

専門委員からの追加コメント

○オキシデメトンメチル

※堀本専門委員からのコメントを追加。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①[1985 年]

Wistar ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (52.5%MIBK 溶液 : 0、1、10 及び 50 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 17 に示されている。

親動物の受胎率は、対照群と統計学的有意差はなかったが、50 ppm 投与群でのみ、背景データより低い値であったことから、投与の影響であると判断した。

本試験において、親動物では 10 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10 ppm 以上投与群で低体重が認められたので、一般毒性の無毒性量は親動物の雌雄及び児動物の雌雄とも 1 ppm (0.025 mg/kg 体重/日¹) であると考えられた。また、50 ppm 投与群で受胎率低下、10 ppm 以上投与群で精巣上体の空胞化が認められたので、繁殖毒性に関する無毒性量は 10 ppm (0.25 mg/kg 体重/日) ± ppm (0.025 mg/kg 体重/日) であると考えられた。【長尾専門委員のコメントをふまえて修文】

【長尾専門委員より】

「一般毒性」という語はこれまで繁殖試験の評価書では使われていません。「繁殖への影響」という表現が後にでてきますので、統一を図る意味でも一般毒性学的無毒性量という表現はしなくてもよいと思います。

「精巣上体の空胞化が認められたので、繁殖に関する無毒性量は・・・」とありますが、精巣上体 (上皮細胞) の空胞化と繁殖への影響の関係は、この試験では明らかにされていません。「受胎率の低下」を繁殖への影響とする。

表 17 : 10 ppm 以上において、児動物の生存性低下を追記する (APVMA8 頁) 。

【堀本専門委員より】

みられた毒性所見に性別、世代間で大きな差がなく、所見としては、親動物で 50ppm 群の軽度な振戦、受胎率の低下、精巣絶対重量の減少、10ppm 以上の群で体重増加抑制、精巣上体上皮細胞の空胞化、児動物では、50ppm 群の産児数の減少と 10ppm 以上の群での体重増加抑制にまとめられると思いますので、敢えて雌雄別、世代別に分けて表を作成する必要はないと思います。

¹ 検体摂取量は純度を補正して推計した値【事務局より：脚注を加えました】

(参照 4、5)

[参照 4 (EPA) : 8~9 頁、参照 5 (APVMA) : 8 頁]

表 17 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

【長尾専門委員のコメントをふまえて修正】

	投与群	親 P、児 : F _{1a} 、F _{1b}		親 : F ₁ 、児 : F _{2a} 、F _{2b}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	50 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・受胎率低下 ・平均産子数減少 ・精巣絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・受胎率低下 ・平均産子数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率低下 ・平均産子数減少 ・精巣絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・受胎率低下 ・平均産子数減少
	10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・精巣上体上皮細胞空胞化 	10 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・精巣上体上皮細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	1 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 (哺育期間) ・生存性低下 		<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 (哺育期間) ・生存性低下 	
	1 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

【事務局より】

文章のままではわかりづらいと考え、表を作成しましたが、本文中には世代や性別が明記されていない所見もあります。不明なものは両世代または雌雄両方に記載しました。ご確認ください。

また、10 ppm 以上投与群で認められた精巣上体上皮細胞空胞化は、繁殖への影響としてよいでしょうか。

【義澤専門委員より】

『繁殖への影響』の定義は『受胎率や産仔数の変化』と考えるならば、繁殖への影響に関連する変化と考えざるを得ません。

しかし、本評価書のラット繁殖毒性試験で、精巣上体の空胞化は受胎率に影響をあたえず、50 ppm 投与群の受胎率低下は雌への影響ではないか、と考察しています。これを信じるかどうかで、解釈が異なってきます。

今回の試験では、50 ppm で精巣絶対重量減少が観察され、精子形成への何らかの影響が危惧されます。精巣の病理検査で異常がみられなかったのだとは思いますが、当時は精巣のステージ分類などの詳細な検査は実施されていないため、本当に影響がなかったかどうかは分からない可能性があります。

