

急性 RfD で推奨される不確実係数と同じ係数が慢性 RfD で適切であると考えられた。HIARC はラット 90 日間試験でより低い NOAEL (5 mg/kg/日) を確認したが、NOAEL と LOAEL (50 mg/kg/日) の間に大きなギャップ (10 倍の差) があったため、この試験を選択しなかった。このように大きなギャップがある場合、真の NOAEL は観察された NOAEL より高い可能性がある。このことは、ラット 90 日間試験 (50 mg/kg/日) および慢性 RfD を算出するのに選択したラット慢性毒性試験 (42.89 mg/kg/日) の LOAEL が同等であるという事実によって実証されている。これらの試験における NOAEL の差は用量設定によるアーチファクトである。また、HIARC は、慢性 RfD に適した試験となった可能性のあるラットを用いた一世代生殖毒性試験における親動物/全身性 LOAEL が 19.4 mg/kg/日であることも確認した (NOAEL は確立されず)。ラット三世代生殖毒性試験では、親動物/全身性 LOAEL が 40 mg/kg/日、LOAEL が 149 mg/kg/日となり、一世代生殖毒性試験の結果が再現されなかったため、一世代試験に信頼性がないという理由でこの試験は選択されなかった。

一般的母集団の慢性 RfD = 13.8 mg/kg (NOAEL) / 100 (UF) = 0.14 mg/kg

| |
|---|
| 141 カルボキシシ |
| USA |
| (P-US-141(3)) |
| EPA |
| Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Carboxin HED Risk Assessment for Reregistration Eligibility Decision (RED.) PC Code No:090201; DP Barcode No:288406 (2003) |

1 ハザード特性評価

この毒性学的データベースはカルボキシシンの毒性を特徴づけるのに十分適切である。カルボキシシンは経口（毒性カテゴリーIII）、吸入（毒性カテゴリーIV）および経皮（毒性カテゴリー）曝露経路の全てを介して低い急性毒性を示す。本物質は弱い眼刺激物質である（毒性カテゴリーIII）。カルボキシシンは皮膚刺激物質ではなく（毒性カテゴリーIV）、皮膚感作に関して陰性である。

ラットを用いた亜慢性および慢性混餌投与試験において、腎臓が主要標的臓器であった。LOAEL において、雌雄両方のラットで一貫して投与に関連した腎臓障害徴候が認められた。これらには腎臓毒性を示唆する生化学検査パラメータの変化（尿素窒素上昇およびクレアチニン上昇）、腎臓毒性を示唆する尿検査値変化（尿量増加および尿比重低下）、肉眼的腎臓病変（大きな骨盤）の発生率上昇、および種々の腎臓病理組織学的病変の発生率上昇などが含まれていた。腎臓における処置に関連した病理組織学的病変には、慢性腎炎、未分化腎炎、乳頭状ミネラル化、髄様変性、骨盤拡大および乳頭状過形成が含まれていた。ラットを用いた2年間の混餌投与慢性毒性/発がん性組合せ試験において、中用量・高用量の雄ラットおよび高用量の雌ラットの多くの死亡原因が腎疾患であった。

イヌを用いた慢性混餌投与試験において、主要標的臓器は肝臓であると考えられたが、この試験において、肝臓に処置に関連した病死組織学的病変は認められなかった。肝臓障害を示唆する徴候には、生化学検査値変化（アルカリフォスファターゼ上昇およびコレステロール上昇）および絶対的肝臓重量および相対的肝臓重量/体重比の上昇が含まれていた。さらに、処置に関連した血液学的変化も認められた。これらの変化には貧血徴候（赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビン低下；平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビンの上

昇)が含まれていた。マウスを用いた発がん性試験において、中用量・高用量の雄マウスおよび高用量の雌マウスで用量に比例して肝臓小葉中心性肥大の発生率上昇が認められた。しかしながら、これは有害反応というよりもむしろ適応反応であると考えられた。この試験の雌マウスにおいて、中用量・高用量群で処置に関連した死亡率上昇が認められたが、高用量の雄マウスでは認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、検討した最高用量で胎児に発生毒性は認められなかった。この試験の母動物で体重減少、体重増加抑制および摂餌量減少が認められた。ウサギを用いた発生毒性試験において、処置に関連して流産発生率が上昇した。しかしながら、これらの流産が母動物毒性（例えば、ストレスの結果）によるものなのか、あるいは生殖/発生メカニズムに対する影響によるものなのかは明らかにならなかった。母体毒性（母動物）および発生毒性（胎児）は本被験物質に対して同程度の感受性を示すと考えられた。ラットを用いた二世代生殖毒性試験において、親動物毒性に関するエンドポイントは体重増加抑制および腎臓障害に基づくものであった。同じ試験において、生殖毒性に関するエンドポイントは（F_{2b}世代の妊娠数減少による）F_{1b}親動物の受胎指数低下に基づくものであり、また、後世代動物毒性に関するエンドポイントは F_{2b}雄新生児の体重減少に基づくものであった。これら2つの発生毒性試験および生殖毒性試験の結果から、親動物と比較して、胎児または新生児のカルボキシシンに対する感受性が上昇することはないことが示唆される。

