調べた。母動物における放射性標識の血漿レベルはさまざまであったが、投与から8時間後に最高に達した。胎仔の放射性標識レベルは胎仔の遺伝子型に依存し、+/+胎仔で最低、-/-胎仔で最高であり、胎盤通過の遮断が胎盤中P-グリコプロテインの遺伝的に支配された発現に左右されていることを示していた。

0、0.75、1.5、3 mg/kg/日の8,9-Z異性体を強制経口投与したCD-1マウスにおける発生毒性試験において、母動物に有害影響は認められなかった。口蓋裂の発生率は0、0.75、1.5、

3 mg/kg/日においてそれぞれ0、2、1および4例（即ち、0、0.73、0.31 および1.4%）であった。これらの発生率は投与に起因するものではなく、同研究所で溶媒を経口投与または静脈内投与後に観察された対照発生率の範囲内であった。母動物、胚および胎仔毒性のNOAELは3 mg/kg/日であった。

#### イバメクチン

0.4 mg/kg/日以上イバメクチンをラットに投与した多世代試験では、分娩後の仔の早期死亡および仔の体重増加量の低下が見られた。試験は予定よりも早く終了した。0.05～0.4 mg/kg/日の用量を用いたその後の試験では、0.4 mg/kg/日で投与したF<sub>3a</sub>同腹仔で分娩後1～7日目に仔の死亡率が高かったことを除き、影響はなかった。一連の新生仔の交差哺育により出生後毒性影響を評価した結果、毒性影響は子宮内暴露によるものではなく、出生後の暴露によることが示された。交配前あるいは交配の間および妊娠中を通して放射性標識イバメクチンを投与することにより、出生後の毒性影響を更に調べた。分娩後に投与したラットでは、血漿中の放射性標識レベルが最初は低かったが、分娩9日目には長期暴露後に観察されるレベルと大差なかった。乳汁中放射性標識レベルは両群とも一貫して血漿中レベルの3～4倍であり、これは脂肪組織からイバメクチンが移行することを反映するものかもしれない。分娩後に投与した親からの出生仔では、分娩1日目、血漿中に放射性標識は検出されなかったが、分娩4および6日目には長期暴露した仔の半分、9日目には同程度となった。分娩9日目の仔の組織中レベルは親の2～3倍であった。両群の出生仔における放射性標識の血漿：脳比は生後1および4日目には1、生後6～9日目には2～3であった。これらの所見はラット出生仔における血液－脳関門の発達が遅延し、分娩後しばらくして起こっていることを示すと解釈することができる。ラットで観察される出生後毒性影響は、血液－脳関門の形成が遅れることおよびイバメクチンが親の脂肪組織から移行することを原因として、毒素が標的器官へ接近可能であることによるものかもしれない。

#### 成獣および若齢動物におけるP-グリコプロテイン分布

未成熟ラット（約6週齢）では、P-グリコプロテインが脳および空腸の刷子縁上皮細胞内で検出された。しかし胎仔（妊娠20日目）では、極くわずかなP-グリコプロテインが

脳で検出され、そのレベルは 14 日目まで成獣の 10%未満であったが、その後急速に上昇した。

ラット胎仔および分娩後 2 または 5 日目のラット仔の空腸では、P-グリコプロテインは検出されなかった。P-グリコプロテインは分娩後 8 日目までに検出されるようになり、その後時間と共にレベルが上昇した。これらデータは P-グリコプロテインの発現が遅く、分娩後 10~15 日目頃であることを示している。非妊娠成獣雌の子宮内では P-グリコプロテインは観察されなかった。しかし、妊娠雌の子宮上皮の内腔表層では検出された。

アカゲザル胎仔では、大脳、小脳、小脳脚、脳橋の毛細血管の内皮表面に P-グリコプロテインが存在した。染色の強度は脳の全領域で同程度であった。P-グリコプロテインは胎盤中にも存在したが、胎仔の空腸では検出されなかった。サル胎仔の脳中 P-グリコプロテインレベルは、別の試験で調べた 1~2 歳のアカゲザルにおける脳中レベルと同程度であった。

ヒトでは、28 週目に流産した胎児の脳毛細血管で P-グリコプロテインが検出されたが、これよりも前の妊娠齢では検出されなかった。検出されたレベルは成人脳中と大差なかった。ヒト胎盤において、P-グリコプロテインは妊娠第 1 期の栄養細胞合体層微絨毛縁および胎盤マクロファージで観察されたが、妊娠終期には主に胎盤マクロファージで検出された。