なお、精巣上体上皮の空胞化は、estrogenic stimulation に関連した変化、methylchloride、testosterone 5 alfa reductase 阻害剤など種々の化学物質の毒性として報告されています (私も経験がございます)。

【長尾専門委員より】

本試験の 10 ppm 投与群で精巣上体上皮細胞空胞化が観察されているが、受胎率の低下はみられていない。また本評価書[14.(7)]の繁殖毒性試験において 50 ppm 群に空胞化がみられているが同群の雄の授胎率に影響はない。これらのことから「精巣上体上皮細胞空胞化は、繁殖への影響としなくてよい」と考えます。

【堀本専門委員より】

精巣上体上皮細胞の空胞化は繁殖への影響と考えて問題ないと考えます。

10 ppm 群での精巣重量の低下が不明。下記の記載が資料 4 p9 にあります。

The reproductive toxicity LOEL was established at 10 ppm (0.5mg/kg/day), based on decreased absolute testis weight and increased incidence of vacuolization of the epithelial cells in the epididymal corpus.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②[1990 年]

SD ラット (匹数不明) を用いた混餌 (50%MIBK 溶液 : 0、1、3、9 及び 50 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。また、別群を設け、オキシデメトンメチル原体 (94.6%) 又は MIBK が 50 ppm で混餌投与された。

親動物では、50 ppm 投与群 (原体及び 50%MIBK 溶液) で体重増加抑制が認められた。また、同群の両世代で受胎率低下が認められ、50%MIBK 溶液投与群では受胎率が 33~63%、原体投与群では 20~57%であった。雄で両世代全投与群全個体で精巣上体空胞化が認められた、雌では黄体数の減少及び性周期の延長が認められ、同群で平均産子数減少が認められた。

【義澤専門委員より】

雌雄ともに、性ホルモンへの影響が示唆されるかもしれません。

【堀本専門委員より】

精巣上体の空胞化は全投与群にみられたのではなく、両世代の 50ppm 群の雄全例にみられたのではないのでしょうか。

精巣と卵巣の絶対重量の減少の記載を追加。

黄体数の減少と性周期の延長は 50ppm 群にみられたものと思います。

「・・・、同群で平均産子数減少が認められた。」とありますが、産子数は児動物の項目として評価されています。

11 また、9 ppm 以上投与群の雄及び 3 ppm 以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%
12 以上)、3 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められ
13 た。
14 児動物では、50 ppm 投与群で哺育期間中の体重増加抑制が認められた。9 ppm
15 投与群において、赤血球及び脳 ChE 活性阻害は認められなかった。
16 本試験において、親動物では 3 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害
17 (20%) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (0.022 mg/kg 体重/日) で

1 あると考えられた。児動物では、50 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、
 2 無毒性量は 9 ppm (0.19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、50 ppm 投与
 3 群で受胎率低下が認められたので、繁殖に関する無毒性量は 9 ppm (0.19 mg/kg
 4 体重/日) であると考えられた。

【長尾専門委員より】

50 ppm において受胎率低下がみられたことを追記する。それに伴い、繁殖に関
 する無毒性量は 9 ppm であることを記述する。

5

6

<米国及び豪州>

7 親動物では、50 ppm 投与群（原体及び 50%MIBK 溶液）で体重増加抑制が認め
 8 られた。また、同群の両世代で受胎率低下が認められ、50%MIBK 溶液投与群では
 9 受胎率が 33～63%、原体投与群では 20～57%であった。雄で両世代全投与群全個
 10 体で精巣上体空胞化が認められた、雌では黄体数の減少及び性周期の延長が認めら
 11 れた。また同群で平均産子数減少が認められた。

12 親動物の ChE 活性は、1 ppm 以上投与群で阻害された。赤血球 ChE は、1 ppm
 13 投与群の雌雄で 7～10%、脳 ChE 活性は、1 ppm 投与群の雌雄で 7～11%阻害され、
 14 いずれも用量相関性に阻害率が高くなった。