登録申請者が提出した工業用カルボキシシンに関する5試験のうち2試験でカルボキシシンの遺伝毒性が確認されている。陽性反応が得られたのは、ラット初代肝細胞培養系を用いる不定期DNA合成試験 (MRID 00132454) およびラット S-9 活性化系存在下でのチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験 (MRID 45541102) である。さらに、文献で報告されている試験であるラット骨髄細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験で染色体異常誘発反応が確認されている (Environ, Molec. Muta. 12:235-242, 1988)。カルボキシシンの遺伝毒性に関する文献調査から、小麦および小麦様穀物 (Cytologia 45(1-2);169-175, 1980) および大麦 (Acta Bot Hung 29(1-4):55-66, 1984) で数種類の染色体異常（環を含む）が誘発されることが明らかになった。しかしながら、ラット骨髄細胞を用いた別の *in vivo* 染色体異常試験では高用量でも陰性であり、サルモネラ (*S. typhimurium*) を用いる復帰変異試験でも陰性であった。

カルボキシシンを経口投与すると、迅速かつ多量に吸収、代謝され、24時間以内に大部分

が排泄される。72 時間後に有意な残存は認められない。主要排泄経路は尿中排泄（投与量の 77～82%）である。糞中排泄率は投与量の 6～12%に過ぎない。排泄パターンは高用量、低用量および反復投与で類似しているとともに、雌雄でも類似している。同定されている主要尿中代謝物はヒドロキシル化カルボキシンスルホキシド、4-アセトアミドフェノール、および 4-アセトアミドフェノールグルクロニドであり、副次的代謝物はアセトアニリドおよび N-アセチルシステイニルアニリンであった。いずれの処置群においても、カルボキシンスルホン（オキシカルボキシン）が投与量の 3.4%を越えることはなかった。尿中に親化合物（カルボキシン）は検出されなかった。

雌雄ラットおよび雌雄マウスを用いた発がん性試験において、カルボキシンは生物学的に意味のある発がん性作用の証拠を示さなかった。EPA が提案している発がん性リスク評価ガイドライン草案（1999 年 7 月 2 日）に従って、カルボキシンは「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類される。

3.2 FQPA 評価

3.2.1 （データ欠失に対応した）伝統的追加不確実性係数

カルボキシンは明白な染色体異常誘発作用を示すことが明らかになっているので、FQPA 安全係数委員会は、過去に 3 倍という伝統的データベース不確実性係数を適用することを推奨した。当該委員会は雄性生殖細胞に対するカルボキシンの作用を確認するとともに、特性評価を行う優性致死試験も要求した（TXR No.0050286、E. Budd、2001 年 11 月 26 日）。2003 年 1 月 16 日、HIARC は 10 倍という 2002 OPP Guidance を用いて FQPA 所見について再評価した。その会議において、HIARC は、文献で確認された腹腔内投与試験でカルボキシンが染色体異常誘発作用を示し、ラットを用いる二世代生殖毒性試験の F_{1b} 雄性および雌性親動物で処置に関連した受胎指数低下が認められることを再確認した。しかしながら、HIARC はラット骨髓細胞を用いる別の許容されるガイドライン準拠 in vivo 染色体異常試験において、反復高用量で染色体異常誘発性に関して陰性であることも確認した。また、委員会は文献試験において比較的高用量で染色体異常誘発作用が認められることも確認した（191 mg/kg/日、NOAEL=95.5 mg/kg/日）。さらに、HIARC は、精巣中で同様の分布が起こるかどうかは不確実であるが、単回および反復投与を行ったラット代謝試験から、精

巢中に存在するのは投与量の極少量に過ぎないことが示唆されていることも指摘した。最後に、HIARC は、ラットを用いた慢性毒性/発がん性組合せ試験に基づいて選択した規制用量 0.8 mg/kg/日は、二世世代生殖毒性試験の受胎能低下に関する NOAEL である 20 mg/kg/日より有意に低いことも確認した。従って、HIARC は、ラットを用いた優性致死試験を実施する必要はなく、従って、このデータギャップを考慮して以前に適用した 3 倍というデータベース不確実性係数は削除すべきであると結論した (TXR No.0051467, B. Tarplee, 2003 年 1 月 27 日)。

