第三分冊　評価文書要約集

目次

物質番号　　品目名

JMPR

12　DNOC (DNOC) 1

16　Sec-ブチルアミン ((RS)-sec-Butylamine) 3

28　アジンホスメチル (Azinphos-methyl) 5

38　アバメクチン （イバメクチン） (Abamectin （Ivermectin）) 9

119　オキシデメトンメチル (Oxydemeton-methyl) 17

353　デメトン-S-メチル (Demeton-S-methyl) 17

125　オメトエート (Omethoate) 23

143　カルボフラン (Carbofuran) 25

151　キントゼン (Quintozene) 29

152　グアザチン (Guazatine) 35

182　クロルデン (Chlordane) 39

210　四塩化炭素 (Carbon tetrachloride) 43

224　ジクロラン (Dicloran) 45

244　ジフェニルアミン (Diphenylamine) 51

339　テクナゼン (Tecnazene) 57

360　ドジン (Dodine) 61

388　トリルフルアニド (Tolylfluanid) 67

428　ハロキシホップ (Haloxyfop) 73

453　ピラゾホス (Pyrazophos) 79

471　ビンクロゾリン (Vinclozolin) 83

475　フェナミホス (Fenamiphos) 89

482　フェノトリン (Phenothrin) 97

487　フェンクロルホス (Fenchlorphos) 101

489　フェンチン (Fentin) 103

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

JECFA

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

EU European Commission Directorate General for Agriculture

12 DNOC (DNOC) 181

EU European Commission Directorate General Health & Consumer Protection

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

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

EU The European Agency for the Evaluation of Medical Products

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

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

米国 EPA

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

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

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

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

米国 FDA

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

米国 Elanco Animal Health A Division of Eli Lilly and Company

655 ラクトパミン (Ractopamine) 841

加国 Health Canada

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

523 フルカルバゾンナトリウム塩 (Flucarbazone-sodium) 881
573 フロラスラム (Florasulam) 883

豪州 National Registration Authority

646 メビンホス (Mevinphos) 885

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

報告された試験に関するコメント

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

評　価

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

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

要求されるさらなる研究

植物残査の化学組成および毒性

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

評　価

コメント

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

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

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

毒性影響を引き起こさないレベル

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

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

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.1 mg 遊離アミン/kg 体重/日

さらなる研究または情報

実施が要求されるもの（1984年までに）

1. 発がん性に関する疑問を解決するための更なる試験

実施が望ましいもの

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

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

コメント

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

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

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

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

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

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

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

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

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

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 5 ppm（0.88 mg/kg/日に相当）

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

多世代試験において 5 ppm（0.48 mg/kg/日に相当）

イ　ヌ： 25 ppm（0.74 mg/kg/日に相当）

ヒ　ト： 0.3 mg/kg/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.005 mg/kg 体重

アジンホスメチルの継続的評価に重要な情報を提供する試験

ヒトでのさらなる観察

038　アバメクチン（イバメクチン）
JMPR
(P-JM-038-925) **Abamectin (Pesticide residues in food: 1997 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)**

コメント

アバメクチン

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

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

8,9-Z 異性体

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

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

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

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

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

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

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

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

イバメクチン

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

成獣および若齢動物におけるP-グリコプロテイン分布

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

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

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

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

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

アベルメクチン (avermectin) への種の感受性

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

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

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

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

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

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

アバメクチン

マウス： 4 mg/kg/日（2 年間毒性および発がん性試験）

ラット： 1.5 mg/kg/日（2 年間毒性および発がん性試験）

0.12 mg/kg/日（2 世代繁殖毒性試験）

イ　ヌ： 0.25 mg/kg/日（1 年間毒性試験）

8,9-Z 異性体

マウス： 3 mg/kg/日（CD-1 マウスにおける発生毒性試験）

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

0～0.002 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

可能であれば反復暴露を含めたヒトでのさらなる観察

119　オキシデメトンメチル
JMPR
(P-JM-119-790) **Demeton-S-Methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations. Part II Toxicology)**

353　デメトン-S-メチル
JMPR
(P-JM-353-790) **Demeton-S-Methyl and Related Compounds (Pesticide residues in food: 1989 evaluations. Part II Toxicology)**

コメント

デメトン - S - メチル

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

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

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

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

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

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

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

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

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

デメトン - S - メチルスルホン

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

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

は飲水中 1 ppm（9.25 mg/kg/日に相当）であった。

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

ラットを用いた 2 世代繁殖試験（世代あたり 2 同腹仔）において、飲水中 5 および 25 ppm レベルで体重増加量の低下が観察された。25 ppm レベルでは、振戦も時折観察された。25 ppm 群（両世代）および 5 ppm 群（F_1 世代のみ）において生存仔数の減少が見られた。25 ppm 群では仔の生存率も低下し、飲水中 25 ppm（3.06 mg/kg/日に相当）のレベルまで、催奇形性作用は観察されなかった。NOAEL は、飲水中 2 ppm（0.11 mg/kg/日に相当）であった。