15 児動物では、50 ppm 投与群で哺育期間中の体重増加抑制が認められた。赤血球
 16 及び脳 ChE 活性は、9 ppm 以上投与群で阻害が認められ、赤血球 ChE は 10～14%、
 17 脳 ChE は 8～12%阻害された。

18 本試験において、親動物では 50 ppm 投与群の雌雄で受胎率の低下が、1 ppm 以
 19 上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認められたので、親動物の一般毒
 20 性の無毒性量は 9 ppm (0.38 mg/kg 体重/日)、ChE に関する無毒性量は 1 ppm 未
 21 満 (0.043 mg/kg 体重/日) であると考えられた。児動物では、50 ppm 投与群で体
 22 重増加抑制が認められ、9 ppm 以上投与群で赤血球及び脳 ChE 活性阻害が認めら
 23 れたので、児動物の一般毒性の無毒性量は 9 ppm (0.38 mg/kg 体重/日)、ChE に
 24 関する無毒性量は 3 ppm (0.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

25 (参照 4、5)

26 [参照 4 (EPA) : 9～10 頁、参照 5 (APVMA) : 8 頁]

27

28 (3) 発生毒性試験 (ラット) [1985 年]

29 SD ラット (一群雌 42～45 匹) の妊娠 6～15 日に強制経口 (原体 : 0、0.5、1.5
 30 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒不明) 投与して発生毒性試験が実施された。母動物の
 31 うち、各群 5 匹を妊娠 16 日にと殺して赤血球及び脳 ChE 活性を測定した。また、
 32 各群 28 匹を妊娠 20 日にと殺し、残り (各群 9～12 匹) は分娩させて哺育 21 日ま
 33 で観察した。

34 母動物では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で一過性の振戦、摂餌量減少及び体重増加
 35 抑制が認められた。1.5mg/kg 体重/日以上投与群で赤血球 ChE (20%以上) 阻害、

1 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

2 胎児及び児動物出生児に検体投与の影響は認められなかった。

3 本試験における無毒性量は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児及び児動物出
4 生児で本試験の最高用量 4.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認めら
5 れなかった。【堀本専門委員修文】

6
7 <米国>

8 母動物では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で振戦及び体重増加抑制が認められた。母
9 動物の赤血球 ChE は、妊娠 16 日の 4.5 及び 1.5mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ
10 56 及び 37%、妊娠 20 日の 4.5 mg/kg 体重/日投与群で 40%阻害された。母動物の
11 脳 ChE 活性は、妊娠 16 日の 4.5、1.5 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 68、
12 52 及び 21%、妊娠 20 日の 4.5、1.5 及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 54、
13 38 及び 19%阻害された。

14 胎児及び児動物に検体投与の影響は認められなかった。

15 本試験における無毒性量は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日未満、胎児及び児動物で
16 本試験の最高用量 4.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなか
17 った。(参照 4)

18 [参照 4 (EPA) : 6~7 頁]

19 【義澤専門委員より】

20 参照 4 (EPA) : 26 頁に Long Evans rat の developmental study の記載があり
21 ますが、どこにも詳細な記載はないですね。

22 (4) 発生毒性試験 (ウサギ) [1984 年]

23 American Dutch 種ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口
24 (53.5%MIBK 溶液 : 0、0.05、0.2 及び 0.8 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験
25 が実施された。母動物は妊娠 28 日まで飼育されたにと殺した。また、別群 (一群
26 雌 10 匹) に同じ用量で投与し、各群 5 匹ずつ妊娠 20 及び 28 日にと殺し、ChE 活
27 性が測定されたを測定した。【堀本専門委員修文】