2 特別な FQPA 安全係数

FQPA SFC および HIRAC は、カルボキシンの曝露およびリスク評価において、乳児および小児保護のための特別な FQPA 安全係数は不要であると結論した。その理由は、カルボキシンの毒性学的データベースに許容されるガイドライン準拠発生および生殖毒性試験、ならびに急性および亜慢性神経毒性試験が含まれているからである。HIARC は、発生毒性試験または生殖毒性試験のいずれにおいても、子宮内または出生後曝露によって感受性が上昇することを示す定量的または定性的証拠はないと結論した。確立した RfD および毒性学的エンドポイントは急性および慢性曝露後の出生前/出生後毒性を保護するものである。

3 用量-反応評価

急性参照用量

急性食事曝露シナリオに関して、入手されているカルボキシンの毒性学的試験において、女性 (13~50 歳) または一般的集団 (乳児および小児を含む) に適用できる単回経口投与による毒性学的エンドポイントは特定されなかった。ラットを用いた発生毒性試験において、母動物で認められた体重減少、体重増加抑制、摂餌量低下および脱毛症亢進が単回曝露に起因するものであるとは考えられなかった。ウサギを用いた発生毒性試験において、375 および 750 mg/kg/日で処置に関連した流産が認められたが、全ての流産が妊娠 27 日目または 28 日目 (屠殺日) に発生したものであり、カルボキシンの全処置が完了した後のものだけであった (妊娠 6 日目から 27 日目までの毎日投与)。また、用量設定試験において、妊娠 20 日目から 26 日目の間の非常に遅い時期にのみ過度の死亡率が認められた (900 mg/kg/日で 3/5、1200 mg/kg/日で 5/5)。流産や死亡がこれらの試験の最終段階のみで発生し

たことから、これらの作用が単回曝露というよりも反復曝露に起因する可能性が高く、従って、急性食事摂取 RfD の基礎として用いるのに適切なエンドポイントではないと HIRAC は結論した。ラットを用いた急性神経毒性試験は入手されていない。

慢性参照用量

「全母集団」に関する慢性食事摂取曝露に関して、毒性学的エンドポイントは、NOAEL 0.8 mg/kg/日、LOAEL 9 mg/kg/日（雄ラット）とされたラット用いる経口投与慢性毒性/発がん性組合せ試験から選択された体重減少、体重増加抑制、尿素窒素上昇、クレアチニン上昇、摂水量増加、尿量増加、尿比重低下、腎臓の病理組織学的変化であった。同じ試験において、腎臓病理組織学的変化に基づく雌ラットの NOAEL は 1.0 mg/kg/日、LOAEL は 16 mg/kg/日であった。選択された用量およびエンドポイントは、体重増加抑制および肉眼的・病理組織学的腎臓変化に基づいて、親動物の NOAEL が 1.0 mg/kg/日、LOAEL が 10 mg/kg/日（雄ラット）であると決定されたラット二世世代生殖毒性試験の結果によって裏付けられている。種内変動に関する不確実性係数 10 倍および種間外挿に関する不確実性係数 10 倍に基づく不確実性係数 (UF) 100 を適用して、慢性 RfD が 0.008 mg/kg/日と算出された。

慢性 RfD _{一般的母集団} = 0.8 mg/kg (NOAEL) / 100 (UF) = 0.008 mg/kg

| |
|---|
| 143 カルボフラン |
| USA |
| (P-US-143(3)) |
| EPA |
| Criteria and Standard Division Office of Drinking Water, TR-1242-59, The Drinking Water |
| Criteria Document on Carbofuran (1990) |

カルボフランはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する殺虫剤であり、動物における毒性症状はその作用機序に典型的なものである。哺乳動物における急性経口 LD₅₀ 値は 2.0～14.1 mg/kg の範囲である。急性曝露後の致死作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害の結果である。この他に免疫系や血液に対する急性作用が報告されている。しかしながら、これらの作用は致命的なものではなく、本化合物の曝露を中止することにより、容易に可逆的なものであると考えられる。

アセチルコリンエステラーゼ阻害はカルボフランの毒性作用に関する最も高感度指標である。Sprague-Dawley 系ラットに 2.5 mg/kg を経口投与すると、明確な急性中毒症状が生じる。0.05 mg/kg を経口投与しても、血液および肝臓アセチルコリンエステラーゼ活性に極わずかな影響が生じるだけであり、脳コリンエステラーゼに有意な影響は認められない。0.25 mg/kg を経口投与すると、わずかではあるが、統計的に有意な脳コリンエステラーゼ作用が認められる。慢性混餌投与試験におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害に基づく無毒性量 (NOAEL) はラットで 1.0 mg/kg/日、マウスで 3.0 mg/kg/日であった。