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

オキシデメトン－メチル

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

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

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

mg/kg/日であった。

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

オキシデメトンーメチルを LD_{50} レベルでメンドリに投与したが、遅発性神経毒性を誘発しなかった。

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

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

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

毒性学的評価

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

議はこれら3つの化合物に1つのグループADIを振り当てた。

毒性影響を引き起こさないレベル

デメトン-S-メチル

マウス：　飼料中1 ppm、0.24 mg/kg/日に相当

ラット：　飼料中1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　飼料中1 ppm、0.36 mg/kg/日に相当

デメトン-S-メチルスルフォン

マウス：　飲水中1 ppm、0.25 mg/kg/日に相当

ラット：　飲水1 ppm、0.06 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　飲水中10 ppm、0.36 mg/kg/日に相当

オキシデメトンーメチル

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

ラット：　飼料中0.57 ppm、0.03 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　0.125 mg/kg/日

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

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

0～0.0003 mg/kg（グループADI、単独または組み合わせて）

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

ヒトでのさらなる観察

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

コメント

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

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

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

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

この会議はオメトエートの ADI を推定した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：　飼料中 1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　0.025 mg/kg/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.003 mg/kg

さらなる研究あるいは望まれる情報

ヒトでの観察

143　カルボフラン
JMPR
(P-JM-143-913) **Carbofuran (Pesticide residues in food: 1996 evaluations. Part II　Toxicological)**

コメント

カルボフランはマウスおよびラットに経口投与後、急速に吸収、代謝され、主に尿中に排泄される。[フェニール - ^{14}C] カルボフランをラットに経口投与後、放射性標識の 92%が尿中に、3%が糞中に排泄された。放射性標識のほとんどが投与後 24 時間以内に排泄された。[カルボニル - ^{14}C] 標識化合物では、45%が ^{14}C - 二酸化炭素として排泄された。代謝経路はヒドロキシル化、酸化、加水分解および抱合体形成であった。

カルボフランは急性経口投与後に極めて毒性である。さまざまな種における経口 LD_{50} 値は 3～19 mg/kg であった。カルボフランはモルモットにおいて感作性を示さず、7 または 21 日間反復経皮投与後のウサギにおいて局所刺激性を示さなかった。WHO はカルボフランを“極めて有害（highly hazardous)”と分類している（WHO、1996)。

イヌに 0、10、70、500/250（著しい毒性影響のため用量引き下げ）ppm を混入した飼料を与えたイヌでの 13 週間試験では、最低用量で赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が認められ、いくつかの一般状態の変化が観察されたため、NOAEL は明確にならなかった。イヌを用いたその後の 4 週間試験の場合、投与した最高用量は 0.22 mg/kg/日に相当する 5 ppm であり、これは一般状態、死亡、体重および摂餌量への影響ならびに血漿および赤血球中コリンエステラーゼ活性に関する NOAEL であった。混餌濃度 0、10、20、500 ppm によるイヌ 1 年間試験において、NOAEL は、20 ppm の雄 1 匹で認められた精巣の病理組織学的変化に基いた 0.3 mg/kg/日に相当する 10 ppm であった。500 ppm の動物でも、同様の変化が観察された。10 および 20 ppm の濃度において、赤血球または脳中アセチルコリンエステラーゼの阻害はなかった。これらイヌにおける短期試験の全体 NOAEL は、0.22 mg/kg/日に相当する 5 ppm であった。

混餌濃度 0、20、125、500 ppm をマウスに、また 0、10、20、100 ppm をラットに投与した 2 年間毒性および発がん性試験において、NOAEL は赤血球および脳中アセチルコリンエステラーゼの阻害に基づき、マウスでは、2.8 mg/kg/日に相当する 20 ppm、ラットでは、1 mg/kg/日に相当する 20 ppm であった。腫瘍原性の証拠はなかった。

ラットに 0、20、100 ppm を混餌投与した 3 世代繁殖毒性試験では、100 ppm で親動物の体重増加量が低下し、仔の成長および生存率が低下したことから、NOAEL は 20 ppm であった。

初期の発生毒性試験において、ラットに 0、0.1、0.3、1 mg/kg/日のカルボフランを強制経口投与した。この試験では NOAEL は特定できなかった。母動物では一過性の一般状態の変化（噛み行動（chewing motions））が用量依存的に観察された。

0、0.25、0.5、1.2 mg/kg/日をラットに経口投与した後の試験において、母動物および胎仔毒性の NOAEL は、試験した最高用量の 1.2 mg/kg/日であった。ラットを用い、0、20、60、160 ppm カルボフランを混餌投与したさらなる催奇形性試験では、60 ppm における体重増加量の低下に基づき、母動物毒性の NOAEL は、1.5 mg/kg/日に相当する 20 ppm であった。仔毒性の NOAEL は、60 ppm で仔の体重が低下したことから 4.4 mg/kg/日に相当する 60 ppm であった。催奇形性の証拠を示す試験はなかった。

