

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

ビオレスメトリン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ピオレスメリンについて、国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(以下「JMPR」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月  
株式会社三菱化学テクニサーチ



# 目 次

## ビオレスメトリン

1. 調査の目的 .....	5
2. 作業の概要 .....	5
2.1. 調査対象物質 .....	5
2.2. 評価書の翻訳 .....	7
2.2.1. 評価書 .....	7
2.3. 翻訳の整理 .....	7
3. 評価書和訳 .....	7
3.1 Jmpr(1975年) .....	9
3.2 Jmpr(1976年) .....	31
3.3 Jmpr(1991年) .....	53



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

## ビオレスメリン

### 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

### 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

#### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちビオレスメリンの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤



## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

ビオレスメトリンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JMPR における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JMPR	1975	317. Bioresmethrin (WHO Pesticide Residues Series 5)
JMPR	1976	356. Bioresmethrin (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)
JMPR	1991	820. Bioresmethrin (Pesticide residues in food: 1991 evaluations Part II Toxicology)

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所全訳を、評価書ごとに掲載した。



# バイオレスメトリン 評価書和訳と情報整理

JMPR 1975

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v075pr04.htm>

317. Bioresmethrin (WHO Pesticide Residues Series 5)



## バイオレスメトリン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1975) 目次

化学名 (原文 p.1) .....	14
別名 (原文 p.1) .....	14
構造式 (原文 p.1) .....	14
固有性及び性質における他の情報 (原文 p.1) .....	14
食品中の残留物とその評価(原文 p.2) .....	15
使用形態(原文 p.2) .....	15
植物への処理(原文 p.3) .....	15
非農作物状況下(原文 p.3) .....	16
収穫後の適用 (原文 p.3) .....	16
動物への処理 (原文 p.6) .....	20
監視下試験での残留結果(原文 p.6) .....	20
果樹及び野菜作物 (原文 p.6) .....	20
残留物の運命 (原文 p.7) .....	21
植物 (原文 p.7) .....	21
残留物の運命 (原文 p.9) .....	23
動物 (原文 p.9) .....	23
小麦 (原文 p.11) .....	25
商業目的又は消費目的の食品中の残留物の証拠(原文 p.13) .....	26
残留物分析方法 (原文 p.14) .....	26
国内許容値 (原文 p.15) .....	27
評価 (原文 p.15) .....	27
勧告 (原文 p.16) .....	28
追加的試験又は情報 (原文 p.16) .....	29
必要事項(一日摂取許容量が計上される前) (原文 p.16) .....	29
要望事項 (原文 p.17) .....	29
バイオレスメトリンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1975) .....	30
略称 .....	30

## 原文 目次

原文ページ

同定	1
化学名	1
別名	1
構造式	1
固有性及び性質における他の情報	1
食品中の残留とその評価	2
使用形態	2
植物への処理	2
非農作物状況下	2
収穫後の適用	2
動物への処理	5
監視下試験での残留結果	5
果樹及び野菜作物	5
残留物の運命	7
植物	7
動物	9
小麦	11
商業目的又は消費目的の食品中の残留の証拠	12
残留物分析方法	12
国内許容量	13
評価	13
勧告	14
さらなる試験又は情報	14
必須事項(一日摂取許容量が計上される前)	14
要望事項	15
IDENTITY	1
Chemical name	1
Synonyms	1
Structural formula	1
Acute toxicity	1
Other information on identity and properties	1
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	2
USE PATTERN	2
Non-crop situations	3
Post-harvest application	3

Treatment of animals .....	5
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS .....	5
Fruit and vegetable crops .....	5
FATE OF RESIDUES .....	7
On plants .....	7
In animals .....	9
Wheat .....	11
EVIDENCE OF RESIDUES IN FOOD IN COMMERCE OR AT CONSUMPTION .....	12
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS .....	12
NATIONAL TOLERANCES .....	13
APPRAISAL .....	13
RECOMMENDATIONS .....	14
FURTHER WORK OR INFORMATION .....	14
REQUIRED .....	14
DESIRED .....	15

ここから:ピオレストリンFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)1975

同定

### 化学名 (原文 p.1)

5-ベンジル-3-フリルメチル(+)-trans-クリサンテメート

### 別名 (原文 p.1)

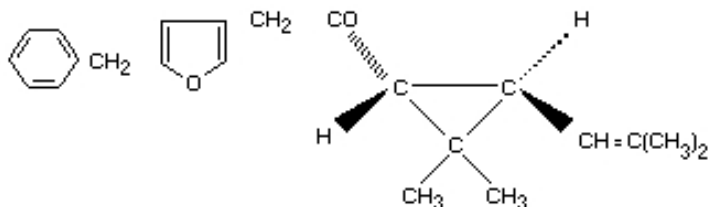
5-ベンジル-3-フリルメチル(+)-trans-2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロペニル)シクロプロパンカルボキシラート

5-ベンジル-3-フリルメチル(+)-trans-クリサンテマムモノカルボキシラート

2-ベンジル-4-フリルメチル(+)-trans-クリサンテメート

NRDC 107; Bio NRDC 104; ピオレストリン (Bioestrin);. ピオベンジルフロリン (Biobenzyl furoline);, 95H66; RU 1.484; SBP 1390. (レスメトリンは、ラセミ体の(+)-cis, trans-mixtureに適用される名前である。NRDC-104, SEP 1384としても知られている。)

### 構造式 (原文 p.1)



分子式  $C_{22}H_{26}O_3$

分子量 338.45

### 固有性及び性質における他の情報 (原文 p.1)

形態:粘性的のある黄色液体で、結晶は灰色がかった(off-white)固体となる

比重: 1.050 (20°Cにおいて)

引火温度: 125°C (開放式)

旋光度: D20 -5~-8° :エタノール 10%溶液での測定

溶解度:ほとんどの有機溶媒において可溶であるが、水には実質的に不溶性である。

鹼化価: 160-175 mg 水酸化カリウム/gm



安定性： ビオレスメトリンは光感受性であるが、ピレトリンよりも光安定性は高い。  
ビオレスメトリンは通常の保管条件下での温度では安定である。

ビオレスメトリンの噴霧析出物は、大気酸化を受けやすいようだが、ピペロニルブトキシド及びブチル化ヒドロキシアニソールなどの酸化防止剤の導入によりその悪影響は減少するようである。

## 食品中の残留物とその評価(原文 p.2)

### 使用形態(原文 p.2)

ビオレスメトリンは、現在利用可能な殺虫剤の中でも、最も有効で幅広いスペクトルを持つ殺虫剤の1つである。高い殺虫力を示し、その優れた毒性と相まって、現在生産されている最も安全で最も使用しやすい殺虫剤のひとつとなっている。

殺虫性に加え、ビオレスメトリンは、特に有機塩素系又は有機リン系殺虫剤に比べると、飛行性昆虫に対する極めて強い力を(knock-down performance)持っている。

ビオレスメトリンは、家庭、工業構内、公衆衛生、食品貯蔵及び家畜の生産に影響を及ぼすような、大抵の害虫に低濃度で有効な殺虫剤である。食用作物及び観賞植物の多くの害虫に対する有効性が証明されている。

現在示されている、ビオレスメトリンの主な用途は：

- (a) 除虫菊粉剤、バイオアレトリン(bioallethrin)、テトラメトリン及びピペロニルブトキシドとの組み合わせで処方された家庭用エアロゾル及びスプレー；
- (b) 食料品施設における病虫害制御用の殺虫剤として；
- (c) 多目的の広範囲なスペクトルを持つ殺虫剤として；そして、
- (d) 穀物の防虫及び予防

ビオレスメトリンは、十分に実績のある多くの複合剤との組み合わせについて検査されている。天然除虫菊粉剤とは異なり、ピペロニルブトキシドをビオレスメトリンに加えるとハエ、蚊、及びゴキブリに対する効果がわずかに上昇したのみであった。しかし、より深刻な貯蔵製品の多くの害虫の場合、ビオレスメトリンは、ピペロニルブトキシドにより相乗効果はかなり上昇し、その相乗効果の係数は、4～9倍である。

ビオレスメトリンは、貯蔵食品害虫の制御に使用される主要な殺虫剤として大変有望である。高い効能、良好な持続性、そして優れた安全機能を兼ね備えている。

## 植物への処理(原文 p.3)

ビオレスメトリンは、多くの試験において、作物や観賞植物の多種多様な害虫やダニに対する良好な結果を得ている (Cooper McDougall and Robertson, 1971, 1975; Cantu et al., 1970) が、現在のところ、園芸用の殺虫剤のように、商業上限られた形でしか受け入れられていない。これは、(この薬剤が) 開発段階というばかりでなく、かなり高いコストとビオレスメトリンの散布 (析出) 物が比較的短い残存性によるものである。しかし、今後 2、3 年以内に商業的が確実な多くの明らかな使用方法がある。

### **非農作物状況下(原文 p.3)**

家庭、施設及び食品貯蔵庫の害虫、航空機の害虫駆除、蓄舎の処理、その他、エアロゾル、ノックダウンスプレー (knockdown sprays) 及び残留スプレー (residual sprays) が従来利用されている類似の場所において、ハエ、蚊、及び他の飛行性昆虫の制御を含む非農作物に、ビオレスメトリンの多くの商用利用が開発されてきた。さらに、ビオレスメトリンは、熱霧発生装置及び蚊取線香にも使用されている。これらの使用による食品や水への有意な残留が起こったり、一般公衆による有意な摂取の原因となる可能性は低い。

### **収穫後の適用 (原文 p.3)**

貯蔵製品の多くの害虫に対する顕著な活性の実証に引き続き、その後、多くの研究者が、ビオレスメトリンの貯蔵製品の害虫制御、そして穀物保護剤としての効果と有用性について報告している (Ardley, 1973 and 1975; Ardley and Desmarchelier, 1974; Cooper McDougall and Robertson, 1971; Lloyd, 1973; Rowlands, 1975; Bengston et al., 1975a, 1975b)。

Ardley (1975) は、サイロ (silo) 試験で、多くのピレスロイド系殺虫剤と有機リン酸系殺虫剤の組み合わせの評価を行い、費用対効果を基準とした最も良い製品は、4 ppm ビオレスメトリンに 20 ppm ピペロニルブトキシドを加えたものであることが示された。薬剤処理した穀物は 12 ヶ月後に、生物学的検査で暴露されたすべての種及び株を抑えることができた。ヒラタコクヌストモドキ (Tribolium confusum) の管理には効果が低かった。

ほとんど全ての国において進展している貯蔵製品害虫用の薬剤であるマラチオン、ジクロロボス及びリンデンに対して耐性が現れる問題により、代替の保護剤化学物質の集中的な試験が進められている。

Lloyd (1973) は、ピレトリン及び 5 種類の合成ピレスロイドの毒性と、貯蔵製品害虫のピレトリン耐性株に対する感受性について試験し、ビオレスメトリンはピレトリンより最大 16 倍の強い毒性を持つことを報告している。ここではピペロニルブトキシドが、様々な株に対してすべての化合物に相乗効果を与えることが示された。相乗効果の際、ビオレスメトリンは合成化合物の中で最も効能の強い物質であった。L'Host ら (1969) は、穀物と混合した場合には、ビオレスメトリンはマラチオンよりも劣化する速度が遅いことを示した。

オーストラリアではコナナガシクイ (Rhyzopertha dominica) のマラチオン耐性種の出現は、穀物輸出産業にとって深刻な脅威となっている。マラチオンは、貯蔵穀物の保護に使用される可能性のあるすべての有機リン酸系物質に対して高い耐性を示すような種の制御に十分に適合しているとは限らなかった。従って、この種の制御における、ビオレスメトリン又はビオレスメトリン/ピペロニルブトキシド混合物の効果は重要である。

Bengston ら (1975b) によりコナナガシクイに対するビオレスメトリンの高い効力が明確に示されたことか

ら、ビオレスメトリンはマラチオン、ピリミホスメチル及びクロルピリホスメチルのような有機リン酸系穀物保護剤を補完する理想的な防虫剤になった。

表1 (Ardley and Desmarchelier(1974)の研究より)に、さらに重要な穀物病害虫に対する感受性種及び耐性種の両種に対するビオレスメトリン/ピペロニルブトキシド併用の効果を示す。

Carter ら (1975)は、貯蔵製品の害虫で、感受性種及び耐性種に対する合成ピレスロイド殺虫剤の作用範囲について評価を行い、相乗作用を与えられるビオレスメトリンが最も適切なピレスロイドであり、有機リン酸耐性甲虫の制御に有効であったと結論づけた。

経済上の理由から、貯蔵製品に発生する多種多様な害虫に対する作用スペクトラムを増やし、耐性種選択の可能性を減らすために、ビオレスメトリンと有機リン酸穀物保護剤を組み合わせることが提案されている。生物系におけるビオレスメトリンの加水分解を引き起こすエステラーゼを有機リン酸化合物が阻害するという優れた証拠がすでに存在している(Abernathy et al., 1973; Jao and Casida, 1974)。

穀物の保護に使用する際は、ビオレスメトリンをピペロニルブトキシドと共に適用する。バルクの穀物1トンあたり1Lの比率で適用する場合、穀物全体に均等にいきわたる既知量のビオレスメトリン濃度になるよう、水で希釈して乳剤に調合する。適用量は、1~4 ppmの範囲である。同時に使用するピペロニルブトキシドの量は5~20 mg/kgであろう。

表1. 穀物防虫試験の概要、1967-1974

防虫剤処理 <sup>2</sup>	穀物保有 期間(月)	穀物湿度 (%平均)	貯蔵の詳細			最終研究室アッセイ <sup>1</sup>						
			穀物温度 (°C平均)	生物学的検定 <sup>3</sup>			F <sub>1</sub> 世代 死亡			(実数) <sup>3</sup> 生存		
				Sgs	Rds	Tcs	Sgs	Rds	Tcs	Sgs	Rds	Tcs
1967年 2 ppm レスメトリン+ 20 ppm pbo; <sup>2</sup>	11-1/4	11.4	20.6	100	100		0	0	—	0	0	—
2 ppmピレトリン+20ppm pbo	10	11.5	20.7	85	100		1	0	—	0	0	—
1968年 1 ppm ビオレスメトリン+10 ppm pbo; 0.5 ppm	4 近似値 又は同等値	<10.0	29.0	99	100	0	1	0	0	0	0	0
18 ビオレスメトリン+5 ppm pbo;	4 近似値 又は同等値	<10.0	28.4	100	100	40	1	0	0	4	0	0
	3近似値 又は同等値	<10.0	20.6	95	100	20	0	0	2	10	10	1
2 ppm ピレトリン+ 20 ppm pbo												
1969年 2 ppm ビオレスメトリン+ 0.28 ppm 酸化防止剤;		10.9	19.2	75	100	40	0	0	0	50	10	9
12 ppm マラチオン	8	10.8	20.7	100	80	90	23	0	0	0	1	0
1973年 4 ppm ビオレスメトリン	12	10.2	23.9	5*	100	<8**	—	0	0	63	0	—
8 ppm ビオレスメトリン	12	10.7	24.0	40	100	<15	—	0	0	3	1	—
12 ppm ビオレスメトリン	12	10.5	24.4	95	100	<38	—	2	0	0	0	—

表1 続き

防虫剤処理 <sup>2</sup>	穀物保有 期間(月)	穀物湿度 (%平均)	貯蔵の詳細			最終研究室アッセイ <sup>1</sup>						
			穀物温度 (°C平均)	生物学的検定 <sup>3</sup>			F <sub>1</sub> 世代 死亡			(実数) <sup>3</sup> 生存		
				Sgs	Rds	Tcs	Sgs	Rds	Tcs	Sgs	Rds	Tcs
4 ppm ビオレスメトリン+ 20 ppm pbo	12	10.5	23.5	100	100	<10	—	1	0	0	0	—
8 ppm ビオレスメトリン+ 20 ppm pbo	12	10.5	23.6	100	100	<9	—	0	0	1	1	—
12 ppm マラチオン	12	10.4	23.9	95	0	<8	—	3	1	0	6	—
19 対照(清潔な小麦)	12	10.5	23.5	4	5	—	—	0	4	376	0	—

<sup>1</sup> 14日間

<sup>2</sup> pbo = ピペロニルブトキシド

<sup>3</sup> Sgs =グラナリアコクゾウムシマラチオン

Rds =コナナガシクイ

TCS=コクヌストモドキ

いずれもマラチオン感受性種

\*1973年、1974年のすべての試験におけるS. oryzae

\*\*9ヶ月後に中止されたT. castaneum試験

## 動物への処理 (原文 p.6)

ビオレスメトリンは牛及び豚のハエの制御に適しているが、現在のところ当該用途が登録認定機関により承認されたかどうかを示した情報は得られなかった。

## 監視下試験での残留結果(原文 p.6)

### 果樹及び野菜作物 (原文 p.6)

ビオレスメトリンの植物内運命については、トマト(Buick and Flanagan, 1973)及びキュウリ(Buick and Flanagan, 1974; Cooper McDougall and Robertson, 1975)における予備段階の結果のみが利用可能である。

これら試験では、1.25 mg/kgのビオレスメトリンがトマトに沈着するのに十分な比率で放射能標識したビオレスメトリンを水に乳化させたものを、トマト果実(研究室で栽培)に散布した。生育しているトマトに散布した沈着物は、1時間乾燥させた後、総放射能を測定することにより推定した。散布から6、12、24、48、及び72時間後に果実を収穫し、2分間ベンゼン中で洗浄した後に果肉、皮、及び表皮表面のビオレスメトリン量を測定した。分解物は、アルミナを通すことによりベンゼン溶液から取り除いた。トマト中及びトマト上のビオレスメトリンの分布を表2に示す。結果は散布した総放射能のうちの比率(percentage)として記している。

表2. トマトにおけるビオレスメトリンの分布

時間	1	6	12	24	48	72
果肉	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
皮	1.75	2.45	3.2	1.95	4.65	4.65
ベンゼン洗浄	92.5	39.0	50.0	54.5	22.5	15.5
合計	94.25	41.45	53.2	56.45	27.15	20.15