カルボフランの変異原性作用に関して多数の短期試験が実施されている。少数の試験、特にサルモネラ (*Salmonella typhimurium*) TA 98 および TA1538 菌株を用いるエームス試験で陽性結果が得られている。他のサルモネラ菌株を用いる試験および他の短期試験では陰性であった。ラットおよびマウスを用いる 2 年間の混餌投与発がん性試験では、いずれの動物種においても腫瘍発生率は上昇しなかった。

酸性溶媒でカルボフランを亜硝酸化合物と反応させることで化学的に N-ニトロソカルボフランを調製することが可能である。数種の in vitro 試験において、この反応が実行可能であることが証明されており、N-ニトロソカルボフランおよび 3-ヒドロキシカルボフランおよび 3-ケトカルボフランのニトロソ誘導体に関するサルモネラ (*Salmonella typhimurium*) TA 100 菌株を用いる変異原性試験で陽性結果が得られている。これらの物質は TA100 菌株

で検討した化合物の中で最も変異原性の高い化合物である。ラットにN-ニトロソカルボフランを投与すると、胃腫瘍数が増加した。特に問題になることとして、ヒト胃液 pH がN-ニトロソカルボフランの生成に有利であることが示唆されていることであるが、この反応が *in vivo* で起こることを示す証拠は限られている。

ビーグル犬、ラットおよびウサギを用いて、カルボフランの生殖毒性および催奇形性作用について評価した。約 12.5 mg/kg/日のカルボフランを混餌投与したビーグル犬で精巣変性が認められた。ラットおよびウサギにおける無作用量はそれぞれ 1.0 および 2.0 mg/kg/日であった。これらの動物種のいずれにおいても奇形は認められなかった。

ヒトにおいて、経皮および経口カルボフラン曝露によって、悪心、胃痙攣、嘔吐、唾液分泌亢進、振戦などのコリンエステラーゼ抑制症状が生じる。ヒト対照試験において、0.5 mg/kg/日以上カルボフランを経口投与すると、アセチルコリンエステラーゼ阻害症状が発現した。

カルボフランの作用機序は強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害である。カルボフランは直接的阻害剤であり、活性物質になるために代謝変化を必要としない。

ヒトでアセチルコリンエステラーゼ阻害症状が認められないことに基づいて決定された NOAEL 0.05 mg/kg/日を用いて、体重 10 kg の小児の健康に関する 1 日勧告値 (HA) が 0.05 mg/L であると算出された。アセチルコリンエステラーゼに対する影響は可逆的であり、蓄積するとは考えられないので、10 日 HA にも同じ値が使用された。1 年間にわたり食事を介する曝露を行なったビーグル犬において、アセチルコリンエステラーゼ阻害や精巣変性が認められないことに基づく NOAEL 0.50 mg/kg/日を用いて、体重 10 kg の小児のより長期の HA が 0.05 mg/L であり、体重 70 kg の成人における長期 HA が 0.18 mg/L であると算出された。イヌを用いた混餌投与試験から得られた NOAEL である 0.50 mg/kg/日を用いて飲料水相当濃度 (DWEL) は 0.18 mg/L であると計算された。

農薬プログラム部 (OPP) は未加工農業商品中または商品上のカルボフランに関する許容量を確立している。これらの許容量は 0.005 mg/kg/日という 1 日許容摂取量 (ADI) に基づいている。世界保健機構はカルボフランの ADI を 0.01 mg/kg/日と算出している。作業環境における吸入曝露の時間加重 (8 hour/日) 閾値は 0.1 mg/m³ である。

| |
|---|
| 146 キノキシフェン |
| USA |
| (P-US-146) |
| EPA |
| Quinoxifen; Pesticide Tolerance |
| Federal Register Vol.68. page 55849, September 29 (2003) |

毒性学的プロファイル

キノキシフェンによって誘発される毒性作用の性質について、下記で考察し、本文書の表 1 に要約して示すとともに、毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) や最小毒性量 (LOAEL) について評価する。