ウサギに 0、0.2、0.6、2 mg/kg/日を経口投与した初期の催奇形性試験において、一般状態の変化に基づいた母動物毒性の NOAEL は 0.6 mg/kg/日、胎仔毒性および催奇形性の NOAEL は 2 mg/kg/日であった。0、0.12、0.5、2 mg/kg/日をウサギに投与したその後の試験では、2 mg/kg/日の母動物で観察された体重増加量のわずかな低下および仔で認められた骨格変異発生率のわずかな上昇に基づき、NOAEL は 0.5 mg/kg/日であった。これらの試験は催奇形性の証拠を示さなかった。

ラットに 0、50、500、1000 ppm を混餌投与した 90 日間神経毒性試験において、全身毒性（体重増加量の低下）が全用量で観察された。500 および 1000 ppm では神経毒性による一般状態の変化が観察された。神経系に病理組織学的病変は認められなかった。

発達神経毒性試験において、0、20、75、300 ppm 濃度のカルボフランをラットに妊娠 6 日目から哺育 10 日目まで混餌投与した。75 ppm 以上において、母動物および仔の体重増加量および仔の生存率に低下が見られ、仔の発達に幾分遅延の証拠が見られた。NOAEL は、高用量における母動物の体重増加量の低下ならびに胎仔毒性の症状に基づき、1.7 mg/kg/日に相当する 20 ppm であった。

カルボフランは、広範な *in vivo* および *in vitro* 試験において試験されている。この会議は、カルボフランが遺伝毒性を有しないと結論した。

最も感受性の高い種であるイヌを用いた 4 週間試験で得られた赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害に関する NOAEL 、0.22 mg/kg/日、および安全係数 100 に基づき、ADI には 0～0.02 mg/kg/日が当てられた。観察された影響が可逆性で急性であることから、ADI を確立するために短期試験を使用することは適切と認められる。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 20 ppm、2.8 mg/kg/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

ラット： 20 ppm、1 mg/kg/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

20 ppm、1.2 mg/kg/日に相当（3 世代繁殖毒性試験）

1.2 mg/kg/日（発生毒性試験で調べた最高用量）

20 ppm、1.5 mg/kg/日に相当（発生毒性試験）

20 ppm、1.7 mg/kg/日に相当（発達神経毒性試験）

ウサギ：　0.6 mg/kg/日（発生毒性試験）

イ　ヌ：　5 ppm、0.22 mg/kg/日に相当（4 週間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.002 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

ヒトでのさらなる観察

151　キントゼン
JMPR
(P-JM-151-904) **Quintozene (Pesticide residues in food: 1995 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)**

コメント

キントゼンはラットおよびマウスに投与後、比較的ゆっくりと吸収され、血液中ピークは投与から 74 時間後に観察される。放射性標識キントゼンに由来する ^{14}C は雌雄とも主に糞中に排泄されるが、雌では尿中に排泄される量が雄よりも多い。ヤギの場合、低用量 (30 mg/kg) では主に尿に排泄されるが、高用量 (100 mg/kg) では糞中排泄が支配的となった。反芻動物における胆汁中レベルは高く、おそらく腸肝循環が起こっている。ニワトリでの排泄は哺乳動物よりも急速で完全であった。いずれの種でも、組織蓄積の形跡はなかった。

キントゼンはほぼ完全に生体内変換された。2 つの一般的な代謝経路が明らかで、1 つはニトロ基がアミノ基に還元され、その後二次的代謝物を生成する経路、もう 1 つはニトロ基が硫黄含有基 (例えば、チオーまたはメチルチオーグルクロニドあるいは *N*-アセチルシステイン基) で置換される経路である。いくつかの種における代謝試験が報告されている。

キントゼンの急性経口 LD_{50} はラットおよびイヌとも、1.5 g/kg を上回った。経皮 LD_{50} はウサギで 5 g/kg を上回り、ラットにおける 4 時間 LC_{50} は 1.7 mg/L 空気を上回った。キントゼンはウサギの眼に対して軽度の刺激性で、ウサギおよびヒト皮膚には刺激性を示さなかったが、モルモットおよびヒトにおいて軽度の皮膚感作物質であった。WHO は通常の用法においてキントゼンが急性危害を及ぼすことは考えられない、と分類している。

0、1250 (雄のみ)、2500、5000、10000、20000 または 40000 (雌のみ) ppm をマウスに単回混餌投与した 13 週間試験において、10000 ppm 以上の用量で最終体重に 5～8%の低下が見られ、全用量の雌雄で絶対肝臓重量の増加が見られた。40000 ppm では全マウスが死亡した。