#### アベルメクチン (ivermectin) への種の感受性

CF-1 マウスおよびコリー犬で高い感受性が観察されている。この他の動物種または系統では、アベルメクチンへの高い感受性は観察されていない。ヒトでは、寄生虫症の治療に、0.2 mg/kg/日でのイバメクチン投与が 50,000,000 回行われてきたが、この薬剤に直接起因する毒性影響の報告例はない。これよりも高い用量 (1.6 mg/kg/日) でも毒性影響は出ていない。ヒトの場合、通常、年 1 回以上の治療は必要ない。

8,9-Z 異性体の CF-1 マウスにおける発生毒性影響に関してレビューしたデータは明らか

に、この系統マウスにおける口蓋裂の発生率上昇と P-グリコプロテインの発現低下との間に強い関係があることを示している。この現象はこれらの動物だけに見られることなので、この会議はこの系統での試験結果を ADI の決定に使用することは適切ではないと判断した。CD-1 マウスにおける催奇形性作用の NOAEL は 3 mg/kg/日であった。

アベルメクチンに関するデータはアバメクチンの全般レビューに使用されてきた。イバメクチンおよびアバメクチンのラットにおける生殖毒性に関する多世代試験において、決定的有害影響は哺育期前半における仔への影響であった。イバメクチンを使用した試験の結果は、哺育期前半に見られた仔の死亡および体重増加量の低下が P-グリコプロテイン発現の遅延と関連している可能性を示している。授乳期前半におけるグリコプロテイン発現の低下は仔の死亡率と相関している。若齢仔は P-グリコプロテインの発現を欠くのでアバメクチンへの感受性が強いのみならず、母動物血漿中レベルの 2~3 倍に及ぶ乳汁中レベルにも暴露している。ヒトにおける P-グリコプロテイン発現は妊娠 28 週目までに十分に発達する。したがって、アバメクチンの生殖毒性に関する多世代試験結果を ADI の決定に使用することは疑問である。

出生後ラットは極めて感受性が高いので、この会議は、ADI を決定するには種間安全係数を低くする方が良いと判断した。したがって、ラット多世代試験からの NOAEL (0.12 mg/kg/日) に 50 倍の安全係数を掛けて 0~0.002 mg/kg の ADI を得たが、これはイヌにおける 1 年間試験での 0.24 mg/kg/日という NOAEL に安全係数 100 を掛けることによって裏付けられる。8,9-Z 異性体の催奇形性は十分に説明されているので、アバメクチンとその 8,9-Z 異性体の両方に同一の ADI を使用することは妥当とみなされた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

アバメクチン

マウス： 4 mg/kg/日 (2 年間毒性および発がん性試験)

ラット： 1.5 mg/kg/日 (2年間毒性および発がん性試験)

0.12 mg/kg/日 (2世代繁殖毒性試験)

イヌ： 0.25 mg/kg/日 (1年間毒性試験)

#### 8,9-Z 異性体

マウス： 3 mg/kg/日 (CD-1 マウスにおける発生毒性試験)

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値 (アバメクチンおよび8,9-Z 異性体の合計)

0~0.002 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

可能であれば反復暴露を含めたヒトでのさらなる観察





119 オキシデメトンメチル

JMPR

(P-JM-119-790)

Demeton-S-Methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations.  
Part II Toxicology)

353 デメトン-S-メチル

JMPR

(P-JM-353-790)

Demeton-S-Methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations.  
Part II Toxicology)

コメント

デメトン-S-メチル

イヌでの1年間試験において、100 ppm——後に50 ppmに減じた——で飼料に混入すると、動物12匹中6匹にChE阻害および腎近位尿細管の多発性萎縮／肥大の毒性症状 (clinical signs) を引き起こしたが、子宮に変性は認められなかった。10 ppmでは血漿、RBCおよび脳中(雄のみ)ChE活性が阻害された。脳中ChE活性阻害に関するNOAELは飼料中1 ppm (0.936 mg/kg/日に相当)であった。

マウスにおける21ヶ月間試験において、飼料中75 ppmは体重増加量および摂餌量の一時的低下を引き起こした。15および75 ppm群では、血漿および脳中ChE活性が低下した。

一般状態および死亡率は投与による影響を受けず、腫瘍性病変は観察されなかった。脳中ChE活性の阻害に関するNOAELは飼料中1 ppm (0.24 mg/kg/日に相当)であった。