キノキシフェンによる影響を受ける主要標的器官は肝臓と腎臓である。ラットおよびマウス亜慢性毒性試験およびイヌ慢性毒性試験において、肝臓作用が認められた。ラットおよびマウスで認められた亜慢性作用は、肝臓重量増加、肝細胞肥大、個々の肝細胞壊死などであった。これらの作用は高用量で認められ、低用量で実施されたラットおよびマウス慢性毒性試験では認められなかった。イヌで認められた慢性作用は肝臓重量増加、アルカリフォスファターゼ濃度上昇、軽度肝臓顕微鏡病変発生率の上昇 (胆細管中の胆汁増加および肝細胞サイズの増大) などであった。ラット慢性毒性/発がん性組合せ試験のみで腎臓作用が認められ、雄ラットの慢性進行性糸球体ネフロパシーの重症度が上昇した。ウサギは他の動物種に比べてキノキシフェンの作用に対する感受性が高くなる。ウサギ発生毒性試験で認められた全身作用には、飢餓衰弱、体重減少、会陰汚染、尿に関連するケージパンの血液汚染、流産などが含まれる。ラットおよびマウスの亜慢性毒性、慢性毒性、発がん性試験、ウサギの発生毒性試験およびラットの生殖毒性試験において、体重減少が認められた。経皮経路を介した作用は認められなかった。急性および亜慢性神経毒性試験を含めて、提出された試験で神経毒性または神経異常を示す証拠は認められなかった。ラット慢性毒性/発がん性試験またはマウス発がん性試験において、発がん性を示す証拠は認められず、変異原性の懸念もなかった。ラットおよびウサギ経口発生毒性試験で感受性の上昇を示す証拠は得られなかった。ラット生殖毒性試験において出生前/出生後曝露を受けた若齢動物の定量的感受性上昇が認められた。この試験では、検討した最高用量 (100 mg/kg/日) まで母動物作用は認められなかった。しかしながら、100 mg/kg/日投与群で F_{1a}

児動物の極軽度の体重減少が認められた。

毒性学的エンドポイント

ヒトリスク評価に使用したキノキシフェンの毒性学的エンドポイントについて、本文書の表 2 に要約して示す。

乳児および小児のための安全係数

出生前および出生後感受性

発生毒性試験において、子宮内曝露後のラットまたはウサギ胎児の感受性上昇を示す定性的/定量的証拠は報告されていない。ラット多世代試験で定量的感受性上昇を示す証拠 (F_{1a} 児動物の極軽度の体重減少) が得られているが、以下の理由から、懸念度は低いと考えられる。すなわち、(1) 児動物における作用について詳細な特性評価が行われており、明確な NOAEL が得られている；(2) LOAEL における児動物作用は極軽度であり、第一世代の児動物のみで認められている；(3) 規制目的で選択した用量およびエンドポイントは、ラット生殖毒性試験で認められた児動物作用の問題に対処するものであると考えられる。従って、この試験の出生前/出生後毒性に関する残存不確実性は存在しない。

結論

キノキシフェンに関する完全な毒性データベースが存在するとともに、曝露データも完全である、すなわち、起こる可能性のある曝露を合理的に説明するデータに基づいて推定されている。出生前/出生後毒性に関する残存不確実性は存在しない。データベース不確実性のための追加安全係数は必要ない。これらのデータベースで神経毒性または神経異常の臨床徴候は認められなかった。発生神経毒性試験は要求されていない。従って、乳児や小児を保護するための 10 倍という安全係数を 1 倍に縮小すべきであると EPA は決定した。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