ラットにおける短期試験が4つ実施されている。このうち、0.1%未満のヘキサクロロベンゼンを含有するキントゼンが使用されているのは1つだけである。混餌濃度0、50、3000または6000 ppmで13週間投与後、NOAELは、高用量（複数）における最終体重の軽度（6～8%）低下、肝臓重量の増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下に基づき50 ppm（3.1 mg/kg/日に相当）であった。イヌを用いた5つの短期試験（4週間～2年間）の結果が入手できた。そのうちキントゼンの純度規格を満たしているのは1つだけであった。この1年間試験では0、15、150または1500 ppmが混餌投与され、1500 ppmにおいて、肝臓重量の増加および肝細胞肥大が見られ、血清中アルカリフォスファターゼおよびコレステロールレベルの上昇ならびにアラニンアミノトランスフェラーゼ活性およびクレアチニンレベルの低下を伴っていた。NOAELは、4.2 mg/kg/日に相当する150 ppmであった。サルに2 ppmを混餌投与した70日間試験では、有害影響は認められなかった。ウサギの皮膚に0、30、300または1000 mg/kgのキントゼンを6時間/日で21日間投与した試験では、1000 mg/kg/日において、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の有意な低下が見られた。刺激性またはその他の有害影響は観察されなかった。

マウスにおける4つの長期（72～103週間）経口投与試験が入手できたが、被験化合物が汚染物質基準を満たしていたのは1つだけであった。混餌濃度0、2500、5000 ppmを使用したこの103週間試験では、最終体重が雄（2500 ppmで4%、5000 ppmで10%）および雌（18%および21%）で低下した。雌での体重低下が10%を超えたのは2500 ppm、92週間後だけであったので、NOAELは2500 ppm（360 mg/kg/日に相当）であったが、*Klebsiella*感染があったため、解釈は困難である。発がん性の証拠は認められなかった。原体級キントゼン（純度の明記なし）を週に2回12週間マウスに経皮投与（アセトン中0.3%キントゼンを0.2 mL）した後、クロトン油を週に2回、20週間経皮投与した試験では、促進物質の非存在下において腫瘍の誘発は見られなかった。

ラットを用いた4つの長期試験（2年間）のうち、汚染物質基準を満たしているのは1つだけであった。この試験では0、20、3000または6000 ppmが使用され、3000および6000 ppmにおいて甲状腺濾胞腺腫が見られ、6000 ppmでおそらくがん腫が（特に雄で）認められた。3000および6000 ppmでは薬剤代謝酵素活性が上昇した際に発生するものと区別で

きない肝細胞肥大（主に中葉）も見られた。これら2つの高用量では、ほとんどの時期、甲状腺および上皮小体の絶対および相対（体重および脳重量に対する）重量が高値であった。甲状腺ホルモンに関する特別90日間試験では肝細胞肥大が認められたが、20 ppmに90日間暴露後に認められた極く軽度のものだけであった。90日間の投与中止後には、完全な回復が認められた。甲状腺および上皮小体の重量は、30日間暴露後にのみ低下した。6000 ppmでは、トリヨードチロニンおよびチロキシンレベルが低下し、甲状腺刺激ホルモンのレベルが投与期間中のほとんどの時期に有意に上昇した。90日後に、リバーストリヨードチロニンレベルが低下した。これらの変化はいずれも投与中止後90日以内に回復した。甲状腺ホルモンレベルの変化はミクロソームの酵素活性の上昇と一致し、ここから、トリヨーオドチロニンおよびチロキシンの分泌の増加、その後、視床下部－下垂体－甲状腺軸の破壊に到り、このため、甲状腺刺激ホルモンの循環レベルが上昇した。甲状腺刺激ホルモンはトリヨードチロニンおよびチロキシンの産生増加の引き金となり、甲状腺における濾胞過形成と相まって、腺腫、より稀にはがん腫の発生に到る。つまりキントゼンは発がん性である。甲状腺腫瘍の誘発は、甲状腺刺激ホルモンレベルの上昇から明らかなように、甲状腺機能の破壊に伴う二次的なものと思われる。この影響のNOAELは1 mg/kg/日に相当する20 ppmであった。

ラットにおける2つの多世代試験のうち1つが汚染レベル基準を満たしていた。混餌濃度0、20、3000、6000 ppmならびに各世代2同腹仔を用いたこの試験において、混餌濃度3000および6000 ppmでは仔および成獣の体重が低下した。NOAELは1 mg/kg/日に相当する20 ppmであった。

発生毒性試験において、マウス13匹（口蓋裂および腎臓無形成――その後ヘキサクロロベンゼン汚染により誘発されたものと判明――の発生率試験の一部）に500 mg/kg/日を妊娠7～16日目まで強制経口投与した。流産が起こり、口蓋裂の発生率は低く（2%）、内反足の発生率が高かった（23%）。顕著な母動物毒性が見られた。他の全試験と同様、投与物質は懸濁液ではなく、溶液となった。ADIを決定する際に、この試験は考慮しなかった。ラットを用いた3つの発生毒性試験のうち、0、30、600、1200 mg/kg/日の用量を用いた1つの試験だけが合格であった。母動物毒性および発生毒性のNOAELは1200 mg/kg/日を上回った。奇形誘発の証拠はなかった。0、12、120、250 mg/kg/日または0、6.2、120 mg/kg/