表より、散布から24時間以内に果実を収穫した場合、ベンゼンで簡単に洗浄することによって、90%より多くのビオレスメトリンを回収することができるのは明らかである。これより後に収穫すると、処理から3日後には残留殺虫剤の最大25%が皮の部分に残るが、これは初めに散布した量の5%以下に相当する。果肉に含まれるビオレスメトリン量は僅少である。

キュウリ(Buick and Flanagan, 1974)の場合は、暗い実験室で生育させたキュウリに、約1 mg/kg果実に相当するビオレスメトリンをエマルジョンとして表面に散布した。散布後1、6、12、24、48及び72時間後に収穫したキュウリの表面、皮、そして果肉部分の総放射能、及び未変化のビオレスメトリン(intact bioresmethrin)からの放射能を測定した。

散布した放射能のほとんどが残存するが、ビオレスメトリンは散布から1時間以内に相当量分解され、その後はゆっくりと分解されていくことが示されている(1時間後の残存が24%、72時間後は10%)。これは、ビオレスメトリンがさらにゆっくり分解すると判明したトマトの実験結果と対照的である。果実が解析前に暗所で保存されるかどうかに関わらず、散布後3日以内であれば、そのままの果実(intact fruit)をベンゼンで簡単に洗浄することによりビオレスメトリン残留物のすくなくとも85%が除去される。この実験結果を表3にまとめる。

表3. キュウリにおける未分解ビオレスメトリンの分布

4つの実験結果の平均値(保存された野菜から保存されていない野菜まで)のビオレスメトリンが間隔(時間)において、「散布濃度」に対する%として表示されている。

画分	1	6	12	24	48	72
果肉	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
皮膚	0.8	1.6	0.7	1.4	0.8	1.2
洗浄	23.3	14.7	8.1	9.8	7.0	8.8
合計	24.1	16.3	8.8	11.2	7.8	10.0

## 残留物の運命 (原文 p.7)

### 植物 (原文 p.7)

Rosen(1972)は、レスメトリン及びそのアルコール部分が、支持体表面で様々な速度で多くの未知物質に光分解することを示した。シリカゲル上で日光に暴露された残留物は、ガラス上で暴露された残留物よりも早く分解し、異なる物質を生成する。著者は、植物及び土壌表面ではさらに大きな違いが出るだろうと仮定している。限られた実験条件下ではあったが、フェニル-<sup>14</sup>Cアルコール(phenyl-<sup>14</sup>C alcohol)及びカルボキシ<sup>14</sup>C酸(carboxy-<sup>14</sup>C acid)製剤を使用して、ビオレスメトリンの光分解が集中的に試験された(Ueda et al., 1974)。シリカプレート上で、放射能標識レスメトリンを太陽灯で7時間照射した後、放射能のうち88%が回収され、そのうち5%が未変化レスメトリンであった。回収された放射能のうち43%が同定され、33%がエステル物質で、10%が非エステル物質であった。多少推測であるが、図1に、光分解の経路例を例示する。最大量(適用した放射能の約5分の1)の、光分解物は、5-ヒドロキシ-3-オキソ-4-フェニル-1-シクロペンテニルメチルトランスクリサンテメート(図1の中のII)であり、続いて、トランスクリサンテム酸及び未確認のエステル(各約5%)であった。変化したアルコール部分を持つ他の4つの酸化エステルはゆっくりと蓄積したが、高レベルではなかった(3%以下)。それらは、5-ヒドロキシ-3-オキソ-4-フェニル-1-シクロペンテニルメチルトランスエポキシクリサンテメート(III)、2-ベンジルオキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-3-フリルメチルトランスクリサンテム酸(V)のR及びS異性体である。また、2-ベンジルオキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-3-フリルメチルトランスクリサンテメート(IV)も微量検出した。トランスエポキシレスメトリン(I)のR及びS異性体は微量生成物であり、蓄積しなかった。

このように、初期経路は3種類ある:

- (1) 環状オゾニド型ペルオキシド中間体(II)を生成するフラン環の酸化;
- (2) イソブテニル二重結合のエポキシ化;
- (3) クリサンテム酸を生成するエステル結合の開裂。

エステル結合開裂により5-ベンジル-3-フリルメタノールが生成されるであろうが、発見されなかった。5-ベンジル-3-フロノン酸、アルファ-(4-カルボキシシル-2-フリル)ベンジルアルコール及び5-ベンゾイル-3-フロノン酸もいずれも検出されなかった。これは、より複雑な開裂メカニズムが関与しているか、又は5-ベンジル-3-フリルメタノールが蓄積するほど十分に安定していないことを示している。ベンジルアルコール、安息香酸及びフェニル酢酸(各2%以下)が生成され、これらは酸化が進むにつれて増加する傾向にあった。光分解したピオレスメトリンの不快臭気は、少なくとも一部は、フェニル酢酸の光化学的生成によるものである。

太陽光の照射後、化合物Vの増加を除いては、分解形態に検出可能な変化は観察されなかった。0.14 mg/Lのピオレスメトリン水溶液を太陽灯で照射したところ、トランスエポキシレスメトリン(60分間照射後、総放射能の5.2%)及びトランスクリサンテム酸(11%)のR異性体が大量に生成された。他の条件下で行われた分解についての試験情報はなかった。

Andrews(1974)は、ピオレスメトリンを油剤の状態ではりコプターにより森林環境に散布すると、残留物が森林の葉及び池の表面から急速に消失することを示した試験を報告している。鉱油5リットル中50及び150グラムのピオレスメトリンを散布した際、数種の森林種の葉上の残留物は、さらに低い率で検出可能であった。より高濃度のピオレスメトリンを適用すると、約1 ppmのピオレスメトリンが木々の葉に沈着した。散布から3日後、約0.3 mg/kgのピオレスメトリンが柳の葉で検出されたが、他の森林種では検出されなかった。7日後、柳の葉の沈着は、検出限界(0.05 mg/kg)であった。ピオレスメトリン50 g/haの適用は、散布後最初の1時間は、ほとんどの水性昆虫にとって有毒であったが、池の水のどのサンプルからもピオレスメトリンの形跡は発見できなかった。(このとき、)水道水100 mL中10 mgのピオレスメトリンを含む制御サンプルではピオレスメトリンは検出された。

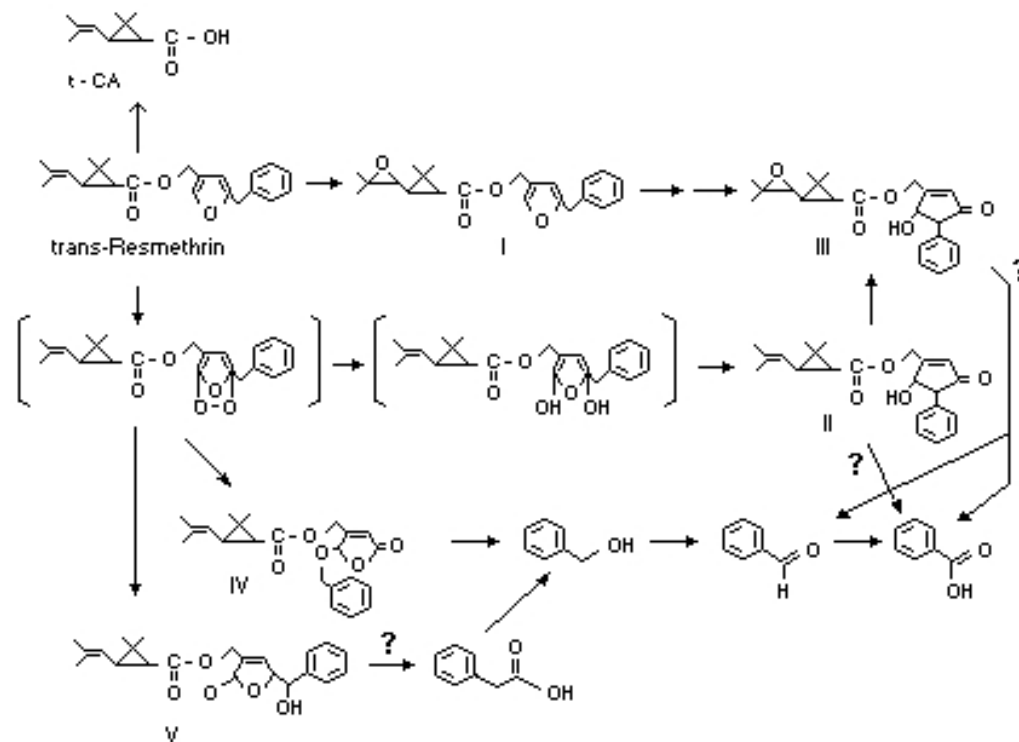


図1. (+)-トランスレスメトリンの光分解経路案

現在オーストラリアにおいて、多種多様な温度、湿度及び通気の条件下で貯蔵されている穀物に対するピ



オレスメリンの有効期間の決定を目的とした大規模な試験が進行中である。予備段階の結果では、温度が処理の残留耐用期間に影響を及ぼすことが示されており、穀物温度が30～35℃になると、半減期が約8～10週間に短縮される。

Desmarchelier(1975b)は、ビオレスメリンで処理した穀物について、コナナガシクイムシを用いて生物学検定を行い、温度が殺虫効果の着実な消失に直接つながっていることを見出した。これらの試験で示された「半減期」は、次のとおりである：

保管温度	半減期
20°C	>20 週
25°C	12週
30°C	10週
35°C	8週

これらの試験は、化学分析によって確認中である。

Desmarchelier(1975a)は、一連の温度・湿度条件下で貯蔵した様々な穀物におけるビオレスメリンの運命試験を実施し、12カ月貯蔵計画のうちの7週間後の予備段階の結果を報告している。表4の結果に示すように、ピペロニルブトキシドは35℃においても安定性に顕著な影響が及ぼされている。試算では、10倍量のピペロニルブトキシドの存在では、30℃における半減期が30週間であると示されている。

現在オーストラリア(Bengston et al., 1975)で進行中の試験では、商用サイロ(通気と非通気の両方)で保存された大量の小麦に、ビオレスメリンをプリミフォスメチル(*primiphos-methyl*)と共に使用することにより、ビオレスメリンの沈着が長期間安定に保持されることが示されている。名目上4 mg/kgのビオレスメリンで処理した小麦を数日後に解析し、3.1 mg/kgのビオレスメリンを含むことが示された。この小麦は、非通気サイロでは24℃で、通気サイロでは14℃で保存された(通気のため低い温度となった)。処理から6週間後の残留濃度は、2.2 mg/kg(非通気)及び2.4 mg/kg(通気)であった。6カ月経過時には、ビオレスメリン残留の消失は、1.1 mg/kg(非通気)及び1.9 mg/kg(通気)のみであった。

## 残留物の運命 (原文 p.9)

### 動物 (原文 p.9)

動物におけるビオレスメリンの代謝の広範な試験が、下記の著者を含む多数の研究者により実施された。: Abernathy and Casida(1973); Abernathy et al. (1973a); Farebrother(1973); Foote et al. (1967); Jao and Casida(1974); Miyamoto(1975); Miyamoto et al. (1971); Miyamoto et al. (1974); Suzuki and Miyamoto(1974); Ueda et al. (1975a, b); Weeks et al.(1972)。

これらのほとんどの試験は、実験動物のうち主にラットで行われた。放射能測定及びオートラジオグラフィーでは、化合物が腸管から急速に吸収され、様々な組織に分布し、未変化ビオレスメリンはほんのわずかな量しか検出されなかったことが示された。しかし、放射能はかなりゆっくり排泄され、すべての放射能が回収されるま

で3週間かかった(尿中36%、糞便中64%)。

尿中にも糞便中にも未変化のバイオレスメトリン又はエステル代謝物は含まれていなかった。尿中の代謝物で最も多かったのは5-ベンジル-3-フロン酸で、回収された放射性炭素の約3分の1を占めていた。バイオレスメトリンの代謝経路案を図2に示す。

表4. 様々の温度で保存した小麦中のバイオレスメトリン残留物

処理	穀物の水分含有%	初期バイオレスメトリンレベル	バイオレスメトリン残留量 mg/kg				
			10℃	20℃	25℃	30℃	35℃
小麦上のバイオレスメトリン	11.9	3.3	2.7	2.4	2.1	1.9	1.9
小麦上のバイオレスメトリン+ ピペロニルブトキシド+ 酸化防止剤1/10/1	11.9	3.3	-	-	-	2.9	-
小麦上のバイオレスメトリン	10.2	2.8	-	-	2.3	-	2.2
玄米上のバイオレスメトリン	12.0	3.3	2.9	2.3	-	1.5	-
玄米上のバイオレスメトリン+ ピペロニルブトキシド(1/10)	12.0	3.3	-	3.1	-	2.9	-
白米上のバイオレスメトリン	13.0	2.8	-	-	0.8	-	0.8
白米上のバイオレスメトリン+ ピペロニルブトキシド(1/10)	13.0	2.8	-	-	1.7	-	1.4

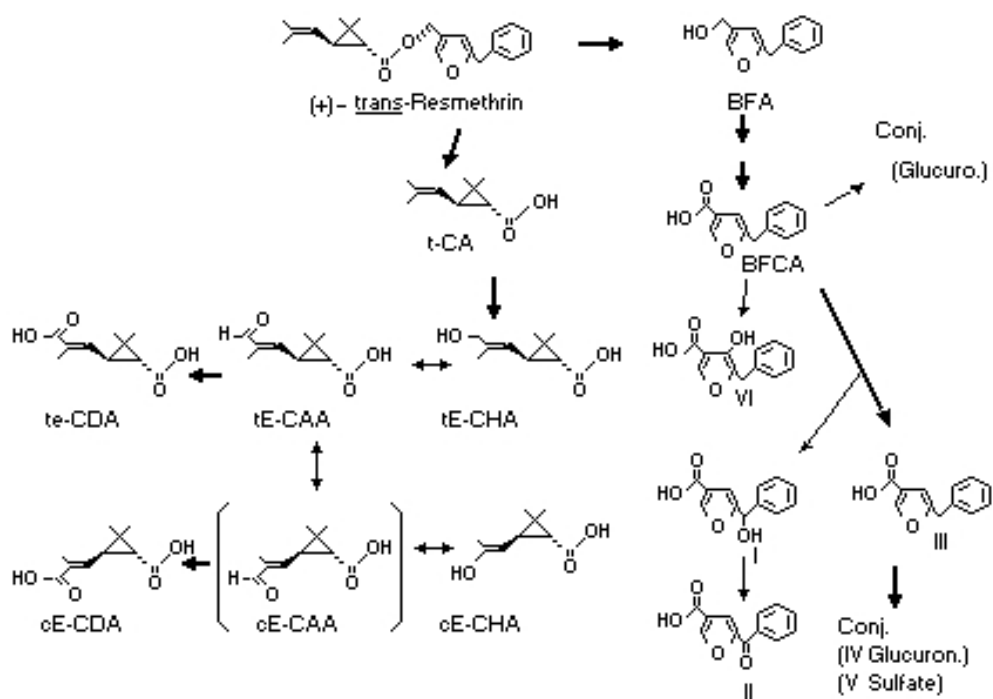


図2. 哺乳動物におけるバイオレスメトリンの代謝経路案

Farebrother(1973)は、ラットの全身オートラジオグラフィ試験において、ビオレスメトリンが投与から2時間で消化管を通じて体内に広く分布されることを示した。6時間後分布状況は同様だったが、濃度については、特に脂肪組織で上昇した。24時間でほとんどの組織の活性は大幅に減少したが、脂肪組織では高濃度の状態が続いた。

動物の脂肪又は他の組織における代謝物濃度又は性質について調べる試験は行われなかったと思われる。家畜又は鶏に混餌投与した際の、ビオレスメトリンの運命について示した試験もまだ行われていない。

## 小麦 (原文 p.11)

Ardley(1975)は、様々な比率のピペロニルブトキシドと共に、あるいはピペロニルブトキシド無しの状態で、ビオレスメトリン処理をした小麦を用いて標準的な製粉及びパン焼きテストをした試験について報告している。

穀物は製粉をすると、25%ふすま、7%ポラード(ショート)及び68%小麦粉となる。小麦粉はパンに加工された。すべてのパンは満足の数のものであった。パン生地加工中又はオープンから取り出した新鮮なパンからは、汚染又は異臭といったものは明らかに皆無であった。

製粉画分及びパンを分析した。化学処理の種類及び分析結果を次の表に記す。分析は2つの実験室で実施し、結果は良く一致していた。

表5. 製粉画分及びパン中のビオレスメトリン及びピペロニルブトキシドの残留

回収された残留物 (i)ビオレスメトリン (ii)ピペロニルブトキシド (ppm)

保護剤 <sup>1</sup> 処理	(i)				(ii)			
	ふすま	ポラード	小麦粉	パン	ふすま	ポラード	小麦粉	パン
a	0.3	4.0	4.0	無	21.0	10.0	2.0	2.0
b	0.3	1.0	1.4	無	0.5	0.3	無	無
c	0.5	1.0	0.5	無	11.0	8.0	10.0	無
d	1.1	1.2	0.5	無	2.0	2.0	2.0	無
e	無	無	無	無	無	無	無	無

<sup>1</sup> a = 4 mg/kg ビオレスメトリン+ 20 mg/kg ピペロニルブトキシド

b = 2 " " のみ

c = 4 " " + 10 mg/kg ピペロニルブトキシド+ 4 mg/kg 酸化防止剤

d = 2 " " + 2 mg/kg ピペロニルブトキシド+ 10 mg/kg 酸化防止剤+  
4 mg/kg フェントロチオン

その後の試験で、Desmarchelier (1975b)は、小麦をあらかじめ6週間(A)及び7か月(B)処理し、全粒小麦及び精白小麦に加工するため標準的な製粉を行った。下記の結果は、ビオレスメトリンの分布と運命を示している;