| Guideline No. | Study Type | Results |
|---------------|--|---|
| 870.3100 | 90-Day oral toxicity rodents (rat) | NOAEL = 10 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on decreased body weight gain in females, increased liver weights in males and slight hepatocellular hypertrophy (centriobular and midzonal; both sexes) |
| 870.3100 | 90-Day oral toxicity rodents (mouse) | NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 500 mg/kg/day based on increased liver weights, individual cell hepatocellular necrosis and hepatocellular hypertrophy in both sexes |
| 870.3150 | 90-Day oral toxicity in nonrodents (dog) | NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = Not identified |
| 870.3200 | 28-Day dermal toxicity (rat) | NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = Not identified |
| 870.3700 | Prenatal developmental in rodents (rat) | Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = Not identified Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = Not identified |
| 870.3700 | Prenatal developmental in nonrodents (rabbit) | Maternal NOAEL = 80 mg/kg/day LOAEL = 200 mg/kg/day based on inanition, clinical signs, decreased body weights, body weight gains, and food consumption and on increased incidences of abortion Developmental NOAEL = 80 mg/kg/day LOAEL = 200 mg/kg/day based on increased incidences of abortion |
| 870.3800 | Reproduction and fertility effects (rat) | Parental/Systemic NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = Not identified Reproductive NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = Not identified Offspring NOAEL = 20 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on a minimal decrease in F ₁ pup weights |
| 870.4100 | Chronic toxicity rodents | See 870.4300 |
| 870.4100 | Chronic toxicity dogs | NOAEL = 20 mg/kg/day LOAEL = 200 mg/kg/day based on increased alkaline phosphatase, increased absolute and relative (to body) liver weights, and an increased incidence of very slight to slight microscopic hepatic lesions |
| 870.4200 | Carcinogenicity rats | See 870.4300 |
| 870.4200 | Carcinogenicity mouse | NOAEL = 80 mg/kg/day LOAEL = 250 mg/kg/day based on decreased body weight gain in both sexes No evidence of carcinogenicity |
| 870.4300 | Combined chronic/carcinogenicity (rat) | NOAEL = 20 mg/kg/day LOAEL = 80 mg/kg/day based on increases in severity of chronic progressive glomerulonephropathy in the males and minimal decreases in body weight and body weight gain in the males and females No evidence of carcinogenicity |
| 870.5100 | Gene mutation (bacterial reverse mutation) | Negative for inducing reverse mutation in bacteria exposed to doses up to 5,000 µg/plate (-S9) and 1,000 µg/plate (+S9) |
| 870.5300 | Gene mutation (<i>In vitro</i> mammalian cell gene mutation) | Negative for inducing forward mutation in CHO (mammalian) cells treated up to 20 µg/ml (-S9) and 80 µg/ml (+S9) |
| 870.5375 | Cytogenetics (<i>In vitro</i> mammalian chromosome aberration (RL)) | Negative up to 100 µg/ml (-S9 and +S9) |
| 870.5395 | Cytogenetics (mammalian micronucleus (mouse)) | Negative up to 5,000 mg/kg |
| 870.6200 | Acute neurotoxicity screening battery (rat) | NOAEL = 2,000 mg/kg LOAEL = Not identified |
| 870.6200 | Subchronic neurotoxicity screening battery | NOAEL = 80 mg/kg/day LOAEL = Not identified |

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY—Continued

| Guideline No. | Study Type | Results |
|---------------|---------------------------------------|---|
| 870.7485 | Metabolism and pharmacokinetics (rat) | <p>Quinoline-labeled and phenyl-labeled quinoxifen were rapidly absorbed with approximately 68-85% of the administered dose being eliminated within 24 hours. Overall recovery of the dosed radioactivity ranged from 83.5-96.2%. Sex, dose, and multiple dosing had little or no effect on the excretion profile at 48 hours post-dosing. Changing the position of the ¹⁴C-label altered the pattern of excretion. The major route of elimination was through the urine in the phenyl-labeled test substance (44.9-48.7% of dose in urine and 38.2-39.8% of dose in feces) and through the feces in the quinoline-labeled test substance (65.8-78.3% of dose in feces and 13.4-19.7% of dose in urine). Biliary excretion increased its contribution to fecal radioactivity as the dose increased. Concentrations of radioactivity in the tissues were generally slightly lower in the males than females and in the low-dose compared to the high-dose group. The highest concentrations of radioactivity were found in the kidney, liver, ovaries, perirenal fat, GI tract and carcass. Maximum plasma concentration occurred between 0.5 and 1.5 hours, and elimination half-lives were ≤ 1 hour and 15-19 hours (10 mg/kg group) and 2-3 hours and 18-22 hours (500 mg/kg group).</p> <p>The presence of several radioactive components was determined in the unhydrolyzed urine (up to 12), fecal extracts (up to 8), and bile (up to 6). No differences in the metabolite profile were observed that were related to sex or multiple dosing. Increasing amounts of the parent compound were found in the feces with increasing dose. No other dose-related differences were observed. Identified metabolites accounted for 41.0-42.8% dose in the [Phenyl-U-¹⁴C] XDE-795 treated group, and only 17.0-31.7% dose in the other treated groups. The [Phenyl-U-¹⁴C] XDE-795 treated group had no urinary metabolites in common with the [2-Quinoline-¹⁴C] XDE-795 treated groups suggesting cleavage of the parent molecule. An acid-labile conjugate of 4-fluorophenol was found in the urine of the [Phenyl-U-¹⁴C] XDE-795 treated group (28.7-32.8% dose). 5,7-Dichloro-4-hydroxyquinoline was observed in the urine of the [2-Quinoline-¹⁴C] XDE-795 treated groups in small quantities (0.7-1.7% dose). Thus, the identified metabolites in the urine followed diaryl-ether cleavage of the parent compound. Fluorophenyl-ring-OH-XDE-795 (two isomers) were found in the feces of all treated groups (5.4-10.6% dose). In the bile of the treated groups, two major metabolites were identified, a glucuronide and/or sulfate conjugate(s) of the two isomers of fluorophenyl ring-hydroxy-XDE-795 (9-19% dose) and an unidentified metabolite (13-21% dose).</p> |