28 母動物で、妊娠 20 日に 0.8 mg/kg 体重/日投与群の赤血球及び脳 ChE 活性が統計
29 学的に有意に阻害された (それぞれ 43 及び 21%阻害)。最終投与後 9 日哺育 9 日
30 の赤血球及び脳 ChE 活性は、対照群と同等であった。【長尾専門委員修文 : 又は
31 『妊娠 28 日』に修正する。】

32 胎児及び児動物では、~~0.8 mg/kg 体重/日投与群で軟組織に異常が認められたが、~~
33 ~~発生頻度は対照群と同じであり、用量相関性は認められなかった。~~全投与群で中手
34 骨の骨化不全が増加した (対照群 : 4.2%、投与群 : 14.1~17.6%) が、明確な用量
相関性は認められず、通常でもこの所見の発生頻度には変動が大きいことから、検
体投与の影響である可能性は低いと考えられた。

【義澤専門委員より】

一般的な考え方かどうか？ 確認が必要です。

- 1 本試験における無毒性量は、母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、胎児及び児動物で本試
2 験の最高用量 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。
3 (参照 4、5)
4 [参照 4 (EPA) : 7~8 頁、参照 5 (APVMA) : 7 頁]

【事務局より】 胎児及び児動物で毒性所見なしとしてよいでしょうか。

【長尾専門委員より】

本試験で用いた系統の背景データとの比較が好ましいが、中手骨骨化不全の頻度
14.1~17.6%は自然発生頻度の範囲内と考えられるので、胎児における毒性所見はな
しと判断してもよいと思います。

【堀本専門委員より】

この試験では分娩させていないので児動物はいませんが、胎児には毒性所見なしと
して問題ないと思います。

5

1 1 4. その他の試験

【堀本専門委員より】

(5) ~ (7) について、下記の通り構成の変更を提案します。

<原案>

(5) 雄繁殖試験 (ラット)

(6) 精子の運動性の検討 (ラット)

(7) 繁殖毒性試験 (ラット)

<変更案>

(5) 雄受胎能に関する試験

① 精巣上体空胞化の回復性並びに精子への影響に関する検討

② 精子の運動性の検討

③ 繁殖毒性試験 (投与雄 X 非投与雌)

2

3 (5) 雄繁殖試験 (ラット) [1987 年]

4 精巣上体空胞化の回復性並びに精子の数、形態及び運動性への影響を検討するた
5 めに、SD ラット (一群雄 9~10 匹) に最長 8 カ月間混餌 (原体 : 0、3、9 及び 50
6 ppm) 投与する試験が実施された。

7 死亡率、臨床症状、体重、摂餌量及び精巣重量に検体投与の影響は認められなか
8 った。

9 精子数及び運動性に、対照群と投与群で差は認められなかったが、異常精子及び
10 運動性のない精子が多く、試験の精度が低くなったと考えられた。

【義澤専門委員より】

適切な評価はできなかった と判断すべきです。

11 9 ppm 以上投与群で精巣上体空胞化が認められ、発生頻度及び重篤度に用量相関
12 性が認められた。50 ppm で 6 カ月間投与した個体に、最長 5 カ月の回復期間を置
13 いたところ、重篤度は減じたものの、完全な回復が見られない個体も認められた。
14 病理組織学的に精巣には影響は見られなかった。

【義澤専門委員より】

修正しました。

精巣上体空胞化に関して、形態学的特徴が資料 5 (APVMA) の 8 頁に記載されてい
ます (参考まで) 。

【堀本専門委員より修正案】

9 ppm 以上投与群で精巣上体空胞化が認められ、発生頻度及び重篤度に用量相関性
が認められた。50 ppm で 6 カ月間投与した個体に、最長 5 カ月の回復期間を置いたと
ころでも、精巣上体の空胞化の完全な回復が見られない個体も認められた。

15

1 赤血球及び脳 ChE 活性は、全投与群で統計学的に有意に阻害され、赤血球 ChE
2 は 12～53%、脳 ChE 活性は 15～78%阻害された。(参照 4)