日を投与したウサギでは、120 mg/kg/日で母動物毒性が、また 250 mg/kg/日では、仔の体重低下、吸収胚の増加、死産発生率の上昇など、胚および胎仔毒性が観察された。いずれの用量でも、奇形の増加は見られなかった。

多数の試験（例えば、マウスおよびラットにおける長期試験、ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験）において、高用量では感染症の発生率が幾分上昇するようであった。病理組織学的検査において免疫系への影響は認められないが、キントゼンが免疫系に影響を及ぼす可能性を調べる試験を実施できれば有用であろう。

キントゼンは多数の *in vitro* 遺伝毒性試験で調べられている。培養細胞で観察された染色体異常出現頻度の上昇を確認するため、許容できるアッセイが必要である。

ADI は、2 年間試験、甲状腺毒性試験ならびにラットにおける 2 世代試験での NOAEL、1 mg/kg/日、に基づき、安全係数 100 倍を用いて、0～0.01 mg/kg 体重と決定された。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 2500 ppm、390 mg/kg/日に相当（103 週間発がん性試験）

ラット： 20 ppm、1 mg/kg/日に相当（24 ヶ月間発がん性試験、多世代試験、甲状腺毒性試験）、1200 mg/kg/日（発生毒性試験）

ウサギ： 12 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）、120 mg/kg/日（発生毒性試験における胚および胎仔毒性）

イ　ヌ： 150 ppm、4.2 mg/kg/日（1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.01 mg/kg、0.1%未満のヘキサクロロベンゼンを含有するキントゼン

本化合物の継続評価に有益な情報を提供すると思われる試験

1. 染色体異常を評価するための *in vivo* 遺伝毒性試験

2. キントゼンの免疫系への干渉を評価する試験

3. ヒトにおけるさらなる観察

152　グアザチン
JMPR
(P-JM-152-933) **Guazatine (Pesticide residues in food: 1997 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)**

コメント

グアザチンは二量体および三量体グアニド化 1,8－ジアミノ-オクタンの三酢酸塩の製剤で、多様なオリゴマーおよび反応生成物をも含有する。この会議はグアザチンの生産管理および規格が適切ではないことを懸念した。記述した 70%という純度は混合物の約 1.5%を占める成分への規格に基づくもので、他の成分レベルについては何も管理していない。主要な毒性試験で使用したバッチの成分が 1990～1991 年の同じ時期に生産された他のバッチと同様であったことを示すいくつかのデータが提供された。しかし、毒性試験で使用されたバッチが現在生産されているものを代表しているということを確認できるデータはなかった。

^{14}C-標識化合物をラットに経口投与すると、グアザチンの幾つかの成分は限られた量が吸収され、その後急速に排泄された。24 時間以内に、投与量の 85～94%が糞中に排泄され、3～6%が尿中に、1%未満が呼気中に排泄された。放射性標識が最も高レベルだったのは腎臓および肝臓であった。唾液腺、下垂体および甲状腺もまた有意な量の残留物を含んでいる証拠が認められた。2 mg/kg の用量を 14 回投与した試験では、肝臓および腎臓への蓄積性は限られていた。静脈注射による試験の結果は、グアザチンの幾つかの成分が胃および唾液腺を経由して分泌され消化管に戻される可能性を示していた。グアザチンの代謝の特徴はまだあまり把握されていないが、*in vivo* ではモノ脱アミノ反応（monodeamidination）およびジ脱アミノ反応（dideamidination）が重要な役割を果たしている。

グアザチンは重度の局所刺激を誘発し、単回経口投与は中等度の毒性影響をもたらし、ラットにおける経口 LD_{50} 値は 280 mg/kg である。WHO はグアザチンを中等度に有害と分類している（WHO、1996）。

ラットを用いた多数の短期試験において、0、60、200、800/1200 または 1500/2000 ppm のグアザチンが 14 週間混餌投与された。60 および 200 ppm では、血清アルカリホスファターゼ活性が軽度に低下したが、体重増加量ならびに病理、血液、尿検査の結果に有意な変化は認められなかった。800 ppm 以上では、体重増加量の低下、アラニンおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇ならびにアルカリホスファターゼ活性の低下が見られると共に、腸管の局所刺激および耳下腺排出管の単核細胞浸潤を伴う上皮過形成など病理学的変化が認められた。腎臓、肝臓および心臓の重量増加が認められたが、関連した病理組織学的変化を伴ってはいなかった。全体NOAELは10 mg/kg/日に相当する200 ppm であった。