ラットにおける24ヶ月間試験において、飼料中50 ppmは毒性症状と体重低下を引き起こした。7および50 ppmでは、血漿、RBCおよび脳中ChE活性に用量依存性の阻害が認

められた。網膜萎縮および角膜炎の発生率に顕著な上昇が 50 ppm 群においてのみ認められた。しかし、網膜萎縮の発生率は、対照群を含む全群で高かった。投与に起因する腫瘍性病変は観察されなかった。脳中 ChE 活性阻害の NOAEL は飼料中 1 ppm (0.95 mg/kg/日に相当) であった。

デメトン-S-メチルは、LD<sub>50</sub> に近い用量を投与したメンドリにおいて、遅発性神経毒性を引き起こさず、また、神経障害標的エステラーゼを阻害することもなかった。

各世代 2 同腹仔を用いたラット 2 世代繁殖試験では、25 ppm 群で体重増加量および摂餌量に低下が見られた。5 および 25 ppm 群では、生存仔数が減少し、仔の生存率が低下した。NOAEL は飼料中 1 ppm (0.07 mg/kg/日に相当) であった。

ラットにおける催奇形性試験で、3 mg/kg/日は母動物の体重増加量の低下を引き起こした。3 mg/kg/日 (最高用量) までの用量では、胚毒・胎仔毒性または催奇形性の徴候はなかった。母動物毒性に基づく NOAEL は 1 mg/kg/日であった。

入手できる全 *in vitro* および *in vivo* 短期試験をレビューした結果、この会議は遺伝毒性の証拠はないと結論した。

#### デメトン-S-メチルスルホン

イヌを用いた 1 年間混餌投与試験において、100 ppm を投与した動物が ChE 阻害の典型的な症状ならびに血漿、RBC および脳中 ChE 活性の阻害を示した。脳中 ChE 活性阻害の NOAEL は飼料中 10 ppm (0.36 mg/kg/日に相当) であった。

2 年間試験において、飲水中 25 ppm を投与したマウスは、試験の最初の 4 週間に体重増加の遅延、最初の 26 週間 (雄) および 52 週間 (雌) に摂餌量の減少を示し、血漿、RBC および脳中 ChE 活性の低下、血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇を示した。脳および血漿中 ChE の活性は 5 ppm 群でも低下した。投与に起因する腫瘍性または非腫瘍性病変はいずれの群でも観察されなかった。脳中 ChE 活性の阻害に関する NOAEL

は飲水中 1 ppm (9.25 mg/kg/日に相当) であった。

ラットにおける 2 年間試験において、飲水中 25 ppm は ChE 阻害の症状、体重増加の遅延、死亡率上昇、血漿中尿素レベルの上昇、血漿、RBC および脳中 ChE 活性の阻害、ならびに高齢性腎症の発生率および重症度の上昇を引き起こした。血漿および脳中 ChE 活性は 5 ppm 群でも低かった。腫瘍性病変の増加は観察されなかった。脳中 ChE 活性阻害の NOAEL は飲水中 1 ppm (0.06 mg/kg/日に相当) であった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験(世代あたり 2 同腹仔)において、飲水中 5 および 25 ppm レベルで体重増加量の低下が観察された。25 ppm レベルでは、振戦も時折観察された。25 ppm 群(両世代) および 5 ppm 群 (F<sub>1</sub> 世代のみ) において生存仔数の減少が見られた。25 ppm 群では仔の生存率も低下し、飲水中 25 ppm (3.06 mg/kg/日に相当) のレベルまで、催奇形性作用は観察されなかった。NOAEL は、飲水中 2 ppm (0.11 mg/kg/日に相当) であった。

入手できる全 *in vitro* および *in vivo* 短期試験をレビューした結果、この会議は遺伝毒性の証拠はないと結論した。

#### オキシデメトン-メチル

ラットを用いた 14 日試験において、飼料中 3 ppm (0.21 mg/kg/日に相当)、経皮投与の 0.3 mg/kg/日、強制経口投与の 0.15 mg/kg/日では、毒性症状も脳中 ChE 活性の阻害も観察されなかった。

ラットを用いた 3 ヶ月混餌試験において、100 ppm 群では肝臓毒性の生化学指標に対照群と差が出たが、背景対照値との差は認められなかった。NOAEL は飼料中 1 ppm で、0.08 mg/kg/日に相当した。