サンプル	A	B
処理からの間隔	6週間	7か月
小麦中の残留	2.9 mg/kg	1.9 mg/kg
ふすま	5.2 mg/kg	1.7 mg/kg
ポラード(ショート)	0.7 mg/kg	—
精白小麦粉	*	*
全粒小麦パン	1.0 mg/kg	0.6 mg/kg
精白パン	不検出	不検出

検出限界= 0.05 mg/kg

\* 小麦粉の検定中、干渉(Interference)が、低回収につながった。

### 商業目的又は消費目的の食品中の残留物の証拠(原文 p.13)

ビオレスメトリンは、まだ食用作物又は貯蔵穀物の処理に広くは使用されていないため、商業目的で取引されている食品中の残留物についての情報は得られていない。

### 残留物分析方法 (原文 p.14)

レスメトリンの解析方法は、Brown (1973)そして、Murano et al. (1971)、Murano (1972)及びDesmarchelier (1975)によっても検討された。その方法には、紫外吸収法、比色分析法、薄層クロマトグラフ法(TLC)及び及びガス液体クロマトグラフィー(GLC)が含まれている。適切な洗浄工程の後、作物中のレスメトリンをガス液体クロマトグラフィーで測定するため、固定相としてSE-30、DC200 % QFI及びDEGSが使用された。Brown (1973)は、小麦、小麦粉及びコーンミール中の残留物分析方法として、レスメトリンをヘキサンで抽出し、ヘキサン及びアセトニトリルに分配し、アルミナカラムで洗浄してガス液体クロマトグラフィーで測定する方法を提案している。

レスメトリンの残留解析の難しさは、光学異性体であるビオレスメトリンにも同様にあてはまるが、本質的に、本化合物の電子捕獲感度又は水素炎イオン化検出器の感度の低さに原因があると思われる。検出限界は、せいぜい0.1~0.05 µgであり、実際には約0.01 mg/kgの残留濃度に相当する。

その欠点を克服するため、構成成分であるクリサンテム酸を定量的に2,4-ジクロロベンジルクロライドと共に濃縮して電子捕獲で測定可能な2,4-ジクロロベンジルクリサントメートを生成する(Miyamoto, 1975)。この改変により、ほんの0.01 ng ほどの誘導体又は、約0.01 ng のビオレスメトリンが解析可能になると報告されている。100 µgまでのビオレスメトリンが、60°C、1時間の間に10%メタノール水酸化カリウム中で加水分解される。クリサンテム酸は、pH 2においてクロロホルムで抽出される。クロロホルムを真空中で濃縮し、残留物は5 mLアセトンで溶解し、0.1 mLのN,N-ジメチルホルムアミド及び、トリメチルアミンと2,4-ジクロロベンジルクロライドをそれ

ぞれ1滴ずつ加え、60℃で120分間加温する。反応混合液をフロリジルカラムに通し、ベンゼンで溶出する。2,4-ジクロロベンジルクリサントメートを下記の条件でクロマトグラフィーにかける。液相 Epon-1001(1%)及び QF-1(1%)、Chromosorb B(100～120メッシュ);オープン及び検出器温度、200℃、注入ポート、240℃;担体窒素、1.0 kg/cm<sup>2</sup>。2,4-ジクロロベンジルクリサントメートの保持時間は約4分半。1～100 ng範囲のレスメトリンの総回収量は、少なくとも80%であり、90%を超えることもある。従って、1 µg/kgオーダーのレスメトリン残留物も測定可能である。

Desmarchelier(1975a,b)は、比色分析法について報告している。これは、もともと除虫菊の解析のために設計された、Screiber and MaClellan(1954)及びMaClellan(1964)の手順に基づいており、またクリサンテム酸の解析を基礎としている。著者は、6つの商品に使用されている、クリサンテム酸の5つのピレスロイド誘導体の残留解析に対するこの手順の適用性を検証し、ピレスリン酸(pyrethric acid)の誘導体、例えばピレスリン II(pyrethrin II)への拡大適用をした。さらに、クリサンテム酸誘導体の同定を一段階過程(one-step process)で明確に解析可能な薄層クロマトグラフ法(TLC)についても検討している。バイオレスメトリンについては、小麦の古い残留物(aged residues)をこの2つの方法で解析して得られた結果と、バイオレスメトリンに特定した2つの方法で得られた結果を比較した。これらの結果の間で感知できた違いは定量限界についてのみであった。Desmarchelierの方法では、石油精(沸点30～40℃)を全粒(100 g)に加え、一晩置いた。上澄みを静かに移し、この穀物を溶媒で浸してさらに1時間抽出し、この手順をもう一度繰り返した。石油精中のメタノール、アセトン及び10%アセトンは、溶媒として同様に適しているとみられた。

実際のサンプルを用いて代謝物又は光産物の解析を行ったという報告はないが、Miyamoto et al.(1971); Ueda et al.(1974, 1975a and b);Abernathy(1973);Brown(1973);Murano(1972)の報告を含む、多くの論文には、バイオレスメトリンの考え得る最終残留物の同定とともに、分離の様々な技術及び手順が記載されている。

Simonartis and Coil(1975)は、トウモロコシ、コーンミール、小麦粉及び粉中のレスメトリンの検出のためのガス液体クロマトグラフィー法を開発した。ペンタンで抽出し、アセトニトリルに移行させ、3%エチルアセテートを使用してフロリジル洗浄を行い、続いて水素炎イオン化検出器\*を使用したガス液体クロマトグラフィーを行う。この方法は、0.2 ppmまで感度があり、85%以上の回収率と良好な再現性がある。

\*原文のconization detectorは、ionization detectorの誤りとして訳した。

## 国内許容値(原文 p.15)

会議で得られた情報は、国内許容量がまだ設定されていないことを示唆している。

## 評価(原文 p.15)

バイオレスメトリンは接触作用及び顕著なノックダウン効果を持つ、幅広いスペクトラムのピレスロイド殺虫剤である。植物表面での限定的な生物学的持続性のみを示し、太陽光で急速に分解するが、外見上不活性でも持続性の害虫制御力があり、生穀物やナッツを含む貯蔵農業製品に使用する際、その生物学的活性は保持されている。

会議では、収穫前の作物への使用や効果に関する情報は限定的であるが、様々な穀物へのバイオレスメトリ

ンの使用、効果及び運命についての豊富なデータがある。生穀物への適用で推奨される濃度は、1～4 mg/kg である。穀物での生物学的半減期は、35 °Cで8週間から20 °Cで20週間の範囲である。

ビオレスメトリンを小麦に適用すると、沈着物は種皮には閉じ込められないが、胚乳に浸透することから、適用された量のうちかなりの割合が小麦粉で認められることが、得られたデータより示唆される。種皮の大部分を取り除く標準的な製粉技術によりふすまが作られるが、ここに含まれるビオレスメトリンは、全粒又は小麦粉中より極めて少ない。実際、そのような小麦から作られたパンを加熱処理すると、すべてのビオレスメトリンは破壊される。

多種多様な条件下で生成された代謝物の性質を含む、ビオレスメトリンの生物学的分解及び代謝について、幅広い情報が得られた。ビオレスメトリンの代謝の最初の工程はエステル結合の加水分解であり、5-ベンジル-3-フリルメタノール及びクリサンテム酸を生成する。

植物材料中の、クリサンテム酸を含む代謝物やビオレスメトリン残留物の測定に適した解析方法である、ガス液体クロマトグラフ法がいくつか利用可能である。測定限界は、0.1～0.001 mg/kgの範囲である。さらに、クリサンテム酸の測定に基づいた比色分析法もいくつかあり、これは関連したピレスロイド残留物の同定のための薄層クロマトグラフィー法と組み合わせて使用することができる。国内許容量はまだ決定されていない。

生穀物、製粉穀物製品及びそれらから作られた食品に対するビオレスメトリンの最大残留限界を提案する上で、この殺虫剤が穀物保護に使用されていること、貯蔵製品の害虫蔓延や被害防止を制御するために穀物中の的確な濃度を提起すべきこと、そして、化合物が貯蔵条件下で適度に安定であること、という事柄に周到的な考慮が払われている。実際の穀物の取り扱いや貯蔵の条件下では、穀物と殺虫剤の流入におけるばらつきからくる沈着濃度の自然に起こる相違が常に存在する。従って、害虫制御のために必要な最小値において最大限度を固定するのは不可能である。現在、期待されているのが、ビオレスメトリンを、補完及びおそらく相乗効果がある、1種類又はそれ以上の有機リン酸穀物保護剤との組み合わせで使用することである。そのような条件下では、使用されるビオレスメトリンの量は提案されている比率の中でも低い範囲の量になるだろう。しかし、提案された比率の最大値でビオレスメトリンを単独で使用しなくてはならない状況があるだろうから、避けられない濃度における変動の振幅やサンプリングの問題、そして関係する解析のために、しかるべき許容量が設定されなければならない。

## 勧告（原文 p.16）

以下の指針値は、ビオレスメトリンが適正農業規範に従って下記の商品に使用される時に、超過する必要のない限界値として推奨される：

商品	最大残留基準値, mg/kg
生穀物	5
穀物からの製粉された製品	5
パンを含む調理された穀物製品	0.05*

\* 定量限界、又はおよその定量限界

### **追加的試験又は情報（原文 p.16）**

### **必要事項(一日摂取許容量が計上される前)（原文 p.16）**

1. 全毒性データ。

### **要望事項（原文 p.17）**

1. 生穀物の種類の違いにおけるバイオレスメトリンのレベル及び運命に関する追加情報。
2. ナッツ、ピーナッツ、レンズ豆、ドライフルーツ及び乾燥野菜を含む他の貯蔵商品における、監視下試験からの残留情報、
3. 使用が承認された後、果実及び野菜中の残留情報。
4. バイオレスメトリンの様々な貯蔵製品への害虫制御の使用に引き続き、消費段階における食品中の残留濃度と運命についての追加情報。
5. 貯蔵製品と同様、果実及び野菜中のバイオレスメトリン残留物測定の改良法。

## ビオレスメトリンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1975）

該当する試験なし。

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議



## ビオレスメトリン 評価書和訳と情報整理

JMPR 1976

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v076pr03.htm>  
356. Bioresmethrin (Pesticide residues in food: 1976 evaluations)



## ビオレスメトリン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1976) 目次

説明 (原文 p.1) .....	36
同定と特性 (原文 p.1) .....	36
一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1) .....	36
生化学的観点 (原文 p.2) .....	36
吸収,分布及び排泄 (原文 p.2) .....	36
生体内変化 (原文 p.2) .....	37
奇形に関する特殊試験 (原文 p.4) .....	38
相乗作用に関する特殊試験 (原文 p.5) .....	39
刺激性及び感作に関する特殊試験 (原文 p.5) .....	40
急性毒性 (原文 p.5) .....	40
代謝物の急性毒性 (原文 p.5) .....	41
短期試験 (原文 p.7) .....	41
ラット (原文 p.7) .....	41
イヌ (原文 p.8) .....	42
ヒトにおける所見 (原文 p.8) .....	42
コメント (原文 p.8) .....	42
毒性評価 (原文 p.9) .....	43
食品中の残留物とその評価 (原文 p.10) .....	43
使用形態 (原文 p.10) .....	43
監視下試験での残留結果 (原文 p.11) .....	44
収穫前処理 (原文 p.11) .....	44
収穫後処理 (原文 p.11) .....	44
残留物の運命 (原文 p.12) .....	45
動物中 (原文 p.12) .....	45
穀物中 (原文 p.12) .....	45
加工及び調理 (原文 p.13) .....	46
残留物分析方法 (原文 p.14) .....	46
会議に報告された国内許容値 (原文 p.13) .....	48
評価 (原文 p.16) .....	48
追加試験又は追加情報 (原文 p.13) .....	48
ビオレスメトリンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1976) .....	49
略称 .....	51

## 原文 目次

原文ページ

ビオレスメリン	1
説明	1
同定及び特性	1
一日摂取許容量についての評価	1
生化学的観点	2
吸収、分布及び排泄	2
生体内変化	2
毒性試験	3
奇形に関する特殊試験	4
相乗作用に関する特殊試験	4
刺激性及び感作に関する特殊試験	4
急性毒性	5
代謝物の急性毒性	5
短期試験	6
ラット	6
イヌ	7
ヒトにおける所見	7
コメント	7
毒性評価	8
食品中の残留物及びその評価	8
使用形態	8
監視下試験からの残留結果	9
収穫前処理	9
収穫後処理	9
残留物の運命	10
動物中	10
穀物中	10
加工中及び調理中	11
残留物分析方法	11
会議に報告された国内許容量	13
評価	13
追加試験又は追加情報	13

BIORESMETHRIN .....	1
Explanation .....	1
IDENTITY AND PROPERTIES .....	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE .....	1
BIOCHEMICAL ASPECTS .....	2
Absorption, distribution and excretion .....	2
Biotransformation .....	2
TOXICOLOGICAL STUDIES .....	3
Special studies on teratology .....	4
Special studies on potentiation .....	4
Special studies on irritancy and sensitization .....	4
Acute toxicity .....	5
Acute toxicity of metabolites .....	5
Short-term studies .....	6
Rat .....	6
Dog .....	7
OBSERVATIONS IN MAN .....	7
COMMENTS .....	7
TOXICOLOGICAL EVALUATION .....	8
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION .....	8
USE PATTERN .....	8
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS .....	9
Pre-harvest treatments .....	9
Post-harvest treatments .....	9
FATE OF RESIDUES .....	10
In animals .....	10
In grain .....	10
In processing and cooking .....	11
METHOD OF RESIDUE ANALYSIS .....	11
NATIONAL TOLERANCES REPORTED TO THE MEETING .....	13
APPRAISAL .....	13
FURTHER WORK OR INFORMATION .....	13

## **説明 (原文 p.1)**

ビオレスメトリンは1975(FAO/WHO 1976b)に評価され、「同定」及び「食品中の残留物及びその評価」についてのモノグラフが発表された。その際、毒性情報は入手可能ではなかったため、一日摂取許容量(ADI)は提言されなかった。1975年の会議では、完全な毒性データが必要であり、下記の情報が必要と指摘された。

1. 生穀物の種類の違いにおけるビオレスメトリンのレベル及び運命に関する追加情報。
2. ナッツ、ピーナッツ、レンズ豆、ドライフルーツ及び乾燥野菜を含む他の貯蔵商品における、監視下試験からの残留データ。
3. 使用が承認された後の、果実及び野菜中の残留情報。
4. ビオレスメトリンの様々な貯蔵製品の害虫制御への使用に引き続き、消費段階での食品中の残留濃度と運命についての追加情報。
5. 貯蔵製品と同様、果実及び野菜中のビオレスメトリン残留物測定の実験法。

これらの議題の数々の情報が入手され、会議により評価されて下記のモノグラフ追加資料が提供されている。

## **同定と特性 (原文 p.1)**

ビオレスメトリンは、英国のRothamsted実験局(Rothamsted Experimental Station)の科学者達によって、国立研究開発公社からの助成金を受けて開発された。少なくとも5つの主要な会社が、世界の異なる地域で、そして異なる分野での用途のために、ビオレスメトリン殺虫剤の製造、処方、又は流通の許可を得た。

ビオレスメトリンは、天然のピレトリンに匹敵する特性を持つ、最初の合成ピレスロイドであり、有効な効果とその斬新性が、多くの個々の科学者や政府機関の研究者に、ビオレスメトリンの化学、代謝、生物学的効果及び運命に関する試験を促進させるきっかけとなった。この多量の情報は既刊文献で入手可能であり、さらに会議では多くの進行中の試験結果も入手した。

ビオレスメトリンの(+)-シス異性体がビオレスメトリンより急性に多少有毒なので、この異性体が工業用ビオレスメトリンの重要な成分であるかどうかに関心が寄せられている。生産過程で、クリサンテム酸の光学異性体が、結晶化を含む手順により分離され、実質的にすべての(+)-シス異性体はエステル化反応の前に除去されることがわかっている。

## **一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)**

## **生化学的観点 (原文 p.2)**

## **吸収,分布及び排泄 (原文 p.2)**

ビオレスメトリンは(経口投与後)消化管から速やかに吸収され、3時間以内に体中に広く分布する。ラットに経口又は静脈内投与後、<sup>3</sup>H-ビオレスメトリンの分布を全身ラジオオートグラフ法で観察した。経口投与後24時間で、ほとんどの組織の残留放射能は大幅に消失したが、脂肪等の組織では高い状態であった(脂肪組織、腸間膜皮膚、精巣、精巣上体(epididimus)、涙腺及び結合組織)。胆汁を採取するためにカニューレを外科的に挿入したラットで、胆汁管への<sup>3</sup>H活性の排泄が実証された。静脈内注射投与(iv<sub>3</sub> treatment)の直後、<sup>3</sup>Hは胆汁で認められた(24時間後50%、72時間後60%)。静脈内投与後、糞便中に大量に回収されたことから、重要な腸管循環が示唆された(Farebrother, 1973)。

ラットへの経口投与後(<sup>14</sup>C-カルボキシ標識、0.87 mg/kg)に、ビオレスメトリンは、6日後に体内からゆっくりと投与量の73%のみが除去され、その割合は糞便中(32%)、尿中(41%)であった。6日後の最高残留量が脂肪でみられ：他の組織では、0.01 mg/kgであった。ビオレスメトリン(アルコール標識)の投与後に測定された他の組織中で認められた残留物は：脂肪>血液>肺>腎臓>肝臓>心臓>筋肉>脾臓>> 脳であった。2週間後でも排泄は完了しなかった(Ueda, et al., 1975b)。ビオレスメトリンのいくつかの代謝物の定性的同定が実施された。代謝されていないビオレスメトリンは排泄されなかった。最もゆっくり排泄された代謝物(体内に最も長く残存)は、アルコール標識ビオレスメトリンから生成したものである。酸部分から生じた代謝物は、速やかに排泄される。