13 週間用量設定試験において、マウスに 0、10、50、200、500 ppm のグアザチンが投与された。200 ppm 以上の雌雄に体重増加量の有意な低下が見られた。500 ppm では雌雄両方に、肝臓重量の増加および小葉中心性肝細胞の変性が見られた。200 ppm 以上では、赤血球パラメータに変化が見られた。10 および 50 ppm では有意な影響は報告されなかったが、この試験では組織学的検査が限定されていることから、NOAEL は決定しなかった。

イヌでの 1 年間試験において、0、25、75、250 ppm のグアザチンが投与された。250 ppm の混餌濃度では、雌で体重増加量の減少、雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇、雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇が観察された。75 ppm の雌では、体重増加量が低下した。NOAEL は 0.8 mg/kg/日に相当する 25 ppm であった。

ラットに 0、20、60、200 ppm または 0、50、150、350 ppm を投与した 2 つの 2 年間試験において、グアザチンは発がん性ではなかった。非腫瘍性所見として、血清中アラニンおよびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の低下、唾液腺過形成、精巣萎縮が 350 ppm において認められた。0、10、100、300 ppm のイミノクタジンを投与した 2 年間試験では、腫瘍発生率の上昇は報告されていない。全体 NOAEL は 7 mg/kg/日に相当する 150 ppm であった。

マウスを用いた発がん性試験において、0、50、120、300 ppm のグアザチンが投与され

た。120 および 300 ppm で悪性腫瘍の発生率が上昇した：120 ppm および 300 ppm の雄で肝臓および脾臓の血管肉腫が、また、300 ppm の雌で肝細胞がんが見られた。300 ppm の雄では腎尿細管腫瘍（腺腫およびがん）の発生率が上昇した。これらは使用した系統のマウスでは稀なタイプの腫瘍であり、通常は 0～6%にしか見られない。グアザチン投与マウスにおけるこれらの腫瘍の絶対発生率は低く、統計学的に有意ではなかったが、背景対照での発生率よりは明らかに高かった。腫瘍発生のメカニズムについては確証的な情報はなかった。この試験で見られた非腫瘍性影響は、300 ppm の雌に見られた肺におけるリンパ性病巣、細気管支－関連リンパ組織、角質化した膣上皮、脳鉱質沈着の発生率上昇である。300 ppm を投与した雌雄においては、体重増加量が約 20%低下した。更に、イミノクタジン（0、10、100、300 ppm）を用いた試験を説明する概要では、300 ppm を投与した雄で腎臓上皮腫瘍の発生率のわずかな上昇が報告されている。この会議では、未知のメカニズムによる稀な悪性腫瘍の発生は重大な問題であると考えられた。マウスへの長期投与の全体 NOAEL は、17 mg/kg/日に相当する 120 ppm 雄において血管肉腫の発生率が上昇したことに基づき、6.8 mg/kg/日に相当する 50 ppm であった。

グアザチンの遺伝毒性については、適切な一連のアッセイにおいて試験されている。この会議はグアザチンが遺伝毒性を有しないと結論した。

ラットに 0、60、200 ppm を投与した多世代繁殖毒性試験では、12 mg/kg/日に相当する最高用量でも有意な影響は見られなかった。0、50、150、350 ppm を投与したラット 2 世代繁殖毒性試験でも、22 mg/kg/日に相当する最高用量において繁殖成績に影響はなかった。

ラットを用いた発生毒性試験では、0、5、10、20 mg/kg/日のグアザチンが投与された。母動物毒性、催奇形性、胎仔毒性に関する NOAEL は試験した最高用量の 20 mg/kg/日であった。ある用量設定試験では、40 mg/kg/日で有意な死亡率が記録された。

ウサギを用いた発生毒性試験において、0、2.8、5.6 または 11 mg/kg/日のグアザチンが投与された。最高用量でも、胎仔毒性、催奇形性の症状は見られなかった。母動物の体重増加量の顕著な低下に基づき、NOAEL は 5.6 mg/kg/日であった。

この会議は、グアザチンについては組成に関する情報が適切ではないこと、マウスで稀な悪性腫瘍を引き起こす懸念があることなどから、ADI を確立することはできない、と考えた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 50 ppm、6.8 mg/kg/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

ラット： 150 ppm、7 mg/kg/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）
350 ppm、22 mg/kg/日に相当（2 世代繁殖毒性試験での最高用量）
20 mg/kg/日（発生毒性試験での最高用量）

イ ヌ： 25 ppm、0.8 mg/kg/日（1 年間毒性試験）

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

1. 最近の生産工程から採取したグアザチンのバッチにおける個々の成分レベルに関するデータ
2. マウスにおける腫瘍発生メカニズムの研究
3. グアザチンの全成分の吸収、排泄および代謝の程度の解明
4. 毒性試験で使用された設定用量が遊離基あるいは三酢酸塩として表記されているか否かの説明