1984 JMPR がレビューしたイヌでの 1 年間試験を用いた全動物を組織学的に検査したが、投与に起因する変性はまったく認められなかった。脳中 ChE 活性阻害の NOAEL は 0.125

mg/kg/日であった。

ラットを用いた 27 ヶ月間試験において、オキシデメトーンメチルの混餌濃度 100 ppm までの用量で、死亡率の上昇も血液学的または血液生化学パラメータ (ChE 阻害を除く) の変化も認められなかった。100 ppm は ChE 阻害の症状を引き起こしたが、10 ppm 群では ChE (血漿、RBC および脳) の低下が症状を伴わなかった。脳中 ChE 活性阻害の NOAEL は 27 ヶ月間の飼料中 1 ppm (0.57 ppm 有効成分) であり、これは 9.03 mg/kg/日に相当した。

オキシデメトーンメチルを LD<sub>50</sub> レベルでメンドリに投与したが、遅発性神経毒性を誘発しなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 (世代あたり 2 同腹仔) において、飼料中 50 ppm は受胎率および仔生存率の低下を引き起こすと共に、雄ラットの精巣上体上皮に空胞化が認められた。10 および 50 ppm は体重増加量の低下を引き起こした。NOAEL は 0.05 mg/kg/日に相当する飼料中 1 ppm であった。精巣上体の病変を更に確認するため、雄ラットに最高 50 ppm を混餌投与する試験が実施された。投与中止後における空胞形成の重症度、発症時期および回復までの期間は用量に依存した。精子の数および運動能に影響はなかった。8 ヶ月間空胞形成の欠如に基づく NOAEL は飼料中 3 ppm であり、0.15 mg/kg/日に相当した。

オキシデメトーンメチルは、経口投与したラットにおいて最高 4.5 mg/kg/日まで、またウサギにおいて最高 1.6 mg/kg/日まで、胚・胎仔毒性も催奇形性も示さなかった。これらの用量は脳中 ChE 活性を阻害し、一般状態の変化を引き起こした (ラットのみ)。

入手できる全 *in vitro* および *in vivo* 短期試験をレビューした結果、この会議は遺伝毒性の証拠はないと結論した。

## 毒性学的評価

デメトン-S-メチル、デメトン-S-メチルスルホンおよびオキシデメトン-メチル投与後の残留物は酸化後に測定され、デメトン-メチルとして表わされているので、この会

議はこれら 3 つの化合物に 1 つのグループ ADI を振り当てた。

毒性影響を引き起こさないレベル

#### デメトン-S-メチル

マウス： 飼料中 1 ppm、0.24 mg/kg/日に相当

ラット： 飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当

イヌ： 飼料中 1 ppm、0.36 mg/kg/日に相当

#### デメトン-S-メチルスルフォン

マウス： 飲水中 1 ppm、0.25 mg/kg/日に相当

ラット： 飲水 1 ppm、0.06 mg/kg/日に相当

イヌ： 飲水中 10 ppm、0.36 mg/kg/日に相当

#### オキシデメトン-メチル

マウス： 飼料中 30 ppm、4 mg/kg/日に相当 (ChE は測定していない)

ラット： 飼料中 0.57 ppm、0.03 mg/kg/日に相当

イヌ： 0.125 mg/kg/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

デメトン-S-メチル、オキシデメトン-メチルおよびデメトン-S-メチルスルフォン

0~0.0003 mg/kg (グループ ADI、単独または組み合わせて)

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

ヒトでのさらなる観察



125 オメトエート
JMPR
(P-JM-125-727)
Omethoate (Pesticide residues in food: 1985 evaluations. Part II Toxicology)

## コメント

マウスを用いた適切な慢性毒性／発がん性試験では、発がん作用もその他の身体的損傷も観察されなかった、という結果がこの会議に提出された。

ウサギにおける胚・胎仔毒性／催奇形性影響の無影響量は、1.0 mg/kg とされた。

メンドリでは遅発性神経障害が観察されなかった。ヒトでは遅発性神経障害の形跡は観察されなかった。

オメトエートは、*S. cerevisiae* D7 を用いた遺伝子変換および分裂一組み合わせ試験においてのみ変異原性を示したが、他の試験では陰性であった。

この会議はオメトエートの ADI を推定した。

## 毒性学的評価

### 毒性影響を引き起こさないレベル

ラット： 飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当

イヌ： 0.025 mg/kg/日

### ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0~0.003 mg/kg

さらなる研究あるいは望まれる情報

ヒトでの観察