## 生体内変化 (原文 p.2)

実験動物でのビオレスメトリンの運命の情報は、1975年合同会議(FAO/WHO, 1976b)において検討された。この一部が下記の追加議論で繰り返されている。

ビオレスメトリンの生分解は、分子内で同時に様々な位置で起こるいくつかの反応を伴う複雑な現象である。代謝の最初の過程はエステル結合の開裂であり、この反応は肝臓ミクロソームに局在しているエステラーゼによって触媒されることが判明した。ビオレスメトリンではトランス異性化(Transisomerization)が報告されているが、明らかに分解物の異性化に限られており、親分子では観察されておらず、さらに低用量で投与された時のみみられるものであった。トランス異性化は、腹腔内注射によるより高用量の投与ではみられなかった(低用量= 1 mg/kg; 高用量= 3 gm/rat\* を1日2回、3日間にわたり投与)。ラットでのビオレスメトリンの酸及びアルコール両部分の代謝経路案を示す図1(tE-CAA cE-CDA)にみられるように、トランス異性化は、分子の酸部分でのみ起こった。

\*単位の標記について原文のままとした。

ラット及びマウスの肝臓標本での*in vitro*実験では、マウス肝臓エステラーゼは、対応するシス異性体((+)・又は(-)-シスレスメトリン)と比べて、ビオレスメトリン((+)・トランスレスメトリン異性体)を速やかに加水分解するが、一方ミクロソーム酵素は、シス異性体よりさらに遅く(+)・トランス異性体ビオレスメトリンを酸化することが示唆された(Ueda et al., 1975a)。ビオレスメトリンは、ラットに投与された場合、初期のエステル開裂と、酸とアルコール両代謝物の共役の有無にかかわらず、次に起こる酸化を含む複雑な一連の反応を受ける。

ビオレスメトリンはエステル開裂により分解され、アルコール部分は酸化されて5-ベンジル-3-フリルメタノール(BFA)、5-ベンジル-3-フロノ酸(furoic acid) (BFCA)、4'-ヒドロキシBFCA及びアルファ-ヒドロキシBFCA(アルファ-OH-BFCA)となる。クリサントメート(酸)部分は酸化されて、トランス-クリサンテム酸(t-CA\*)から2,2-

ジメチル3-(2'ヒドロキシメチル-1'-プロペニル)シクロプロパンカルボン酸 (**tE-CHA**)となる(イソブテニル側鎖トランス(**E**)のメチルグループで酸化代謝が起こりシクロプロパンになる)。すなわちホルミル誘導体(**CAA**)を通して、さらに酸化されジカルボン酸異性体(**tE-CDA**及び**cE-CDA**)となる。これは、提案されたアルデヒド(**cE-CAA**)中間体を通して異性化が起こりうる**CAA**酸化段階であり、シスジカルボン酸となる(Ueda et al., 1975b)。ビオレスメトリンは、静脈内投与後に毒性兆候が遅延することが明確であったため、*in vivo*で有毒代謝物に変換される可能性があるというVerschoyle and Barnes(1972)の考えも、この代謝経路(metabolic sequence)から説明することができる。ビオレスメトリンより毒性の強い(+)-トランス-**CA**、**-BFA**及び**BFCA**が代謝物として存在することから、彼らの見解と結論を説明できるであろう。この代謝経路は、レスメトリンで観察された経路と定性的に大変類似しているが、異性体代謝物はみられず(Miyamoto et al., 1971)、上述したような選択された経路による酵素分解に対する特定の異性体の特異性があるため、それほど複雑ではない(Ueda et al., 1975a,b; Abernethy and Casida, 1973)。

\*原文では**tE-CHA**となっているが、トランス-クリサンテム酸の略称として記した。

### 毒性試験(原文 p.4)

#### 奇形に関する特殊試験 (原文 p.4)

妊娠したウサギ(一群ウサギ4-6羽)に、妊娠8~16日目から毎日混餌により、0、10、20、40及び80 mg/kg用量のビオレスメトリンを経口投与した。28日目にと殺し、着床、生存及び死亡胎児、吸収部位及び異常について検査した(骨格検査のために代表的な数を染色した後)。この試験では、成長や妊娠に影響がなかったように、親動物への明確な影響は全くみられなかった。



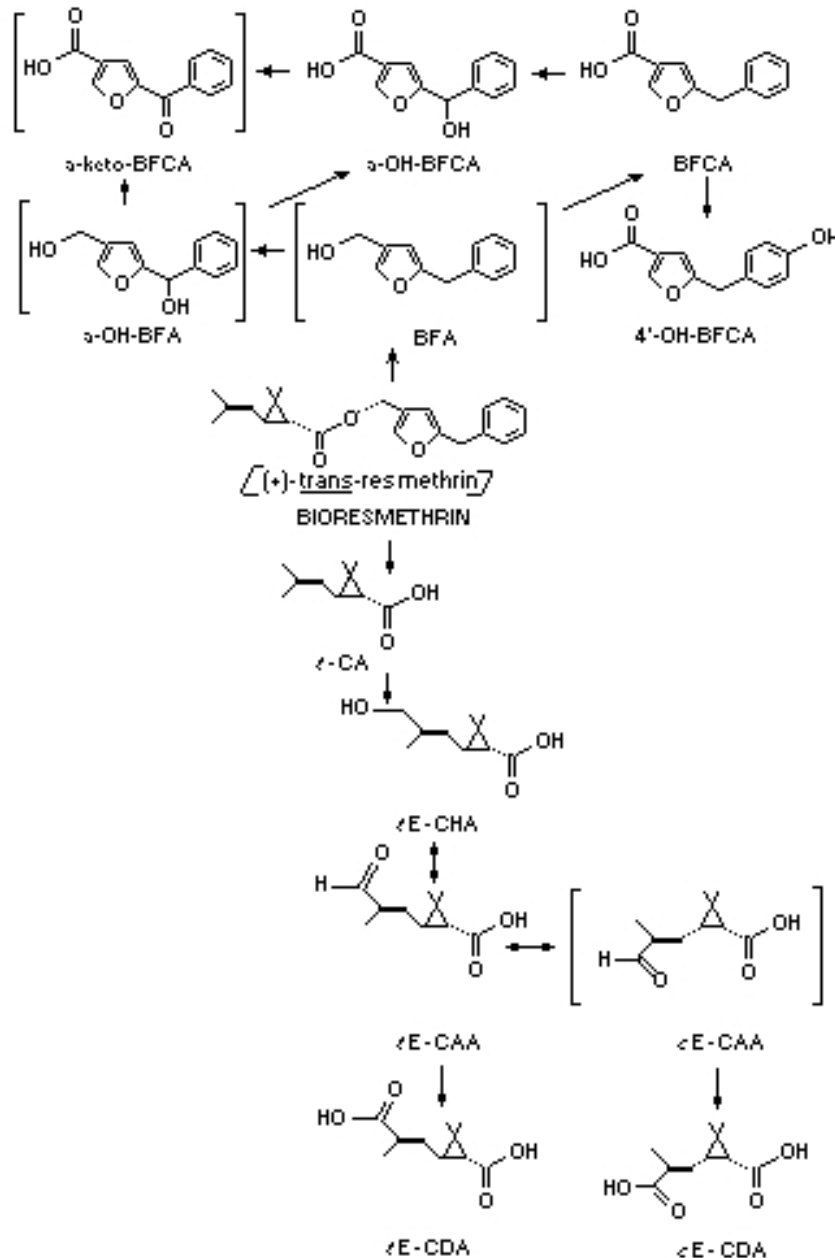


図1. ラットにおけるビオレスメトリンの代謝経路(Ueda et al., 1975a,b)

最高用量群において死亡胎児が増加し、全投与群において大量の吸収部位が認められた。多くの奇形胎児が観察されたが、その総数は適切な統計的評価には不十分であった。奇形には、まっすぐな尾、交差した後肢、胸骨端における6番目及び7番目の肋骨の片側癒合がみられた。全投与群で、全体的な胎児死亡が観察された(主として、多くの吸収部位が記録されているため)(Waldron, 1969)。

### 相乗作用に関する特殊試験(原文 p.5)

ラット(一群ラット雌6匹)に、ビオレスメトリン、バイオアレスリン(bioallethrin)、及び/又は、ピペロニルブトキシドのみ、及びこれらの組み合わせを、急性腹腔半数致死量(acute ip LD<sub>50</sub>)に近似した用量で投与した。本試験で、急性毒性の相乗作用はみられなかった。ビオレスメトリンの組み合わせの全ケースで観察された半数致死

量値は、予想値と同じか又は上回っていた (Wallwork and Malone, 1971)。

### **刺激性及び感作に関する特殊試験 (原文 p.5)**

成熟モルモット(一群6匹雄)を用いて、ピオレスメリン(5%(w/v)製剤0.1 ml)又は、2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)(鉱油製剤(1% w/v)0.1 mL)による感作性評価試験が実施された。被験物質は、4日間耳に塗布した。7日目に、0.2 mLを経皮に塗布し、炎症の程度を記録した。予想した通り、DNCBは炎症を起こしたが、ピオレスメリンは紅斑の痕跡のみがみられた。感作性及び刺激性の可能性は低いことが示唆される (Chesher and Malone, 1970b)。

ウサギの目の中へ、工業用ピオレスメリンを滴下したが(0.1 ml)、刺激又は角膜の損傷は形成されなかった。一群6匹のウサギが試験されたが、眼障害の兆候はみられなかった (Chesher and Malone, 1970c)。

### **急性毒性 (原文 p.5)**

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	参考文献
ラット	雄	経口	8,800	Glomot & Chevalier, 1969
	雌	経口	>8,000	Verschoyle & Barnes, 1972
	雌	経口	7,071	Wallwork, et al., 1970
	雌	静脈内	340	Verschoyle & Barnes, 1972
	雌	静脈内	106-133	Chesher and Malone, 1971a
	雌	腹腔内	>8,000	Wallwork & Malone, 1971
	雌	吸入 (24時間暴露)	>872 mg/m <sup>3</sup>	Wallwork & Malone
	雌	経皮	>10,000	Wallwork, et al., 1970
マウス	雌	経口	>10,000	Wallwork, et al., 1970
	雄	経口	3,100	Ueda et al., 1975b
	雌	腹腔内	5,359	Wallwork, et al., 1973
	雄	腹腔内	>1,500	Ueda et al., 1975b
ウサギ				
鶏		経口	>10,000	Wallwork, et al., 1970 Chesher and Malone, 1970a

中毒の徴候: 経口投与後2時間又はそれ以上の時間後に、震顫が起こった;動物は互いに敏感であり、攻撃的であった。中毒の最終的な段階は、けいれん収縮、衰弱、昏睡及び通常3~24時間での死亡であった。

作用機序: 脊椎動物と無脊椎動物の両神経系は同様に敏感であり、pyrethins(天然と合成の両方)と同様の方式で応答する。ラットの個々の震顫は、一般的に有機塩素系殺虫剤に関連する中毒の兆候と類似している。

## 代謝物の急性毒性 (原文 p.5)

代謝物	LD <sub>50</sub> (mg/kg*)	
	腹腔内	経口
1) (+)-トランス-レスメトリン(ピオレスメトリン)(5-ベンジル-3-フリルメチル(+)-トランス-クリサントメート)	>1,500	3,100
2) (+)-シス-レスメトリン <sup>1</sup> (5-ベンジル-3-フリルメチル(-)-シス-クリサントメート)	320	
3) (+)-トランス-CA(t-CA) (*)-トランス-クリサンテム酸	98	280
4) (+)-シス-CA(c-CA) <sup>1</sup> (+)-シス-クリサンテム酸	600	
5) (+)-トランス-CDA.(tE-CDA) (+)-トランス-クリサンテマムジカルボン酸	408	
6) BFA 5-ベンジル-3-フリルメタノール	75	310
7) BFCA 5-ベンジル-3-フロロン酸	46	

\*LD<sub>50</sub> — 腹腔内注射後の雄マウスの24時間毒性

<sup>1</sup> シス異性体(2)及び4)は、ピオレスメトリンの代謝物ではない。

シス異性体は、レスメトリンの分解における代謝物である。

(Ueda et al., 1975b; Miyamoto, 1975, 1976)

## 短期試験(原文 p.7)

### ラット (原文 p.7)

ラット(一群雄10匹)に、ピオレスメトリン0、1,000、及び2,000 mg/kg体重を、週に6日、3週間強制経口投与する短期試験が実施された。ピオレスメトリンに起因する死亡は全くみられなかった。2,000 mg/kg用量で体重がわずかに減少した。血液学的検査では、ヘマグロビン含有量及びヘマクリット値におけるわずかな減少が記録されているが、正常であった。アルブミン及び血中尿素窒素(BUN)は増加したが、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)活性は低下した。3週間の終了時、主要組織の肉眼的検査では、肝臓にわずかな影響がみられ(大きさの増加)、胸腺重量が減少し(両組織ともに1,000 mg/kgで影響)、前立腺が縮小した(高用量時のみ)。組織学的検査では、構造的変化を伴わない胸腺退縮のみがみられ、肝臓における影響は記録されなかった(Glomot, 日付なし)。

ラット(一群雄18匹及び雌18匹)に、ピオレスメトリン0、400、1,200及び8,000 ppmを91日間混餌投与した(後者の投与群には、30日間は4,000ppmを与え、その後投与量を上げた)。この試験で死亡はみられなかった。摂餌量は正常であり、投与においてピオレスメトリンにより食物変換は影響されなかった。最高用量群にお

いて、成長が抑制され、肝機能障害を示す血液化学パラメーターの変化(血清アルカリフォスファターゼ(SAP)、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)及び尿中窒素が90日で増加し、グルコース含有量が減少した)を伴っていた。1,200 ppm投与群で、赤血球数の低下がみられたが、ヘモグロビン含有量又は、血中血球容積に一貫性のある類似の変化はみられなかった。尿検査は正常であった。組織や器官の肉眼的及び顕微鏡的分析では、肝臓重量の増加が4,000 ppm投与群においてみられ、いくつかの他の臓器では1,200及び4,000/8,000 ppm投与群において減少がみられた(脾臓、心臓、脳、胸腺、前立腺、卵巣及び子宮)。顕微鏡検査では、肝臓の脂肪湿潤がみられた。\*この試験における、無作用量は400 ppmで、雄32.8 mg/kg体重、雌36.1 mg/kg体重の平均日常摂取に相当する(Wallwork et al., 1971)。

\*構文から、原文「... in several other organs (spleen, heart, brain, thymus.prostate, ovary and uterus at 1200 and 4000/8000 ppm fatty infiltration of liver was seen on microscopic examination.」は、「thymus」の後のピリオドはカンマと考え、「4000/8000 ppm」の後にピリオドがあるとして訳したが、原文を確認する必要があると思われる。

### イヌ (原文 p.8)

イヌ(一群雄雌各2匹)に、7日間は0及び500 mg/kg体重で、その後さらに14日間は1,000 mg/kgに用量を増加して、毎日ビオレスメトリンを混餌投与した。本試験で、死亡、行動、体重変化、血液学、血液化学又は尿検査の各パラメーターに関する変化、又は心電計における変化は記録されなかった。1,000 mg/kgでの3週間短期経口投与では、計測されたパラメーターには影響を及ぼさなかった(Malone and Chesher, 1970)。

上記試験の継続で、イヌに2週間対照飼料を投与した後、2,000 mg/kg体重のビオレスメトリンを7日間混餌投与した。この場合も、上記に記録されたパラメーターに顕著な影響はみられなかった(Chesher and Malone, 1970b)。

イヌ(一群雄雌各3匹)に、ビオレスメトリン0、25、80、及び250 mg/kgを、ゼラチンカプセルで毎日90日間混餌投与した(高用量群では、7週で500 mg/kgに上昇させた)。死亡は全くみられなかった。成長、摂餌量及び算出された食物利用パラメーターは正常であった。臨床生化学、眼科学及び尿検査の各検査項目は、検査したすべての間隔(30、60及び90日)において正常であった。高用量群では赤血球(RBC)数、ヘモグロビン含有量及び血中血球容積の減少がみられた。血中尿素窒素(BUN)は、12週後の高用量投与でのみわずかな増加がみられた。組織及び臓器の肉眼的又は顕微鏡検査上で認められる悪影響は全くみられなかった(ビオレスメトリン骨髄を含めて)。無作用量は80 mg/kgになると考えられた(飼料中平均1,600 ppmに相当する)(Noel et al., 1971)。

### ヒトにおける所見 (原文 p.8)

無し

### コメント (原文 p.8)

ビオレスメトリンは5-ベンジル-3-フリルメタノールの(+)-トランス-クリサントメートエステル<sup>1)</sup>の通称であり、合成ピレスロイド系殺虫剤である。ビオレスメトリンは、別の合成ピレスロイドであるレスメトリンの成分であり、レスメトリ

ンの毒性については評価されていない。レスメトリンは、実験式C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>の異性体の混合物から構成されている。混合物は、約65%がトランス-（この画分の約2分の1であるビオレスメトリンは(+)-トランス-異性体である)で、35%がシス-異性体で構成されている。

一般に、(-)-異性体は生物学的活性が低い。ビオレスメトリンの(+)-シス-異性体は、ビオレスメトリンより急性の有毒性をもつ。ビオレスメトリンは急性基準で比較的無毒であり、容易に分解可能である。動物では、消化管から速やかに吸収され、部分的に体の脂肪部分に移動する。ビオレスメトリンは、ゆっくり排泄されるが、これはおそらく脂溶性であるためであろう。中毒の急性症状開始の遅延を反映していることが示されており、これはおそらく、より毒性の強い(加水分解)生成物により起こるエステル開裂の遅延によるものであろう。ビオレスメトリンは、分子内の様々な部位で起こる酸化及び加水分解により代謝される。ビオレスメトリンの(+)-シス-異性体への異性化がより強い毒性をもたらしているという証拠は全くない。