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR QUINOXYFEN FOR USE IN HUMAN RISK ASSESSMENT

| Exposure Scenario | Dose Used in Risk Assessment, UF | FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment | Study and Toxicological Effects |
|--|---|--|---|
| Acute dietary (females 13-50 years of age) and acute dietary (general population including infants and children) | Not applicable | Not applicable | There were no toxic effects attributable to a single dose. Therefore, an endpoint of concern was not identified to quantitate acute-dietary risk to the general population or to the subpopulation females 13-50 years old |
| Chronic dietary (all populations) | NOAEL= 20 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.20 mg/kg/day | FQPA SF = 1 cPAD = chronic RfD/ FQPA SF = 0.20 mg/kg/day | Combined chronic toxicity/carcinogenicity study in rat LOAEL = 80 mg/kg/day, based upon increases in severity of chronic progressive glomerulonephropathy in the males and minimal decreases in body weight and body weight gain in both sexes |
| Cancer (oral, dermal, inhalation) | Classified as not likely to be carcinogenic to humans | Not applicable | No evidence of carcinogenicity in rats and mice |

*The reference to the FQPA Safety Factor refers to any additional safety factor retained due to concerns unique to the FQPA.

| |
|--|
| 162 クロキントセットメキシル |
| USA |
| (P-US-162) |
| EPA |
| Cloquintocet-mexyl; Pesticide Tolerance |
| Federal Register Vol.65. page 38757, June 22 (2000) |

毒性学的プロフィール

クロキントセットメキシルによって誘発される毒性作用の性質について、本文書で考察するとともに、毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）や最小毒性量（LOAEL）について評価する。

毒性学的エンドポイント

提案されている EPA Weight-of-the-Evidence Categories, August 1999 に従って、EPA はクロキントセットメキシルを「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類した。ラットおよびマウスを用いた発がん性試験において、自然発生腫瘍発生率が上昇することはないことが明らかになった。一連の変異原性試験で陰性結果が得られており、クロキントセットメキシルには、おそらくヒトに対する発がん性作用がないことが示唆される。

乳児および小児のための安全係数

出生前および出生後感受性。クロキントセットメキシルの発生毒性または生殖毒性を示す証拠は得られていない。子宮内曝露または早期出生後曝露によるラットまたはウサギ胎児の感受性上昇を立証するデータは報告されていない。母動物/親動物毒性に関する NOAEL は胎児または生殖毒性に関する NOAEL 以下であった。

結論。クロキントセットメキシルに関する完全な毒性データベースが存在する。曝露データは完全である、すなわち、起こる可能性のある曝露を合理的に説明するデータに基づいて推定されている。毒性学的データベース（すなわち、ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験；ラットを用いた二世代生殖毒性試験）が完全であるとともに、入手されている毒性データでラットまたはウサギの感受性上昇を示す定量的または定性的証拠は得られていないことから、乳児や小児を保護するための10倍という安全係数を削除（すなわち、1倍に縮小）すべきであるとEPAは決定している。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC AND OTHER TOXICITY