182　クロルデン
JMPR
(P-JM-182-737) Chlordane (Pesticide residues in food: 1986 evaluations. Part II Toxicology)

コメント

ラットおよびマウスに *cis*-クロルデン（α-クロルデン）を経口投与した比較試験の結果は、その吸収、分布および排泄に関する有意な質量的な差を示している。しかし、これらの種のうちどちらがヒトのモデルとして優れているかは不明のままである。

前にも指摘した通り、クロルデンの組織への蓄積性については不明な部分があり、これほどではないが、ヘプタクロル（heptochlor）および／またはその代謝物についても同様である。これまでに、ヒト乳汁および脂肪組織中に *trans*-ノナクロルおよびオキシクロルデンの存在が知られている（IPCS、1984）。1982 JMPR はラットとヒトでのクロルデン代謝に有意な差を指摘しているが、*trans*-ノナクロルなどの代謝物についてはヒト組織に蓄積する可能性を懸念している。

最近のヒトでのデータは、一般市民の血液中に低レベルの *cis*-および *trans*-オキシクロルデン、*cis*-および *trans*-ノナクロルおよびその代謝物が存在することを示唆している。これらの試験は、*trans*-ノナクロルまたはオキシクロルデンのいずれもがヒト組織に有意な程度で蓄積するとは示していない。したがって、ラットを用いてオキシクロルデンで更に試験を行う必要はない。

吸入試験では、サル（*Macaca irus*）はラットよりもクロルデンの毒性に対する感受性が低い。ヒヒでの試験において、低混餌濃度のクロルデンが血清リポタンパク質またはコレステロール値に有害影響を及ぼす形跡はなく、また、アテローム性動脈硬化症の発生はなかった。

最近のラットにおける長期混餌毒性試験は、以前に実施された試験の結果を確認し、拡

大するものであった。25 ppm 投与の雄ラットでは、肝臓に有意なレベルの増殖性病変が見られた。これよりも低用量では、適応反応を示唆する肝臓変化が起こっていたが、毒性学的有害影響を表わしているとは考えられなかった。

その後の長期混餌投与試験もまた、マウスにおけるクロルデン毒性の標的臓器が肝臓であることを確認した。12.5 ppm の雄マウスで肝臓腫瘍が発生したが、これより低用量でも有意な肝臓変化が見られた。クロルデンはマウスの肝臓において腫瘍プロモーターとして作用しているようである。

職業的に暴露した人々を対象にした 2 つの死亡率調査から得られた疫学データでは、クロルデン暴露が死亡率もしくは循環器疾患またはがんの発生に有害影響を及ぼすという形跡はない。しかし、群サイズが比較的小さく、暴露の期間および程度が不確実であるため、これらデータの価値は限定される。

暫定的 ADI を変換し、低レベルでの ADI を求めた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　混餌投与で 1 ppm、0.12 mg/kg/日に相当
イ　ヌ：　混餌投与で 3 mg/kg、0.075 mg/kg/日に相当
ラット：　混餌投与で 1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.0005 mg/kg

更なる研究または情報

本化合物の継続評価に有用な情報をもたらすと思われる研究

ヒトでの更なるモニタリングデータ

特にシトクロムP-450誘発について重点を置いた、マウス以外の種におけるジエチルニトロサミン誘発性肝臓腫瘍に対するクロルデンの促進活性に関する研究。

210　四塩化炭素
JMPR
(P-JM-210-048) **Carbon tetrachloride (FAO Meeting Report PL/1965/10/2)**

報告された実験研究に関するコメント

1. 四塩化炭素は慢性蒸気毒性が比較的強く、数種に関する蒸気毒性試験結果から算出した工業的安全レベルは、大気中 10 ppm に引き下げられている。四塩化炭素は吸収されると、活発に代謝される。

2. 四塩化炭素はマウスおよびハムスターで腫瘍を誘発するが、ラットその他の種では誘発せず、急性暴露によって損傷される臓器、即ち肝臓、にのみ腫瘍を引き起こすという点で他の多くの発がん物質とは異なる。この化学物質の広範な工業利用経験の結果から、ヒトが四塩化炭素の発がん作用に感受性である、ということを示唆する証拠はないと考えられた。

3. 穀類の燻蒸剤として使用する場合、そのほとんどは輸送および保管の間に失われるが、残留物は粉砕した後でさえ存在する可能性がある。5.7 ppm の四塩化炭素を含有する小麦粉で焼いたパンから、四塩化炭素は検出されなかった。

4. 四塩化炭素は穀物中に存在する脂肪に溶解するが、食品成分と化学反応を起こすという証拠はない。

評価

入手できた毒性学的データから、四塩化炭素の許容 1 日摂取量を算出することは不可能である。四塩化炭素は哺乳動物肝臓に毒性影響を及ぼすことから、未変化化合物の残留物（現行分析方法での感度は 0.01 ppm）が消費者に到達することはないという条件で燻蒸剤としてのみ使用すべきである。