ラット及びイヌにおけるいくつかの短期毒性試験が実施された。ビオレスメトリンは、催奇性物質ではないが、高用量では、多少の胎児異常及び胎児死亡を誘発することが分かっている。ビオレスメトリンは、非刺激性であり、感作反応を誘発しない。高用量の短期毒性試験で、3週間試験期間以降、胸腺萎縮が記されていた。これは、肝細胞の大きさの増加と同時に起こった。ラットでは、1,200 ppmあるいはそれ以上の90日混餌投与試験で、成長の減少、肝臓の機能障害、及び肝臓の脂肪湿潤が観察された。イヌでは、既述のとおり、250及び500 mg/kg用量による90日間以上の試験において、いくつかの血液学的パラメーターに影響がみられた。無作用量は、短期毒性試験に基づいてのみ言及された。ヒトにおいて検討可能な観察結果はなかった。

異常な毒性要因を特異的に上昇させなかったいくつかの特殊試験と共に、短期試験は利用可能であるが、長期試験のデータがないため、会議はヒトの一日摂取許容量(ADI)を推定することができなかった。会議は、前回の結論と一致して、ヒトに対する一日摂取許容量(ADI)の検討に長期試験の評価が必要であると表明した。合成ピレスロイドは今後の大量使用を計画されている筆頭の化学分類の殺虫剤であるという事実から、ビオレスメトリンの場合は特に重要である。ビオレスメトリンの影響は、短期試験において比較的高用量でのみ観察されてきたが、長期試験での有害毒物学的影響の可能性について評価する必要がある。

## 毒性評価 (原文 p.9)

ヒトに対する一日摂取許容量(ADI)は提示されなかった。

## 食品中の残留物とその評価(原文 p.10)

### 使用形態(原文 p.10)

ビオレスメトリンの高い効能及び広域活性スペクトルは、広い分野での使用につながることが期待される。しかしながら、光により急速に分解しやすいこと、及び光に対し非常に優れた安定性を持つ他のいくつかの合成ピレスロイド殺虫剤が利用可能であることから、果物、野菜及び飼料作物の害虫に対してビオレスメトリンの使用への関心はほとんど完全に失われている。

ビオレスメトリンについては、病害虫に対する家庭用及び公衆衛生の広範な使用に加えて、貯蔵製品の害虫、特に有機リン酸系殺虫剤の許容率では制御できない、キクイムシ Rhizopertha domenic の制御のための

使用に大きな興味を持たれている。

1975年の資料(FAO/WHO, 1976b)では、貯蔵製品の害虫に対するピオレスメリンの特性及び有用性について多くの科学論文が精査された。このモノグラフの作成以来、多くの追加試験が完了した。

Desmarchelier (1976)は、コナナガシクイムシ(*Rhyzopertha domenic*a)に対して特に有効であるピレスロイドと、コクヌストモドキ(*Tribolium castaneum*)に対して有効な有機リン酸系殺虫剤の組み合わせが、ピレスロイド単独でコナナガシクイムシを管理するのと、有機リン酸系化合物単独でコクヌストモドキを管理するのと同等の長時間にわたり、両方の種を管理したことを示した。ピオレスメリンは、調べられた多くのピレスロイド化合物の中でも圧倒的に優れた化合物であった。

Bengstonら(1976a)は、穀物保護剤殺虫剤の範囲を比較する大規模な野外試験を報告し、評価された5種類の有機リン酸系殺虫剤がいずれもコナナガシクイムシを十分には管理できず、殺虫剤適用直後には疲弊していた虫を含むすべてのサンプルで、生存及び子孫を残したことを示した。

Bengstonら(1976b)は、商業規模の試験で、いくつかの有機リン酸系穀物保護剤について、ピオレスメリンと組み合わせた場合の顕著な効能を実証した。貯蔵製品害虫の全種の全株に対して完全な保護が得られ、繁殖も数カ月間完全に阻止した。

ほとんどの国及び全大陸において、多くの貯蔵製品害虫の有機リン酸系及び燻蒸剤耐性株が発生したため、異なる性質と作用機序を持つ許容可能な殺虫剤を緊急に手に入れることに注意が向けられている。天然除虫菊粉剤の供給品では発生危機に対応するには不十分である。

オーストラリアの政府当局は、貴重な穀物の貯蔵物を保護し、穀物輸入国の植物検閲の要件の順守を確保するため、コナナガシクイムシ、及び小麦、オート麦及びオオムギの他の害虫の制御に、ピオレスメリンを2 mg/kgの割合で使用することを承認した。同様の措置が多くの諸外国でとられたことが判明している。

### **監視下試験での残留結果 (原文 p.11)**

#### **収穫前処理 (原文 p.11)**

果物又は野菜におけるピオレスメリン残留物の濃度又は運命についての追加情報は得られていない。高レベルの光安定性と共に、広範な害虫に対して優れた効果を持つ他のいくつかのピレスロイド殺虫剤の開発を行っている進捗を考慮すると、ピオレスメリンが収穫前適用のために開発又は利用されることは考えにくいようである。

#### **収穫後処理 (原文 p.11)**

1976年に、一サイロに2,000～8,000トンの小麦が入っている42のサイロがある、オーストラリアの20地点において、大規模な商業規模試験が実施された。小麦は、収穫後直接貯蔵庫に置かれた。穀物の温度は27°～39°Cで、水分含量は9.2%～12%であった。ピリミホスメチル5 mg/kg及びフェントロチオン10 mg/kgの沈着を与えるために、これらを希釈した乳剤を1トンあたり1リットル適用した。ピオレスメリンを名目上1 mg/kg沈着させ

るため、ビオレスメリンの乳剤も同時に加えられた。沈着量は、使用した乳剂量から推定された。9ヶ月間一定の間隔で生物学的検定及び化学分析のためにサンプルが採取された。この期間中、穀物の温度が記録された。図2に、ビオレスメリン沈着の消失率を経時的に図示している(Desmarchelier et al., 1976a)。処理後のどの間隔時点においても観測量にばらつきがあるのは特に重大なことではないが、これは、温度、穀物の水分含有量、及び各々離れた場所において適用されたビオレスメリン量の変動によるものであろう。

これらのデータは、貯蔵穀物内のビオレスメリンの半減期が温度に直接的に左右されることを示した研究室条件下での以前の試験を裏付けるものである。30~35 °Cにおける半減期は8~10週である一方、20°Cでは26週を超える。この安定性は、同様の状況下においてマラチオンで示される安定性より高く、穀物保護剤殺虫剤としてビオレスメリンの有効性を高めている。安定性は標的種に対する効果と同時に表れるものであるため、比較的高い温度で貯蔵されている穀物にまで、2 mg/kg以上の濃度を使用する必要はない。

### 残留物の運命 (原文 p.12)

#### 動物中 (原文 p.12)

ラット及びマウスにおけるビオレスメリンの代謝は上述されている(「生化学的観点」)。

#### 穀物中 (原文 p.12)

1975年の会議で疑問が残った事柄の1つは、異なる種類の原料穀物におけるビオレスメリンの運命であった。オーストラリアで進行中の公的試験での予備段階の結果では、同程度の水分含有量の下、25°Cで保管された異なる型の原料穀物において、ビオレスメリン沈着の安定性(持続性)に大きな違いはみられないことが示されている(Desmarchelier, 1976b)

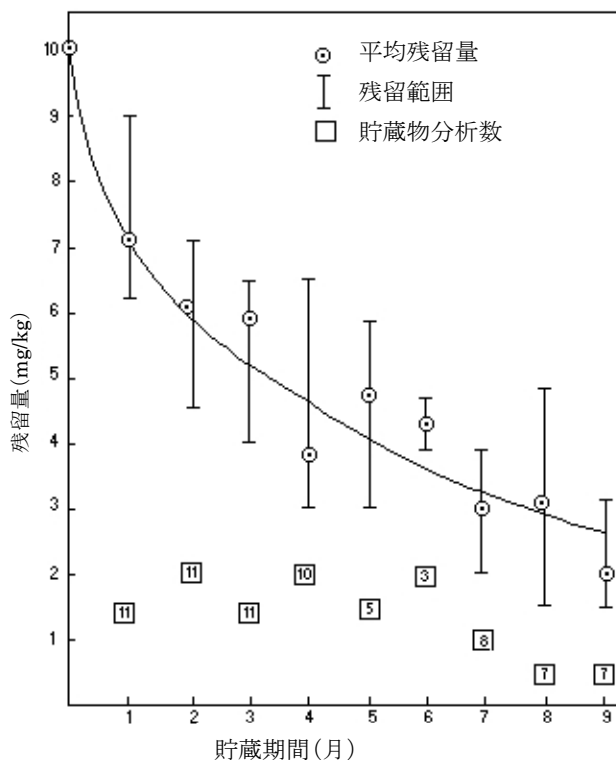


図2. 貯蔵された小麦におけるビオレスメリン沈着物の消失率

20kgの大麦、カラス麦、**粳米(rice in husk)**、玄米、白米及び小麦を、標準化条件の下に、穀物の1kg当たり7 mgのバイオレスメトリンが沈着する比率であるバイオレスメトリン/ピペロニルブトキシド(1:5)の希釈乳剤で処理した。長期間の貯蔵及びその過程の影響を比較可能にし、また、分析の困難さが妨げとならないことを確認するため、適用量は意図的に高くした。穀物は25°Cの恒温室で保管され、3カ月後及び6カ月後に採取された。

表1は、貯蔵3ヶ月後及び6ヶ月後の各種の穀物に含まれるバイオレスメトリン濃度を比較している。

表1. 各種穀物のバイオレスメトリン残留物における25°Cでの貯蔵の影響

穀物	水分含有量%	残留量*, mg/kg	
		貯蔵後	
		3ヶ月	6ヶ月
大麦	13.0	3.5	1.75
オート麦	12	3.5	2.0
粳(rice in husk)	13	1.5	1.5
玄米	12.5	3.5	1.5
精米	12.7	3.5	1.5
小麦	11.0	3.5	2.0

\*当初の適用率=7 mg/kg

### 加工及び調理 (原文 p.13)

1975年の会議は、消費段階での食品中の残留量レベル及び運命に関する追加情報が必要であることを指摘した。大麦、オート麦、米及び小麦での試験がオーストラリアで開始され、今回の会議では予備段階の結果が得られた(Desmarchelier et al., 1976b)。これらの試験で、上述の貯蔵実験の大麦、オート麦、玄米、精米、及び小麦の一部が、3カ月後の加工及び調理用に採取された。大麦は、バイオレスメトリン含有量が3.5 mg/kgから1.5 mg/kgに減少した後、簡易麦芽製造工程にかけられた。オート麦は、粉碎し、その後オート麦が浸る程度の最少量の水で15分間煮沸した。残留濃度は、調理中に3.5 mg/kgから1.5 mg/kgに低下した。玄米と精米は、残留濃度が3.5 mg/kgからそれぞれ2.5及び2.0 mg/kgに消失した後、同様に最少量の水で15分間煮沸した。25分間の調理後、同じ玄米の一部では、バイオレスメトリンが0.5 mg/kgしか含まれていないことがわかった。

粳(rice in husk)は、貯蔵6カ月後、製粉されて最初に粳殻を除去し、次にフスマを除去し、その後精米された。粳殻の除去により、バイオレスメトリン濃度は1.5 mg/kgから0.25 mg/kgに減少した。さらに製粉及び精米を進めると、精米の残留量は0.1 mg/kgまで減少した。

6ヶ月間貯蔵した処理大麦に、標準的な商業麦芽製造加工を行った。発芽の低下は全くなく、麦芽製造加工前の大麦にはバイオレスメトリン1.75 mg/kgが含まれていたが、製造された麦芽では、0.35 mg/kgまで減少していた。表2に、結果をまとめる。

### 残留物分析方法 (原文 p.14)



有効な残留物分析方法は、1975年(FAO/WHO 1976b)に精査された。その後、さらに論文がいくつか発表された。

Simonaitis及びCail(1975)は、トウモロコシ(maize)、コーンミール、小麦粉及び小麦中のレスメトリンの測定に水素炎イオン化検出器を備えたガスクロマトグラフィー法を使用した。レスメトリンの検出可能最少濃度は0.2 mg/kg(レスメトリンの標準溶液で決定された)であり、0.2~3.2 mg/kgの範囲以上で測定された4つの商品での回収率は平均83%に達した。再現性は良いとされている。Desmarchelier(1976a)は、穀物中のピレスロイドの測定に4つの検出システムを採用した。最初は、アンドリュウ(1974)のシステムで、葉中のレスメトリンを推定する時に、検出可能最少濃度が0.06 mg/kgであると最初の論文で主張されている薄層クロマトグラフ法(TLC)である。2番目はHeath(1972)のシステムで、製剤分析に使用されたガスクロマトグラフィー法である。定量限界は見積もられていない。3番目は、McClellan(1964)の分光光度法に基づいたものである。定量限界が0.5 mg/kgとされるのは、商品からのバックグラウンド干渉が比較的大きくなるからである。4番目は、1番目と3番目を組み合わせたものである。0.5~4 mg/kgのピオレスメトリンで強化した小麦、フスマ、ポラード、小麦粉及びパンにおいて、4つすべての方法による回収率は、90~102%であった。4つのいずれのサンプルにおいても4つの方法で同様の結果が得られた。方法1及び4の検出限界は、0.2~2 µgであった。これは、商品の抽出物の精製により、0.02~0.05 µgに改善することができた。調査された4つすべての方法の2つの大きな問題は、例えば塩素化合物の電子捕獲ガスクロマトグラフィー(GLC)とリン化合物の炎光光度検出を比較すると、それぞれ前者は比較的非感受性であり、後者は選択性が欠如していることであると、著者は指摘している。

表2. 25°Cでの貯蔵後、処理された各種穀物中のピオレスメトリンの運命

穀物	貯蔵期間(月)	貯蔵後の残留量 (mg/kg)*	加工	加工後の残留量(mg/kg)*
大麦	3	3.5	基本麦芽製造 (primitive malting)	1.5
大麦	6	1.75	商業的麦芽製造 (comercial malting)	0.35
オーツ麦	3	3.5	15分間煮沸	1.5
粳	6	1.5	粳すり(husked)	0.25
			精米(milled/polished)	0.1
玄米	3	3.5	15分間煮沸	2.5
			25分間煮沸	0.5
精米	3	3.5	15分間煮沸	2.0
小麦	3	3.5	フスマ	5.5
			ショート	3.5
			小麦粉	2.5
			精白パン	<0.1
			全麦パン	1.0

\* 当初の適用率= 7.0 mg/kg

Gunew(1976)により、高速液体クロマトグラフィーによる小麦中のピオレスメトリン残留物の測定法が開発された。これは非常に特異的であり、定量限界は0.02 mg/kgであるとしている。

ビオレスメトリンは、小麦サンプルより、25%アセトンを用い、ヘキサン中で24時間断続的振盪によって抽出される。未精製抽出液を、アルミナカラムで洗浄し、溶出液を濃縮後、内部標準としてO-クロロアニリンを添加して一定分量に容量を調整し、プレカラムを設置した微粒子シリカゲルカラムに注入する。225 nmに設定された可変波長分光光度計を検出器として使用する。小麦の中のビオレスメトリンの濃度を測定するためには、ピーク高さの比を使用する。

### 会議に報告された国内許容値（原文 p.13）

会議は、以下の国内許容量の設定を承認した。

#### オーストラリア

原料穀物	5 mg/kg
穀物からの製粉製品	5 mg/kg
パンを含む調理穀物製品	0.05* mg/kg

#### フランス

原料穀物	4 mg/kg
------	---------

\*定量限界値又はおよその定量限界値

### 評価（原文 p.16）

1975年の合同会議によるビオレスメトリンの評価の後、必要性が指摘された多くの追加情報項目が入手可能となった。

ビオレスメトリンは、果実・野菜作物への使用、あるいは家畜への直接的な適用用途での開発は行われなからいであろう。しかし、あらゆる種類の貯蔵穀物に対し、穀物保護剤殺虫剤としての重要かつ主要な用途がある。いくつかの種類の原料穀物及び加工穀物中のビオレスメトリンの残留濃度及び運命に関する広範な情報が評価され、前回(1975)の文書に発表されている。新しい情報により前回の情報が確認され、追加された。

原料穀物中のビオレスメトリン残留分析の新しい方法が公開された。これらは、規制目的(の方法)としては評価(採用)されていない。

会議により評価(採用)された追加情報は、前回記録された指針水準を裏付け、1975年に、食品中の残留物評価に望ましいとされた情報について会議の要求を満たした。追加の指針水準は記録されていない。

### 追加試験又は追加情報（原文 p.13）

#### 必須事項(一日摂取許容量が推計されうる前に)

1. 長期試験。

ビオレスメトリンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1976）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	ラット雄	記載なし	LD <sub>50</sub> = 8,800 mg/kg
急性毒性(経口)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> >8,000 mg/kg
急性毒性(経口)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> = 7,071 mg/kg
急性毒性(静脈内)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> = 340 mg/kg
急性毒性(静脈内)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> = 106~133 mg/kg
急性毒性(腹腔内)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> >8,000 mg/kg
急性毒性(吸入 24時間暴露)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> >872 mg/kg
急性毒性(経皮)	ラット雌	記載なし	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg
急性毒性(経口)	マウス雌	記載なし	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg
急性毒性(経口)	マウス雄	記載なし	LD <sub>50</sub> = 3,100 mg/kg
急性毒性(腹腔内)	マウス雌	記載なし	LD <sub>50</sub> = 5,359 mg/kg
急性毒性(腹腔内)	マウス雄	記載なし	LD <sub>50</sub> >1,500 mg/kg
急性毒性(経口)	鶏	記載なし	LD <sub>50</sub> >10,000 mg/kg
3週間亜急性経口 毒性	ラット	1,000、 2,000mg/kg 体重 /日(週に6日)	死亡なし、2,000 mg/kg で体重がわずかに減少、アルブミン、血中尿素窒素増加、SGOT 低下、1,000 mg/kg で肝臓わずかに膨大、1,000 mg/kg で胸腺重量減少、2,000 mg/kg でのみ前立腺縮小
91日間亜急性経 口毒性	ラット	400、1,200、 8,000ppm (8,000 ppm は、30日間 4,000 ppm 与えそ の後 8,000 ppm に上げた)	8,000 ppm:成長減少、肝機能障害を示す血液化学パラメーターの変化(血清アルカリフォスファターゼ(SAP)、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)及び尿中窒素が90日で増加、グルコース含有量減少) 1,200 ppm:赤血球数の低下 4,000 ppm:肝臓重量の増加 1,200、4,000/8,000 ppm:脾臓、心臓、脳、胸腺、前立腺、卵巣及び子宮重量の減少 肝臓の脂肪湿潤 無作用レベル:400 ppm(雄 32.8 mg/kg 体重、雌 36.1 mg/kg 体重の平均日常摂取に相当)