3 [参照 4 (EPA) : 22～23 頁]

4
5 **(6) 精子の運動性の検討 (ラット) [1991 年]**

6 精子の運動性への影響を検討するために、9 週齢の SD ラット (一群雄 10 匹)
7 に最長 3 カ月間混餌 (原体 : 0、3、9 及び 50 ppm) 投与する試験が実施された。

8 体重増加抑制が認められた (用量不明)。**【堀本専門委員修文】**

9 精子の運動性、精巣重量、精巣の病理組織学的所見に検体投与の影響は認められ
10 なかった。

【義澤専門委員より】

精子数は?

11 50 ppm 投与群で、精巣上体空胞化が全例に認められた。9 ppm 投与群では、投
12 与 2 カ月後以降に、一群 1～3 例で空胞化が認められた。

13 全投与群で赤血球及び脳 ChE 活性が有意に阻害された (阻害率不明)。(参照 4)

14 [参照 4 (EPA) : 23～24 頁]

15
16 **(7) 雄ラットの繁殖性の検討繁殖毒性試験 (ラット) [1992 年]**

17 2 世代繁殖試験①及び②[12. (1) (2)]で認められた受胎率の低下が雄親動物の障
18 害に起因したのか否かを検討するため受胎率への影響を検討するため、SD ラッ
19 ト (一群雄 10～30 匹) に 10 週間混餌 (原体 : 0 及び 50 ppm) 投与し、無処置非
20 投与の雌 (一群 30 匹) と交配する試験が実施された。雌は、妊娠 20 日にと殺した。

21 投与群の雄全例に精巣上体上皮空胞化が認められたが、交尾交配率、受胎率、着
22 床前後の胚損失、一腹あたり生存胎児数に検体投与の影響は認められなかった。

23 投与群の雄全例に精巣上体上皮空胞化が認められた。

24 2 世代繁殖試験[12. (1) 及び(2)]で、50 ppm 投与群で受胎率及び児動物への影響
25 が認められたが、本試験から、それらは検体投与された雌への影響が原因であり、
26 雄への投与が原因ではないと考えられた。また、精巣上体空胞化は、受胎率に影響
27 しないと考えられた。(参照 4) **【長尾専門委員及び堀本専門委員修文】**

28 [参照 4 (EPA) : 24 頁]

【事務局より】 受胎率の低下について、(7) を結論としてよろしいでしょうか。

【義澤専門委員より】

今回の資料からは、この結論になると思います。

12. (1) 及び(2)の結果から、性ホルモンへの影響が示唆されるかもしれません。

本来ならば、雌雄での性ホルモンへの影響、精巣のステージ分類等のデータが必要だ
と思います。

【長尾専門委員より】

(7) を結論として問題ないと思います。

本文修正しました。(波下線部)

[12. (1) (2)] のような「繁殖試験」とは試験法が異なるので、たとえば「雄ラットの繁殖性の検討」などのタイトルが好ましいと思います。また、「受胎率への影響を検討するため…」は「先に行われた繁殖毒性試験においてみられた受胎率の低下が雄親動物の障害に起因したものか否かを検討するため…」など、試験の目的・内容がある程度分かるような記述にすることが好ましいと思います。

【堀本専門委員より】

本文修正しました。(二重下線部)

資料 4 の 24 頁には評価書に記載された結論が書かれていますが、限定された情報しか確認できていない状況下(詳細な試験データを入手していないこと、雌受胎能試験を行っていないことなど)では、このように明確に結論付けることは避けた方が良いと思いますので、「2 世代繁殖試験・・・」以下の記載は削除することを提案します。

上記に関連して資料 6 の 14 頁に下記の記載があります。

The relevance of the effects on epididymis, ovaries and fertility in the multigeneration studies was discussed at the experts' meeting. The mechanism of these effects is unknown as well as its relevance for human's safety. It was concluded that The final decision will be taken by ECB.

ECB って何でしょうか？