| Guideline No./Study Type | Results |
|---|---|
| 870.3100 28-Day Oral in Rodents | NOAEL = 10 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on microscopic kidney lesions. |
| 870.3100 28-Day Oral in Rodents | NOAEL = 10 mg/kg/day (females only) LOAEL = 400 mg/kg/day based on transient decrease in body weight gain, microscopic alterations of the pituitary and thyroid and possible increased SGPT. |
| 870.3100 90-Day Oral Toxicity Rodents | NOAEL = males: 150 ppm (9.7 mg/kg/day), females: 6,000 ppm (407 mg/kg/day) LOAEL = males: 1000 ppm (63.9 mg/kg/day); females: ≥ 6,000 ppm (≥ 407 mg/kg/day based on urinary bladder hyperplasia, kidney hydronephrosis and increased serum bilirubin in males. |
| 870.3150 90-Day Oral Toxicity in Non-rodents. | NOAEL = 100 ppm (2.9 mg/kg/day in males and 3.3 mg/kg/day in females) LOAEL = 1,000 ppm (30.2 mg/kg/day in males and females based on perivascular mixed inflammatory cell infiltrates and multicellular multifocal necrosis of the liver and thymic atrophy. |
| 870.3200 28-Day Dermal Toxicity | NOAEL = 200 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on mottled or reddish livers accompanied by histopathological changes including necrosis and fibrosis. |
| 870.3700a Prenatal Developmental in Rodents. | Maternal NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 400 mg/kg/day based on clinical signs and decrease in body weight gain and food consumption. Developmental NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 400 mg/kg/day based on the higher incidence of skeletal variants and decrease in fetal body weights in the high dose group. |
| 870.3700b Prenatal Developmental in Nonrodents. | Maternal NOAEL = 60 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day based on maternal toxicity (death) in high dose group. Developmental NOAEL = 300 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day |
| 870.3800 Reproduction and Fertility Effects. | Parental/Systemic NOAEL = 5,000 ppm (males: 370.7 mg/kg/day; females: 442.8 mg/kg/day) LOAEL = 10,000 ppm (males: 721.7 mg/kg/day; females: 846.9 mg/kg/day based on decreased body weight, decreased food consumption, and pathological changes in the kidney (dilated renal pelvis, nephrolith, hydronephrosis, urethral constrictions) and urinary bladder (cytoliths, hyperemia, cystitis and urothelial hyperplasia). Reproductive NOAEL = 10,000 ppm (721.7 mg/kg/day) LOAEL = 10,000 ppm (721.7 mg/kg/day). Developmental NOAEL = 5,000 ppm (442.8 mg/kg/day) LOAEL = 10,000 ppm (846.9 mg/kg/day based on decreased pup weight and dilated renal pelvis. |
| 870.4100b Chronic Toxicity in Non-rodents. | NOAEL = 1,500 ppm (males: 43 mg/kg/day; females: 45 mg/kg/day) LOAEL = 15,000/10,000 ppm M: 196 F: 216 mg/kg/day based on decreased body weight/weight gain and food consumption, anemia, increased serum iron, protein alterations, bone marrow hypoplasia and possible decreased testes/prostate weights and interstitial nephritis. |
| 870.4200 Carcinogenicity Mice | NOAEL = 1,000 ppm (males: 111 mg/kg/day; females: 102 mg/kg/day) LOAEL = 5,000 ppm (males: 583 mg/kg/day; females: 520 mg/kg/day based on decreased body weight/weight gain in both sexes, urinary bladder lesions (chronic inflammation, ulceration, calculus and submucosa edema) in males and possible slightly increased water consumption in both sexes. Negative for oncogenicity. |
| 870.4300 Combined Chronic/ oncogenicity in rat. | NOAEL = females: 100 ppm (4.3 mg/kg/day); males: 1,000 ppm (36.4 mg/kg/day). LOAEL = females: 1,000 ppm (41.2 mg/kg/day); males: 2,000 ppm (81.5 mg/kg/day) based on increased incidence of thyroid follicular epithelial hyperplasia in females and based on lymphoid hyperplasia of the thymus in males. |
| 870.5100 Gene Mutation | Testing up to 5,000 µg/plate with or without S9 microsomes produces no evidence that cloquintocet-mexyl technical induced a mutagenic effect in any strain. Negative mutagen. |
| 870.5200 Gene Mutation | There was no evidence of any mutagenic effect at any dose (up to 500 µg/plate) with or without S9 activation. Negative mutagen. |
| 870.5375 Human Lymphocytes <i>in vitro</i> .. | Human lymphocytes were exposed <i>in vitro</i> up to 75 µg/ml with or without S9 activation showed no evidence of inducing a cytogenetic effect at any dose. Negative mutagen. |
| 870.5395 Micronucleus Test | Chinese hamsters dosed from 625 to 2,000 mg/kg showed no evidence of inducing a clastogenic or aneugenic effect in either sex at any dose or sacrifice time. Negative mutagen. |
| 870.5550 DNA Repair Human Fibroblasts. | Cultured human fibrocytes were exposed <i>in vitro</i> to up to 60 µg/mL for 5 hrs. and scored for silver grains in the nucleus. There was no evidence that cloquintocet-mexyl technical in the absence of S9 activation induced a genotoxic response. |
| 870.5550 DNA Repair Rat Hepatocytes | Primary rat hepatocytes exposed to 200 µg/mL for 16–18 hours and scored for nuclear grain showed no evidence that cloquintocet-mexyl technical induced a genotoxic response. Negative mutagen. |
| 870.7485 Metabolism and pharmacokinetics. | Absorption after a single low oral dose (50 mg/kg bw), was between 40.2% (males) and 35.6% (females). The major metabolite in the 0 to 24 hour fecal and urinary pools was determined to be quinolinoxy acetic acid, accounting for approximately 95% of the recovered radioactivity. |
| 870.7485 Metabolism and pharmacokinetics. | The major metabolic pathway was determined to be hydrolysis of the ester group, resulting in the formation of 5-chloro-8-quinolinoxy acetic acid. The major metabolic pathway was not significantly affected by sex, dose level or dosing regime. |