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
3週間亜急性経口毒性	イヌ(雄雌2匹ずつ)	最初7日間:500 mg/kg 体重 続く14日間: 1,000 mg/kg 体重	影響なし
3週間亜急性経口毒性	イヌ(雄雌2匹ずつ)	上記試験の継続 2週間:対照飼料 その後7日間: 2,000 mg/kg 体重	影響なし
90日間亜急性経口毒性	イヌ(雄雌3匹ずつ)	25、80、250 mg/kg (250 mg/kg では7週で500 mg/kg に上げた)	高用量群:赤血球(RBC)数、ヘモグロビン含有量、血中血球容積の減少、血中尿素窒素(BUN)は、12週後の高用量投与でのみわずかな増加 無作用レベル:80 mg/kg (飼料中平均1,600 ppm に相当)
発がん性試験		該当する試験なし	
慢性毒性/発がん性		該当する試験なし	
世代繁殖		該当する試験なし	
催奇形性	妊娠ウサギ	10、20、40、80 mg/kg 体重/日	母動物への明確な影響はなし 80 mg/kg で死亡胎児の増加、すべての用量で奇形胎児が観察された(まっすぐな尾、交差した後肢、胸骨端における、6番目及び7番目の肋骨の片側癒合)しかしその総数は統計的評価には不十分 全体的な胎児喪失
変異原性: 復帰突然変異		該当する試験なし	
変異原性: 小核試験		該当する試験なし	
その他 刺激性及び感作試験	成熟モルモット	4日間:5%(W/V) 製剤0.1 mL 7日目:5%(W/V) 製剤0.2 mL 耳に塗布	紅斑の痕跡のみ 刺激性、感作性の可能性は低い
その他 刺激性試験	ウサギ	工業用0.1 mL 目に滴下	刺激なし 角膜損傷なし 眼障害の兆候なし
			ADIについて記載なし

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
BFA	5-benzyl-3-furylmethanol	5-ベンジル-3-フリルメタノール
BFCA	5-benzyl-3-furoic acid	5-ベンジル-3-フロン酸
DNCB	2,4-dinitrochloro-benzene	2,4-ジニトロクロロベンゼン
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
SGOT	Serum glutamic-oxaloacetic tranaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SAP	Serum alkaline phosphatase	血清アルカリホスファターゼ
RBC	Red blood cell	赤血球



## バイオレスメトリン 評価書和訳と情報整理

JMPR 1991

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v91pr04.htm>  
820. Bioresmethrin (Pesticide residues in food: 1991 evaluations Part II Toxicology)





## ビオレスメトリン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1991) 目次

説明 (原文 p.1).....	58
一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1).....	58
生物学的データ (原文 p.1).....	58
生化学的観点 (原文 p.1).....	58
吸収、分布、及び排泄 (原文 p.1).....	58
生体内変化 (原文 p.2).....	59
毒性試験 (原文 p.4).....	61
急性毒性 (原文 p.4).....	61
代謝物の急性毒性 (原文 p.5).....	61
短期試験 (原文 p.6).....	62
ラット (原文 p.6).....	62
イヌ (原文 p.7).....	63
長期/発がん性試験 (原文 p.8).....	63
マウス (原文 p.8).....	63
ラット (原文 p.8).....	64
繁殖試験 (原文 p.9).....	64
発生毒性の特殊試験 (原文 p.11).....	66
ラット (原文 p.11).....	66
ウサギ (原文 p.12).....	66
遺伝毒性に関する特殊試験 (原文 p.12).....	67
コメント (原文 p.14).....	68
毒性学的評価 (原文 p.15).....	69
ビオレスメトリンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1991).....	70
略称.....	74

## 原文 目次

原文ページ

説明	1
一日摂取許容量についての評価	1
生物学的データ	1
生化学的観点	1
吸収、分布、及び排泄	1
生体内変化	2
毒性試験	4
急性毒性	4
代謝物の急性毒性	4
短期試験	5
ラット	5
イヌ	6
長期/発がん性試験	6
マウス	6
ラット	7
繁殖試験	7
発生毒性の特殊試験	9
ラット	9
ウサギ	9
遺伝毒性に関する特殊試験	10
皮膚及び眼の刺激性及び感作に関する特殊試験	10
コメント	11
毒性学的評価	12
EXPLANATION	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	1
BIOLOGICAL DATA	1
Biochemical aspects	1
Absorption, distribution, and excretion	1
Biotransformation	2
Toxicological studies	4
Acute toxicity	4
Acute toxicity of metabolites	4
Short-term studies	5
Rats	5
Dogs	6
Long-term/carcinogenicity studies	6
Mice	6

Rats .....	7
Reproduction study .....	7
Special study on developmental toxicity .....	9
Rats .....	9
Rabbits .....	9
Special studies on genotoxicity .....	10
Special studies on skin and eye irritation and sensitization .....	10
COMMENTS .....	11
TOXICOLOGICAL EVALUATION .....	12

ビオレスメトリン

原案は、Dr. W. Phang, ( US米国環境保護庁, ワシントン, D.C.,米国 )により作成された。

## 説明 (原文 p.1)

ビオレスメトリンは、4つの異性体(35% d-トランス異性体、35% l-トランス異性体、15% d-シス異性体、及び 15% l-シス異性体)から構成されるレスメトリンのd -トランス異性体である。合同会議は1976年に得られた毒性学的情報を評価し、一日摂取許容量(ADI)を推計する前に、ビオレスメトリンの長期試験が必要であると結論を出した(付属書I, 26)。最近、ラットにおける長期混餌/発がん性複合試験、ラットにおける2世代繁殖試験、ラット催奇形性試験、ラット代謝試験、ウサギ催奇形性試験、及びいくつかの急性毒性試験が実施された。さらに、ビオレスメトリンを少なくとも30%含むレスメトリンでの、マウス発がん性試験及びイヌの108日間混餌試験も実施された。評価されたこれらの試験についてまとめられた。この化合物の毒性分析結果の評価を促進するため、1977年FAOモノグラフのビオレスメトリンのセクション全体をこのモノグラフ付録に転載する。

## 一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)

## 生物学的データ (原文 p.1)

## 生化学的観点 (原文 p.1)

## 吸収、分布、及び排泄 (原文 p.1)

ビオレスメトリンの吸収、分布及び排泄は、1976年合同会議(付属書I, 27)で検討された。最近、 $[^{14}\text{C}\text{-アシッド}]\text{-d-トランス-レスメスリン}$ のラット代謝試験の結果が入手された。既刊の情報と共にその結果をまとめる。

ビオレスメトリンは経口投与後消化管から急速に吸収され、3時間以内に体中に広く分布する。ラットに経口又は静脈内投与後、 $^3\text{H}$ -ビオレスメトリンの分布をラジオオートグラフ法で観察した。経口投与後24時間で、ほとんどの組織の残留放射能は大幅に減少したが、脂肪組織、腸間膜皮膚、精巣、精巣上体(epididimus)、涙腺及び結合組織では高い状態であった。胆汁を採取するためにカニューレを外科的に挿入されたラットでは、胆管への $^3\text{H}$ 活性の排泄が実証された。静脈内注射投与(iv<sub>3</sub> treatment)の直後、 $^3\text{H}$ は胆汁中に検出され(24時間後50%、72時間後60%)、多くの放射能が糞便中から回収されたことから、重要な腸管循環が示唆された(Farebrother, 1973、付属書I, 27より引用)。

ラットへの経口投与( $^{14}\text{C}$ -カルボキシ標識、0.87 mg/kg)では、ビオレスメトリンは、6日後糞便中32%、尿中41%の割合で、体内からゆっくりと、73%のみ排泄された。6日後、最も高い残留物は脂肪で認められた。様々な組織で認められた残留濃度の順は、脂肪>血液> 肺>腎臓>肝臓>心臓>筋肉>脾臓>> 脳であった。2週間後でも排泄は完了しなかった(Ueda, et al., 1975b)。ビオレスメトリンのいくつかの代謝物の定性的同定が実施された。代謝されていないビオレスメトリンは尿中にも糞便中にもみられなかった。最もゆっくり排泄された代謝物は、アルコール標識ビオレスメトリンから生じたものであるが、一方、酸部分から生じた代謝物は速やかに排泄される。

最近の代謝試験では、ラット(一群雄雌各5匹)に、[14C-酸]-d-トランス-レスメスリンを、高用量(200 mg/kg)、低用量(1 mg/kg)又は反復(1 mg/kg)のいずれかを投与した。投与から12時間後、全試験動物において、糞便中よりも尿中に多く放射能が排泄された;しかし、1日目又はその後は、尿中より糞便中にわずかに多く放射能が排泄された。投与から2日目、基本的に全ての放射能が体から排泄された。いずれの組織からも有意な放射能は検出されなかった(Ruzo, 1991)。

## 生体内変化 (原文 p.2)

実験動物におけるビオレスメトリンの生体内変化のデータの大部分が、1975年及び1976年合同会議(付属書 I, 25, 27)によって評価された。1977年の国際連合食糧農業機関(FAO)モノグラフに記載された情報の大部分を以下に転載する。

図1に示すように、ビオレスメトリンの生物変換は複雑な現象であり、分子内の様々な位置で同時に起こる複数の反応を伴っている。代謝の最初の過程はエステル結合の開裂反応であり、それは肝ミクロソームに局在しているエステラーゼによって触媒されることが明らかになった。トランス異性化(Transisomerization)がビオレスメトリンで報告されているが、それは明らかに代謝物の異性化に限定されていた。しかも、この過程はビオレスメトリンが低レベルで投与された時のみみられた。トランス異性化は、腹腔内注射によるより高用量の投与ではみられなかった(低用量= 1 mg/kg;高用量= 3 gm/rat\* を一日2回、3日間にわたり投与)。ラットでのビオレスメトリンの酸及びアルコール両部分の代謝経路案を図1(tE-CAA cE-CDA)に示したが、ここでみられるように、トランス異性化は、分子の酸部分でのみ起こった。

\*単位が低用量と異なるが、原文のままとした。

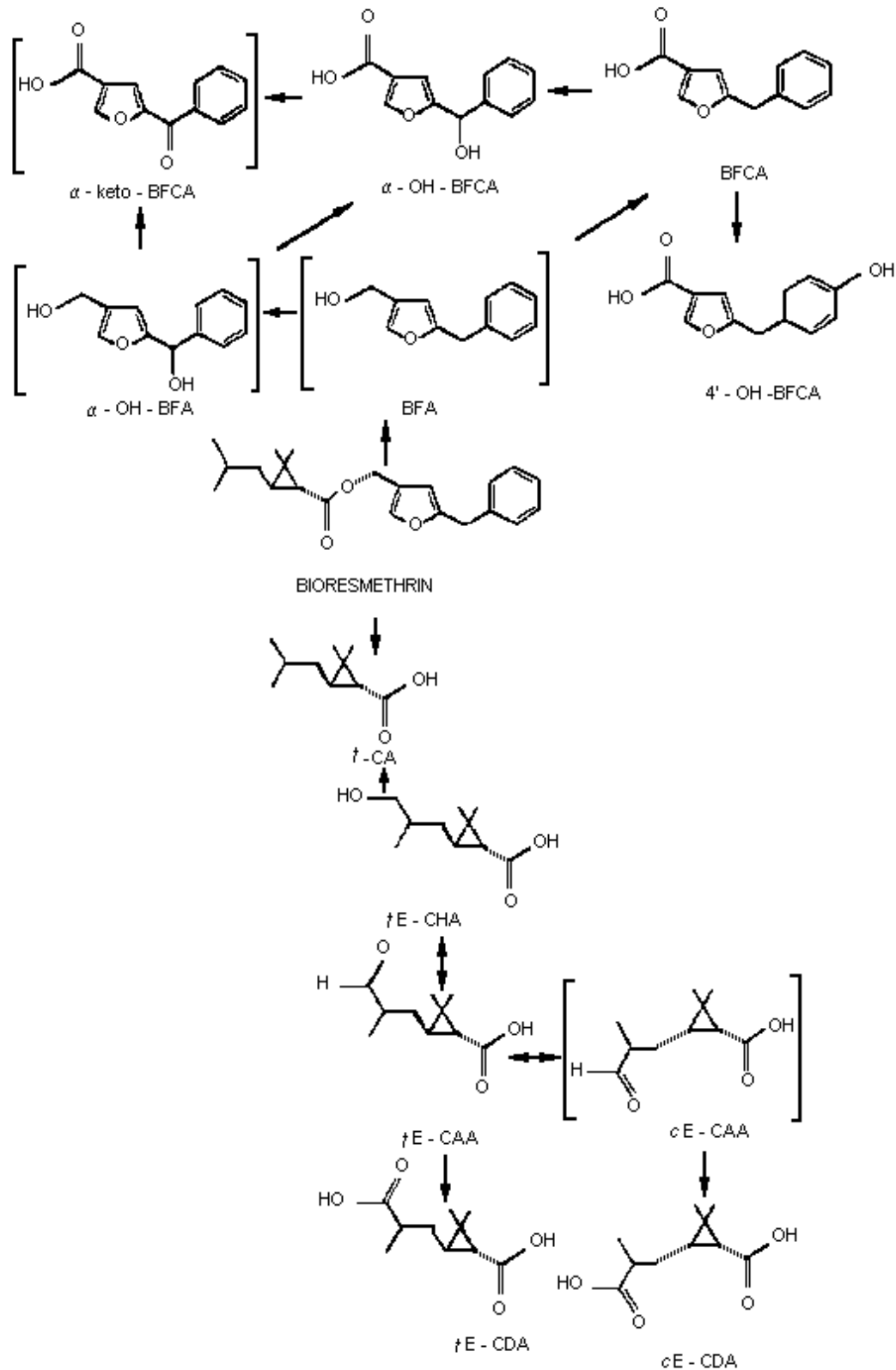
ラット及びマウスの肝臓標本での *in vitro* 実験において、マウス肝エステラーゼが、対応するシス異性体((d)-又は(1)-シスレスメトリン)と比べて、速やかにビオレスメトリン((d)-トランス-レスメトリン異性体)を加水分解するが、一方ミクロソーム酵素は、シス-異性体よりさらに遅く(d)-トランス異性体、ビオレスメトリンを酸化することが示唆された(Ueda et al., 1975a)。ビオレスメトリンは、ラットに投与された場合、初期のエステル開裂及び酸とアルコール両代謝物の共役の有無にかかわらず、次に起こる酸化を含む複雑な一連の反応を受ける。

ビオレスメトリンはエステル開裂により分解され、アルコール部分が酸化されて5-ベンジル-3-フリルメタノール(BFA)、5-ベンジル-3-フロノ酸(furoic acid) (BFCA)、4'-ヒドロキシBFCA及びアルファ-ヒドロキシBFCA(アルファ-OH-BFCA)となる。(図1) クリサントメート(酸)部分は、酸化されて、トランス-クリサンテム酸(t-CA)から2,2-ジメチル3-(2'ヒドロキシ-メチル-1'-プロペニル)シクロプロパン-カルボン酸(tE-CHA)となる(イソブテニル側鎖トランス(E)のメチルグループで酸化的代謝が起こりシクロプロパンになる)。これはホルミル誘導體(CAA)を通して、さらに酸化されジカルボン酸異性体(tE-CDA及びcE-CDA)となる。これは、提案されたアルデヒド(cE-CAA)中間体を通して異性化が起こりうるCAA酸化段階であり、シスジカルボン酸となる(Ueda et al., 1975b)。静脈内投与後に毒性兆候が遅延することが明確であったため、ビオレスメトリンは、*in vivo*で有毒代謝物に変換される可能性があるという、Verschoyle and Barnes(1972)の考えを、この代謝配列(metabolic sequence)により説明することができる。

ビオレスメトリンより毒性の強い、(d)-トランス-CA、BFA及びBFCAが代謝物として存在することにより、それらの見解と結論は説明されるであろう。

最近のビオレスメトリン代謝試験において、ビオレスメトリンは加水分解、酸化及び共役過程の組み合わせによって代謝されることが示された。代謝物測定結果は、Uedaらの1975年の論文の結果と一致した(Ruzo, 1991)。

図1 ビオレスメトリンのラットにおける代謝経路(Ueda, et al., 1975a,b)



## 毒性試験（原文 p.4）

### 急性毒性（原文 p.4）

ビオレスメトリンの急性毒性の情報の多くは、1976年合同会議によって評価され、モノグラフ(付属書I, 27)に発表された。新しいデータがいくつか得られ、表1に公開情報と共にまとめた。

経口投与2時間又はそれ以上の時間に投与された動物は、攻撃性と震顫(tremor)の兆候がみられた。中毒の最終的な段階では、3～24時間の間に、発作的な痙攣(convulsive twitching)、衰弱(prostration)、昏睡(coma)及び死亡がみられた(付属書I, 27)。最近の臨床兆候では、投与から30分で、緊張低下(hypotonicity)、わずかに弓型にまがる背中(slightly arched back)及び立毛(piloerection)も認められた(Audegond, 1989a, b)。

表1. ビオレスメトリンの急性毒性

種	性別	投与経路	LC <sub>50</sub> (mg/kg体重)	LC <sub>50</sub> (mg/L)	参考文献
ラット	雄/雌	経口	≥ 5,000		Audegond, 1989a
	雄	経口	8,800		Glomoto and Chevalier, 1969
	雌	経口	>8,000		Verschoyle & Barnes, 1972
	雌	経口	7,071		Wallwork et al., 1970
	雌	静脈内	340		Verschoyle & Barnes, 1972
	雌	静脈内	106-133		Chesher & Mlone, 1971a
	雌	腹腔内	>8,000		Wallwork & Mlone, 1971
	雄/雌	吸入(4時間)		>5.3	Hardy et al., 1989
	雌	吸入(24時間)		>872	Wallwork & Mlone, 1972
	雌	経皮	>10,000		Wallwork et al., 1970
ウサギ	雌	経皮	>2,000		Audegond, 1989b
マウス	雌	経口	>10,000		Wallwork et al., 1970
	雄	経口	3,100		Ueda et al., 1975b
	雄	腹腔内	>1,500		Ueda et al., 1975b
鶏		経口	>10,000		Wallwork et al., 1970
			>10,000		Chesher & Mlone, 1970a

### 代謝物の急性毒性（原文 p.5）

ビオレスメトリンの代謝物の急性毒性データは、1976年合同会議において評価され、モノグラフ(国際連合食糧農業機関(FAO), 1977)に発表された。これらの代謝物の急性毒性に関する新しいデータはない;従って、表2に、以前発表されたデータをすべて転載する。

表 2. ビオレスメトリンの代謝物の急性毒性(付属書 1、27 より引用、動物種は原本に記載されていない)

代謝物	LD <sub>50</sub> (mg/kg/体重) <sup>a</sup>	
	腹腔内	経口
1) (+)-トランス-レスメトリン(ビオレスメトリン)(5-ベンジル-3-フリルメチル(+)-トランス-クリサントメート)	>1,500	3,100
2) (+)-トランス-CA(t-CA) (+)-トランス-クリサンテム酸	98	280
3) (+)-トランス-CDA(tE-CDA) (+)-トランス-クリサンテマムジカルボン酸	408	
4) BFA 5-ベンジル-3-フリルメタノール	75	310
5) BFCA 5-ベンジル-3-フロロン酸	46	

### 短期試験(原文 p.6)

短期試験についての新しいデータはない;しかし、1976年合同会議は、ラット及びイヌでのいくつかの短期試験を評価した。これらの試験はモノグラフ(付属書I、27)で発表されており、以下に転載する。

### ラット(原文 p.6)

ラット(一群雄10匹)に、ビオレスメトリン0、1,000、及び2,000 mg/kg体重を、週に6日、3週間強制経口投与する短期試験が実施された。ビオレスメトリンに起因する死亡は全くみられなかった。2,000 mg/kg用量で体重がわずかに減少した。血液学では、ヘモグロビン含有量及びヘマクリット値におけるわずかな減少が記録されているが、正常であった。アルブミン及び血中尿素窒素(BUN)は増加したが、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)活性は低下した。3週間の終了時、主要組織の肉眼的検査では、肝臓にわずかな影響がみられ(大きさの増加)、胸腺重量が減少し(両組織ともに1,000 mg/kgで影響)、前立腺が縮小した(高用量群のみ)。組織学的検査では、構造的変化を伴わない胸腺退縮のみがみられ、肝臓における影響は記録されなかった(Glomot, 日付なし、付属書I、27より引用)。

ラット(一雄雌各18匹)に、ビオレスメトリン0、400、1,200及び8,000 ppmを91日間混餌投与した(後者の投与群には、30日間は4,000ppmを与え、その後投与量を増加した)。この試験で死亡はみられなかった。摂餌量は正常であり、ビオレスメトリンによる食物変換は影響を受けなかった。最高用量群においては、成長が減少し、肝機能障害を示す血液化学パラメーターの変化(血清アルカリフォスファターゼ(SAP\*)、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)及び尿中窒素が90日で増加し、グルコース含有量が減少した)を伴っていた。1,200 ppm投与群において赤血球数の低下がみられたが、ヘモグロビン含有量又は、血中血球容積に一貫性のある類似の変化はみられなかった。尿検査は正常であった。組織や器官の肉眼的及び顕微鏡的検査で



は、4,000 ppm投与群において肝臓重量の増加がみられ、いくつかの他の臓器では減少がみられた(脾臓、心臓、脳、胸腺、前立腺、卵巣及び子宮)。1,200及び4,000/8,000 ppm投与群において、肝臓の脂肪湿潤が顕微鏡検査でみられた。この試験における、無作用量は400 ppmで、雄32.8 mg/kg体重、雌36.1 mg/kg体重の平均日常摂取に相当する(Wallwork et al., 1971、付属書I、27より引用)。

\*原文ではASPとなっているが、1977年のモノグラフではSAPとなっており、SAPとした。

## イヌ (原文 p.7)

イヌ(一群雄雌各2匹)に、ビオレスメトリンを7日間は0及び500 mg/kg体重で、その後さらに14日間は1,000 mg/kgに用量を増加して、毎日混餌投与した。この試験で、死亡、行動、体重変化、血液学、血液化学又は尿検査の各パラメーターに関する変化、又は心電計における変化は記録されなかった。1,000 mg/kgの経口用量での3週間短期投与は、計測されたパラメーターに影響を及ぼさなかった(Malone and Chesher, 1970、付属書I、27より引用)。

上記試験の継続として、イヌに2週間対照飼料を与えた後、ビオレスメトリン2,000 mg/kg体重用量で7日間を混餌投与した。この場合も、上記に記録されたパラメーターに顕著な影響はみられなかった(Chesher and Malone, 1970b、付属書I、27より引用)。

イヌ(一群雄雌各3匹)に、ビオレスメトリン(ゼラチンカプセル)を0、25、80、及び250 mg/kg用量で、毎日90日間混餌投与した(高用量群では、7週で500 mg/kgに増加した)。死亡は全くみられなかった。成長、摂餌量及び算出された食物利用パラメーターは正常であった。臨床生化学、眼科学及び尿検査の各検査項目は、検査したすべての間隔(30、60及び90日)において正常であった。高用量群では赤血球(RBC)数、ヘモグロビン含有量及び血中血球容積の減少がみられた。血中尿素窒素(BUN)は、12週後の高用量群でのみわずかな増加がみられた。組織及び臓器の肉眼的又は顕微鏡検査では悪影響は全く認められなかった(骨髄を含めて)。NOAEL(無毒性量)は80 mg/kgである(飼料中平均1,600 ppmに相当する)(Noel et al., 1971、付属書I、27より引用)。

## 長期/発がん性試験 (原文 p.8)

### マウス (原文 p.8)

チャールズリバー CD-1マウス(一群雄雌各75匹)群に、レスメトリン0、250、500又は1,000\*を85週間混餌投与した。1,000 ppm投与群の雌の生存率は、63週から試験終了時まで対照群のマウスより著しく低かった(32%) ( $p < 0.05$ )。1,000 ppm投与群の雄の生存率の低下は81週に最初に確認された(試験終了時31%)。

\*原文に単位が記載されていなかったがそのまま訳した。

1,000 ppm投与群のマウスの最終体重は、対照群の体重より著しく低かった( $p < 0.05$ )。摂餌量データは多少低下を示したが、これは化合物に起因しなかった。投与群の血液学的パラメータは、対照群と比べ有意な変化は示さなかった。副腎の絶対重量及び相対重量について、500 ppm投与群(それぞれ20%及び30%)、及び1,000 ppm投与群の雄(それぞれ31%及び50%)において、有意な増加がみられた。1,000 ppm投与群の雄に、肝臓及び腎臓の相対重量と脳重量の増加があったが、これらの増加は主に最終体重の減少によるものであった。対照群に比べ高用量群の様々な組織において、アミロイド症の発生増加がみられた;しかし、対照群の雄

雌にも高い頻度でアミロイド症があったため、この増加は化合物関連ではないと考えられた。どの投与群においても腫瘍の発生率の増加は認められなかった。NOAEL(無毒性量)は、250 ppm(38 mg/kg体重/日又は11 mg/kg体重/日に相当)であった。

## ラット (原文 p.8)

Sprague-Dawleyラット(一雄雌各50匹)に、ビオレスメトリン(工業用グレード)0、50、250又は1,250 ppmを混餌投与した。これらの混餌濃度は、雄ラットで3.0、14.9及び76.2 mg/kg/日、雌ラットで4.0、19.8及び101.3 mg/kg/日に相当する。各用量群で2つのサテライト群を対照群とした。サテライト群1は、一群ラット雄雌各10匹で成り、試験52週でと殺した;サテライト群2は、一群ラット雄雌各20匹で成り、試験薬品を104週間投与された。一群雄雌各50匹から成る追加の対照群を試験に加えた。

ビオレスメトリンは、臨床症状、死亡率、体重、摂餌量、摂餌効率、血液学的パラメータ又は尿検査の各検査項目に影響を及ぼさなかった。しかし、各試験終了時、1,250 ppm投与群の雄に、統計的に有意に化合物に起因したコレステロール値の低下及びアルカリフォスファターゼ値の増加がみられた。250 ppm投与群の雄においてもアルカリフォスファターゼ値の上昇がみられたが、この増加は常に統計的に有意を示すわけではなかった。52週及び104週のと殺の間で、1,250 ppm投与群の雄雌における肝絶対重量のわずかな増加がみられた。

肉眼的病理学検査では、52週と殺において、1,250 ppm投与群の雄雌両方(対照群、0/10 ; 1,250 ppm雄、5/10 ; 1,250 ppm雌、2/10)の肝臓の蒼白化発生頻度の上昇が示された。

組織病理学データでは、52週のと殺において、250 ppm投与群の雌(対照群、0/10;250 ppm、2/10)、1,250 ppm投与群の雄(3/10)及び雌(3/10)の門脈周囲肝細胞膨大発生の上昇が示された。104週のと殺においても、対照群(0/70)に比べ、250 ppm投与群の雌(5/70)、1,250 ppm投与群の雄(37/70)及び雌(30/70)の門脈周囲肝細胞膨大発生の増加がみられた。門脈周囲肝細胞膨大がみられたほとんどの動物において、104週で空胞化肝細胞の兆候もみられた。1,250 ppmまでの投与量のビオレスメトリンを投与された動物のいずれの部位にも新生組織形成発生の増加は認められなかった。病理組織学的所見を基にして、NOAEL(無毒性量)は、50 ppm(雄3.0 mg/kg/日及び雌4.0mg/kg/日に相当)であった(Vallet, 1990)。

## 繁殖試験 (原文 p.9)

Sprague-Dawleyラット(一群雄雌各25匹)に、ビオレスメトリン(93.5%純度)0、0、80、250、750及び2,250 ppmを混餌投与した。試験は、3段階の用量、250、750、及び2,250 ppmで開始したが、2,250 ppm投与群では児動物の出生は3匹のみであった。従って、F<sub>1</sub>児動物の誕生後、同時対照群の他に80 ppm投与群を加えた。F<sub>0</sub>世代については、雌は交配の8週前に投与を開始し、妊娠、授乳期まで続けられた。F<sub>1</sub>親動物については、離乳時に雄雌1匹ずつ児動物を選び、およそ14週間投与しその後交配させた。投与群には試験期間中継続してビオレスメトリンを投与した。各雄は、同投与群の雌が妊娠するまで、又は3週間経過するまで交配させた。F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代では、最初の同腹児しか生まれなかった。分娩後4日で、各同腹児は可能な限り雄4匹雌4匹に統一された。

F<sub>0</sub>親動物については、2,250 ppm投与群の妊娠した雌のうち、17/20例に自発活動の減少及び分娩直前と直後に立毛の臨床症状がみられた。22～64日目に250 ppm投与群の雄において体重のわずかな減少がみられた。2,250 ppm投与群の雄において、投与2週目から予定したと殺時まで著しい体重の減少がみられた。750 ppm投与群の雌において、交配前期間、妊娠期間中の14及び21日目そして授乳期間中の1及び4日目に、体重減少がみられた。2,250 ppm投与群の雌では、交配前期間及び妊娠期間中に体重が減少した。摂餌量は、750及び2,250 ppm投与群の雌で授乳期間中に低下した。投与群と対照群との間に、交配頻度、受胎頻度又は妊娠期間の長さには有意な差はみられなかった。肉眼検査では、750 ppm投与群の雌のうち2/25例で、小葉像明瞭 (accentuated lobular pattern) の特性を示す肝臓変化の発生頻度増加がみられた。2,250 ppm投与群の雌のうち11/25例で、小葉像の際立ち (marked lobular pattern) を示し、7/25例で、正常肝臓より青白色を示した。顕微鏡検査では、肝変化は脂肪変性を伴っていた。

F<sub>1</sub>同腹児パラメーターについては、対照群に比べ、750及び2,250 ppm投与群の出生指数に著しい減少 ( $p < 0.01$ ) がみられた (対照、91%; 750 ppm、81%; 2,250 ppm、1%)。2,250 ppm投与群では、出生時の生存児動物は3匹のみであった。分娩後4日目の生存率指数も、750 ppm投与群では減少し (対照、95%; 750 ppm、55%)、2,250 ppm投与群では生存動物はみられなかった。750 ppm投与群の児動物体重の平均は、分娩後1、4、及び7日目に著しく減少した ( $p < 0.01$ )。すべての投与児動物において、身体的パラメーター及び行動発達パラメーターに、被験物質による影響は全くみられなかった; 試験したパラメーターは、展開耳介 (pinna unfolding)、発毛 (hair growth)、切歯萌出 (incisor eruption)、開眼 (eye opening)、耳管開口部 (auricular duct opening)、表面正向反射 (surface righting reflex)、断崖回避 (cliff avoidance)、及び空中立ち直り反応 (air righting reflexes) であった。肉眼的病理学所見で、分娩後1～21日に死亡した250 ppm (2/16)、750 ppm (13/109) 及び2250 ppm (3/167) 各投与群の児動物において、変色肝臓の発生が増加したことが明らかになり、750 ppm投与群では、分娩後21日目にF<sub>1</sub>親動物として選抜されなかった児動物でも、同様の所見が報告された。

F<sub>1</sub>親動物については、化合物関連の臨床症状は雄雌いずれにも全く認められなかった。750 ppm投与群の雄において、投与期間中の体重減少があり、1日目から113日目の間の体重減少は統計的に有意であった。体重減少は、750 ppm投与群の雌の交配前、妊娠中及び授乳期にもみられた。摂餌量については、全投与群の雄に一貫した減少はみられなかった。投与群の雌の摂餌量については、750 ppm投与群の雌の妊娠期間14～21日にわずかな減少がみられ、授乳期中には、著しい低下も報告された。F<sub>0</sub> 親動物のように、交配率、受胎率及び妊娠期間の長さに関して化合物の影響は認められなかった。肉眼的病理学検査では、250 ppm投与群の雌のうち1/23例で、肝脂肪変性に関連する蒼白肝臓が示された。750 ppm投与群では、雄のうち1/16例で、また雌のうち3/15例でも肝脂肪変性に関連する蒼白肝臓が認められた。

F<sub>2</sub>同腹児パラメータについては、750 ppm投与群において、出生率 (対照、96%; 750 ppm、58%)、誕生時の生存率 (対照、94%; 750 ppm、33%)、及び離乳時の生存率 (対照、76%; 750 ppm、48%) が減少していた。750 ppm投与群の児動物の平均体重は、授乳期間中対照群に比べて低く、分娩後1日目のみで統計的に有意な減少 ( $p < 0.01$ ) が認められた。ビオレスメトリンは、児動物の身体的発達及び行動の発達には影響しなかった。肉眼的病理検査及び組織病理学的検査のいずれも児動物の異常は全く示されなかった。

250 ppm投与群では、F<sub>1</sub>親動物の雌 (1/23) 及びF<sub>1</sub>児動物 (2/16) に肝脂肪変性に関連する蒼白又は退色肝臓の発生頻度の増加が認められた。従って、本試験での無毒性量 (NOAEL) は、80 ppm (4 mg/kg/日に相当) (Savary, 1987) である。

## 発生毒性の特殊試験（原文 p.11）

### ラット（原文 p.11）

妊娠したSD系ラット（一群40匹）に、工業用グレードのビオレスメトリン（93.5%純度）0、50、100及び200 mg/kg/日を妊娠6～15日目に強制経口投与した。妊娠20日目に、25匹の雌群をと殺し、胎児は帝王切開によって取り出した。残りの15匹の雌群は、通常出産させ、離乳期まで授乳させた。

母動物の臨床症状、死亡率及び中絶数は投与群と対照群とで同程度であった。200 mg/kg投与群の帝王切開した母動物において、体重増加のわずかな低下及び統計的に有意な低下がみられた。黄体数、着床数、吸収数及び生存胎児数の平均は投与群と対照群とで同程度であった。投与群の胎児体重は、対照群の胎児と同様であった。胎児異常は付随的であり、化合物関連ではない。

正常出産した雌においては、臨床症状、流産又は、妊娠期間中に化合物に起因する影響は全くみられなかった。200 mg/kg投与群の母動物で、統計的に有意（ $p < 0.001$ ）な体重増加の減少があった。平均生存出生児数、生存児動物の体重、生存率、及び着床後胎死亡の割合は、投与群及び対照群で同程度であった。投与群の児動物の身体的発達及び行動発達は、対照群と同様であった。検査した身体的及び行動発達パラメータは、展開耳介（pinna unfolding）、発毛（hair growth）、切歯萌出（incisor eruption）、開眼（eye opening）、耳管開口部（auricular duct opening）、表面正向反射（surface righting reflex）、断崖回避（cliff avoidance）、及び空中立ち直り反応（air righting reflexes）であった。母体毒性の無毒性量（NOAEL）は、200 mg/kgであり、試験した最高用量群（200 mg/kg）において胎児毒性、催奇形性及び発達毒性に対する影響はみられなかった（Savary et al., 1988）。

### ウサギ（原文 p.12）

人工受精した雌ウサギ（一群16匹）に、ビオレスメトリン0、15、60及び240 mg/kgを妊娠6～18日目に強制経口投与した。胎児は妊娠28日目に取り出し、その時母動物はと殺した。試験条件下で、いずれの用量群においても化合物による母動物毒性又は発生毒性は生じなかった。この試験結果に基づくと、妊娠したウサギは、より高い用量に耐性をもっているであろう（Savary, 1990）。

より古いビオレスメトリンのウサギ催奇形性試験が、1977年の合同会議によって検討され、国際連合食糧農業機関（FAO）モノグラフが1977年に公表された。試験の要約全体を以下に転載する。

妊娠したウサギ（一群4-6羽）に、ビオレスメトリン0、10、20、40及び80 mg/kgを妊娠8～16日目に毎日強制経口投与した。28日目にと殺し、着床、生存胎児及び死亡胎児、吸収部位及び異常性の有無を検査した（骨格検査のために代表的な数を染色した後）。本試験では、成長や妊娠に影響がなく、同様に親動物への明確な影響は全くみられなかった。最高用量群において死亡胎児の増加がみられ、全投与群において多くの吸収部位がみられた。多くの奇形胎児が認められたが、その総数は適切な統計的評価をするには不十分であった。奇形には、まっすぐな尾、交差した後肢、胸骨端における、6番目及び7番目の肋骨の片側癒合がみられた。すべての用量群で、全体的に胎児死亡が観察された（主として、多くの吸収部位が記録されているため）（Waldron, 1969、付属書I、27より引用）。

## 遺伝毒性に関する特殊試験 (原文 p.12)

ビオレスメリンで多くの遺伝毒性試験が実施されている。その結果を表3にまとめる。

### 皮膚及び眼の刺激性及び感作に関する特殊試験

ニュージーランドホワイトアルビノウサギの雄3匹の剃髪した正常皮膚に、ビオレスメリン(95%)を0.5 mL密閉条件で4時間塗布した。塗布から72時間まで、皮膚刺激性の兆候は全く認められなかった (Audegond, 1989d)。

ニュージーランドホワイトアルビノウサギ3匹の右眼の結膜嚢にビオレスメリン(95%)0.1 mlを滴下した。投与した眼は洗浄されなかった。試験条件下では、眼刺激性は認められなかった (Audegond, 1989c)。Chesher及びMalone(1970c)が実施した試験においても、ビオレスメリンはウサギにおける眼刺激性はみられないことが示された (FAO, 1977)。

ハートレイアルビノモルモットの雄10匹を用いて、ビオレスメリン(95%)の皮膚感作試験を実施した。10日間の誘導期間中毎日、ビオレスメリン0.5 mLを局所に適用した。36日目に、試験化合物0.5 mLを投与し、その後43日目に同量を再投与した。陽性対照群として雄10匹に、2,4-ジニトロクロロベンゼン0.06% W/V溶液を、ビオレスメリン投与群と同じ方法で投与した。ビオレスメリンはモルモットの皮膚感作を引き起こさなかった (Kuhn, 1990)。

FAOモノグラフ(付属書I, 27)で発表された古い試験では、成熟モルモット(一6匹)の耳にビオレスメリン(5%(w/v) 製剤0.1 mL)又は、2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を4日間適用した。7日目に、ビオレスメリン0.2 mL又はDNCBを経皮投与した。ビオレスメリンは、紅斑の痕跡しか発生させなかったことから、感作性及び刺激性の可能性は低いことが示された (Chesher & Malone, 1970b)。

表3. ビオレスメトリンの遺伝毒性試験結果

試験方式	試験対象	濃度	純度(%)	結果	参考文献
エームス試験 (S9有、無)	ネズミチフス菌 TA1535,TA1537, TA1538, TA98, TA100	0.2、1-5、10、50、 100、250、500、 1,000、5,000 μg/プレート	92.2	陰性 <sup>a</sup>	Moore, 1981
エームス試験 (S9有、無)	ネズミチフス菌 TA98,TA100	30、100、300、 1,000 μg/プレート	97	陰性	Pluijmen et al., 1984
遺伝子変異 試験(S9有、無)	V79チャイニーズ ハムスター細胞	5、10、15、20 μg/mL	97	陰性	Pluijmen et al., 1984
小核試験	スイスCD1マウス	300 mg/kg(雄) 450 mg/kg(雌)	93.6	陰性	Vannier & Fournex, 1986
分裂中期染色体 分析(S9有、無)	ヒトリンパ球	4、20、40 μg/mL	93.6	陰性	Allen, Brooker & Howell(1986)
不定期DNA 合成試験	ヒト上皮細胞 (HeLa S3)	0.125、0.25、0.5、 1、2、4、8、16、32、 64、128、256 μg/mL	93.6	陰性	Allen & Proudlock, 1986

<sup>a</sup>本試験報告には、代謝活性化系の有無についての情報の不足と、この報告に記載されている結果が平均値か、単一の測定値かを示す情報の欠如といった重大な欠陥がある。

## コメント (原文 p.14)

ビオレスメトリンは経口投与後、吸収され、速やかに分布し、分子内の様々な位置での酸化及び加水分解により速やかに代謝された。ビオレスメトリンの完全排泄は遅い。腸肝循環システムが排泄に関与していた。ビオレスメトリンの(+)-cis-異性体への異性化が起きたことを示す事象は全くない。

一般に、ビオレスメトリンは、経口投与後の急性毒性は低い。哺乳動物では、一般にシス体の方が対応するトランス体より毒性が強い。ビオレスメトリンのいくつかの代謝物は、親化合物より毒性が高い。

ラットの短期試験で、1000 ppmのビオレスメトリンを混餌投与されると、肝臓重量がわずかに増加し、胸腺重量が減少したことが示された。ラットにビオレスメトリン0、400、1,200又は8,000 ppmの濃度での90日間混餌投与試験では、1,200 ppm以上投与群で、肝臓重量の増加が引き起こされ、肝臓損傷を示す血中酵素濃度(血清アルカリホスファターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)の変化と共に起こる脂肪肝が誘発された。イヌにおける90日間混餌投与試験では、250 mg/kg 体重/日以上 of ビオレスメトリンにより、赤血球数、ヘモグロビン含有量及びヘマトクリット値の低減が引き起こされた。

マウスでの発がん性試験で、レスメトリン(少なくとも30%ビオレスメトリンを含む)250、500及び1,000 ppm濃度の85週間混餌投与では、発がん性は実証されなかった。しかし、レスメトリンは、1,000 ppm投与群の雄雌マ

ウス両方の生存率を低下させ、500 ppm及び1,000 ppm投与群の雄の副腎重量を有意に増加した。レスメトリンの無毒性量(NOAEL)は250 ppmであり、レスメトリン、38 mg/kg 体重/日に相当し、ビオレスメトリン、11 mg/kg 体重/日に相当した。

ラットにおける長期発がん性試験において、ビオレスメトリン0、50、250又は1,250 ppm濃度で104週間混餌投与したが、ビオレスメトリンによる腫瘍の発生頻度の上昇は引き起こされなかった。しかし、250及び1,250 ppm投与群の雄においてアルカリホスファターゼの上昇を誘発し、1,250 ppm投与群の雄のコレステロール値の低下を誘発した。ビオレスメトリンは、250 ppm投与群の雄及び1,250 ppm投与群の雄雌において、肝細胞の蒼白及び膨大といった、非腫瘍性肝病変の発生頻度の増加を引き起こした。これらの所見に基づき、慢性毒性の無毒性量(NOAEL)は、50 ppmであり、これは3 mg/kg 体重/日相当であった。

ラットにおける2世代繁殖試験において、0、80、250、750又は2,250 ppmの餌中濃度のビオレスメトリンを与えたところ、250 ppm以下の濃度では繁殖能に影響しなかったが、750及び2,250 ppmでは繁殖に悪影響があった。250 ppm時に観察された親動物の体重減少及び肝毒性に基づいて、本試験の無毒性量(NOAEL)は80 ppmであり、これは4 mg/kg/日に相当した。

ラットとウサギにおけるビオレスメトリンの発生毒性試験では、ラットでは200、ウサギでは240 mg/kg 体重/日の用量まで影響はみられなかった。

得られたすべてのビオレスメトリンの*in vitro*及び*in vivo*短期試験を精査し、会議は遺伝毒性の兆候は全くないと結論付けた。

一日摂取許容量(ADI)は、安全係数100を用い、ラットにおける長期/発がん性試験に基づいた。

## 毒性学的評価 (原文 p.15)

毒性学的影響を及ぼさないレベル

ラット: 飼料中 50 ppm、3.0 mg/kg 体重/日に相当  
イヌ : 80 mg/kg体重/日

ヒトの推定一日摂取許容量  
0-0.03 mg/kg 体重

化合物の継続的評価において有益情報を提供する試験

ヒトの観察所見。

ビオレスメトリンの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1991）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	ラット 雄/雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : ≥ 5,000 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	ラット 雄	記載なし	LC <sub>50</sub> : 8,800 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >8,000 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : ≥ 7,071 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	マウス 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >10,000 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	マウス 雄	記載なし	LC <sub>50</sub> : 3,100 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	鶏	記載なし	LC <sub>50</sub> : >10,000 mg/kg 体重
急性毒性(投与方法記載なし)	鶏	記載なし	LC <sub>50</sub> : >10,000 mg/kg 体重
急性毒性(静脈内)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : 340 mg/kg 体重
急性毒性(静脈内)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : 106-133 mg/kg 体重
急性毒性(腹腔内)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >8,000 mg/kg 体重
急性毒性(腹腔内)	マウス雄	記載なし	LC <sub>50</sub> : >1,500 mg/kg 体重
急性毒性(吸入4時間)	ラット 雄/雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >5.3 mg/L
急性毒性(吸入24時間)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >872 mg/L
急性毒性(経皮)	ラット 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >10,000 mg/kg 体重
急性毒性(経皮)	ウサギ 雌	記載なし	LC <sub>50</sub> : >2,000 mg/kg 体重
3週間亜急性経口毒性	ラット	1,000、2,000mg/kg 体重/日(週に6日)	死亡なし、2,000 mg/kg で体重がわずかに減少、アルブミン、血中尿素窒素増加、SGOT 低下、1,000 mg/kg で肝臓わずかに膨大、1,000 mg/kg で胸腺重量減少、2,000 mg/kg でのみ前立腺縮小



試験の種類	供試動物等	投与量	結果
91 日間亜急性経口毒性	ラット	400、1,200、8,000ppm (8,000 ppm は、30 日間 4,000 ppm 与えその後 8,000 ppm に上げた)	8,000 ppm:成長減少、肝機能障害を示す血液化学パラメーターの変化(血清アルカリフォスファターゼ(SAP)、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(SGOT)及び尿中窒素が 90 日で増加、グルコース含有量減少) 1,200 ppm:赤血球数の低下 4,000 ppm:肝臓重量の増加 1,200、4,000/8,000 ppm:脾臓、心臓、脳、胸腺、前立腺、卵巣及び子宮重量の減少 肝臓の脂肪湿潤 無作用レベル:400 ppm(雄 32.8 mg/kg 体重、雌 36.1 mg/kg 体重の平均日常摂取に相当)
3 週間亜急性経口毒性	イヌ(雄雌 2 匹ずつ)	最初 7 日間:500 mg/kg 体重 続く 14 日間:1,000 mg/kg 体重	影響なし
3 週間亜急性経口毒性	イヌ(雄雌 2 匹ずつ)	上記試験の継続 2 週間:対照飼料 その後 7 日間:2,000 mg/kg 体重	影響なし
90 日間亜急性経口毒性	イヌ(雄雌 3 匹ずつ)	25、80、250 mg/kg (250 mg/kg では 7 週で 500 mg/kg に上げた)	高用量群:赤血球(RBC)数、ヘモグロビン含有量、血中血球容積の減少、血中尿素窒素(BUN)は、12 週後の高用量投与でのみわずかな増加 NOAEL:80 mg/kg(飼料中平均 1,600 ppm に相当)
長期/発がん性試験(85 週間)	チャールズリバー CD-1 マウス 雄/雌	250、500、1,000 ppm	NOAEL=250 ppm(38 mg/kg 体重/日又は 11mg/kg 体重/日に相当) 1,000 ppm:雌の生存率低下、最終体重低下 500ppm 雄雌、1,000 ppm の雄:副腎の絶対及び相対重量の有意な増加 腫瘍の発生率増加なし

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
長期/発がん性試験(104週間)	Sprague-Dawley ラット 雄/雌	50、250、1,250 ppm	1,250 ppm 雄:コレステロール値の低下、アルカリフォスファターゼ値の増加 1,250 ppm 雄雌:肝臓絶対重量のわずかな増加、肝臓の蒼白化発生頻度上昇 250 ppm 雌、1,250 ppm 雄雌:門脈周囲肝細胞膨大発生上昇、空胞化肝細胞の兆候 1,250 ppm まで:新生組織形成の発生上昇なし NOAEL = 50 ppm(雄 3.0 mg/kg/日、雌 4.0 mg/kg/日に相当)
2世代繁殖試験	SDラット 雄/雌	80、250、750、 2,250 ppm	NOAEL= 80 ppm(4 mg/kg/日に相当)
催奇形性/発生毒性試験	SDラット(妊娠)	50、100、 200mg/kg/日	200 mg/kg:体重増加のわずかな低下 母体毒性の NOAEL=200 mg/kg 最高用量(200 mg/kg)での胎児毒性、催奇形性及び発達毒性なし
催奇形性/発生毒性試験	ウサギ 雌	15、60、240 mg/kg	母体毒性、発生毒性なし
催奇形性	妊娠ウサギ	10、20、40、80 mg/kg 体重/日	母動物への明確な影響はなし 80 mg/kg で死亡胎児の増加、すべての用量で奇形胎児が観察された(まっすぐな尾、交差した後肢、胸骨端における、6番目及び7番目の肋骨の片側癒合)しかしその総数は統計的評価には不十分 全体的な胎児喪失
変異原性: 復帰突然変異	ネズミチフス菌	0.2、1.5、10、 50、100、250、 500、1,000、 5,000µg/プレート (純度 92.2%)	陰性
変異原性: 復帰突然変異	ネズミチフス菌	30、100、300、 1,000 µg/プレ ート(純度 97%)	陰性
変異原性: 遺伝子突然変異 試験	V79 チャイニーズ ハムスター細胞	5、10、15、 20µg/mL(純度 97%)	陰性
変異原性: 小核試験	スイス CD1 マウス	300 mg/kg(雄) 450 mg/kg(雌) (純度 93.6%)	陰性

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
分裂中期染色体分析	ヒトリンパ球	4、20、40 µg/mL (純度 93.6%)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ヒトリンパ球	0.125、0.25、0.5、1、2、4、8、16、32、64、128、256 µg/mL (純度 93.6%)	陰性
その他 刺激性及び感作試験	成熟モルモット	4 日 間 : 5% (W/V) 製剤 0.1 mL 7 日 目 : 5% (W/V) 製剤 0.2 mL 耳に塗布	紅斑の痕跡のみ 刺激性、感作性の可能性は低い
その他 刺激性試験	ウサギ	工業用 0.1 mL 目に滴下	刺激なし 角膜損傷なし 眼障害の兆候なし
その他 刺激性試験	ニュージーランド ホワイトアルビノウ サギ 雄	0.5 mL 密閉塗布 4 時間	皮膚刺激性の兆候なし
その他 刺激性試験	ニュージーランド ホワイトアルビノウ サギ	95%を 0.1 mL 結 膜囊に滴下	眼刺激性なし
その他 感作試験	ハートレイアルビノ モルモット 雄	95%を 0.5 mL	皮膚感作性なし
その他			ヒトの推定一日摂取許容量:0-0.03 mg/kg 体重
代謝物の急性毒性	記載なし	記載なし	代謝物:(+)-トランス-レスメトリン(ビオレスメトリン)(5-ベンジル-3-フリルメチル(+)-トランス-クリサントメート) 腹腔内 LD <sub>50</sub> : >1,500 mg/kg/体重 経口 LD <sub>50</sub> : 3,100 mg/kg/体重
その他 代謝物の急性毒性	記載なし	記載なし	代謝物:(+)-トランス-CA (t-CA) (+)-トランス-クリサンテム酸 腹腔内 LD <sub>50</sub> : 98 mg/kg/体重 経口 LD <sub>50</sub> : 280 mg/kg/体重
その他 代謝物の急性毒性	記載なし	記載なし	代謝物:(+)-トランス-CDA (tE-CDA) (+)-トランス-クリサンテマムジカルボン酸 腹腔内 LD <sub>50</sub> : 408 mg/kg/体重

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
その他 代謝物の急性毒性	記載なし	記載なし	代謝物: BFA 5-ベンジル-3-フリルメタノール 腹腔内 LD <sub>50</sub> : 75 mg/kg/体重 経口 LD <sub>50</sub> : 310 mg/kg/体重
その他 代謝物の急性毒性	記載なし		代謝物: BFCA 5-ベンジル-3-フロロン酸 腹腔内 LD <sub>50</sub> : 46 mg/kg/体重
その他 レスメトリンの発がん性試験(85週間)	マウス	250、500、1,000 ppm (少なくとも30%のビオレスメトリンを含む)	発がん性なし 1,000 ppm: 雄雌の生存率低下 500、1,000 ppm: 雄の副腎重量増加 レスメトリンのNOAEL: 250 ppm (レスメトリン38 mg/kg体重/日、ビオレスメトリン11 mg/kg体重/日に相当)

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
ADI	Acceptable daily intake	一日摂取許容量
BFA	5-benzyl-3-furylmethanol	5-ベンジル-3-フリルメタノール
BFCA	5-benzyl-3-furoic acid	5-ベンジル-3-フロロン酸
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
SGOT	Serum glutamic-oxaloacetic tranaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SAP	Serum alkaline phosphatase	血清アルカリホスファターゼ
RBC	Red blood cell	赤血球
DNCB	2,4-dinitrochloro-benzene	2,4-ジニトロクロロベンゼン
LC50	Lethal concentration 50	半数致死濃度