要求される更なる研究

1. 処理後に食品中に残留する四塩化炭素の量、ならびに、四塩化炭素に対する加工および調理の影響に関する更なる研究

2. 2種の哺乳動物において、長期混餌投与試験を実施すべきである。

224　ジクロラン
JMPR
(P-JM-224-947) **Dicloran (JMPR Evaluations 1998. Part II　Toxicological)**

コメント

ジクロランはラット、ヤギ、ヒトに経口投与後、急速に吸収、代謝され、主に尿中に排出される。また、メンドリでも急速に排泄される。ラットは放射性標識の大部分（90～96%）を 24 時間以内に排泄し、70%を超える量を尿中に、用量によって 13～22%を糞中に排泄する。排泄は 48 時間後までにほぼ完了し（投与量の 91～97%）、総組織残留物は 0.2～0.3%である。組織中濃度が最も高かったのは肝臓（0.05～0.06 mg/kg）および腎臓（0.02 mg/kg）であった。高用量においてのみ、動物の糞中に未変化親化合物が検出された。主な尿中代謝物は 2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリンの硫酸およびグルクロニド抱合体で、これらは投与した総放射性標識の 55～79%を占め、主な糞中代謝物はグルタチオン抱合体の誘導体であった。親化合物およびそのグルタチオン抱合体は植物における主な残留物であった。これら代謝物のうち、毒性が懸念されるものはなかった。ジクロランが抱合体として急速に排泄されることは、これが *in vivo* で容易に代謝されることを示している。

ラット尿における主代謝物（2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリン）はヤギの尿中では検出されず、ヤギ尿には、グルクロニダーゼやスルファターゼでは加水分解されない、より極性の強い抱合体が含まれた。ヤギにおいて、ジクロランは 4-アミノ-2,6-ジクロロ-アニリンへと還元され、4-アミノ-3,5-ジクロロアセトアニリド（尿中 4～6%）へとアセチル化されて、これが急速に代謝され、尿および糞中へと排泄されるが、ヤギ肝臓では 1 つの反応性中間物質が生成され、高分子と共有結合する。ジクロラン代謝の種差はまたイヌおよびマウスでも明らかであり、イヌで観察された光感受性眼毒性影響、他の哺乳動物では見られないがマウスで観察されたメトヘモグロビン血症の一部は、この種差によって説明される。予備試験の結果は、ヒトにおけるジクロランの代謝物はラットと同様であることを示唆している。回復は完全と考えられるが、排泄はヒトの方がラットよりも幾分緩慢で、投与物のほとんどが 1.5 日以内に排泄される。

経口投与した場合、ジクロランの毒性は種によって低ないし軽度である。経皮毒性は低く、皮膚刺激性はなく、軽度の眼刺激性を有し、皮膚感作物質ではない。

WHO は、正常な使用においてジクロランが急性危害を示すおそれはない、と分類している（WHO、1996)。

ウサギに経皮投与した、またマウスおよびラットに混餌または強制経口投与した短期毒性試験、ならびにマウス、ラット、イヌに混餌投与した長期毒性試験の結果は、肝臓が主要な標的器官であることを示している。経口投与した場合、全種で一貫して肝臓重量の増加および小葉中心性肝臓肥大が観察され、マウスにおける短期および長期試験では、脾臓活性の亢進および脾臓髄外造血は認められなかった。

ジクロランを 0、300、600、1200 ppm で 60 日間マウスに混餌投与した場合の NOAEL は、600 ppm 以上で肝臓疾患、脾臓髄外造血が見られ、メトヘモグロビンが増加したことから、300 ppm（49 mg/kg/日に相当）であった。

マウスに 0、15、45、135、400、600 mg/kg/日を強制経口投与した 90 日間試験では、45 mg/kg/日以上の雄で有意な赤血球増加症および雌で高コレステロール血症および脾臓髄外造血発生率の有意な上昇が認められたことから、NOAEL は 15 mg/kg/日であった。

0、1000、3000 または 5000 ppm ジクロランを含有する飼料を与えた 90 日試験では、全投与群で有意な体重増加量の低下と共に、肝臓および甲状腺に影響が見られたため、NOAEL を決定することはできなかった。0、500、750 ppm のジクロランを含有する飼料を与えたラットにおける 8 週間試験では、750 ppm で体重増加量の低下、摂餌量の減少、病理組織所見を伴う肝臓重量の増加が認められたことから、NOAEL は 500 ppm（44 mg/kg/日に相当）であった。

0、30、300、3000 ppm のジクロランを 6 ヶ月間ラットに混餌投与した試験では、3000 ppm で体重が低下し、肝臓および脾臓重量が増加したことから、NOAEL は 300 ppm（22 mg/kg/

日に相当）であった。

0、35、140、350 mg/kg/日を 4 週間強制経口投与した試験では、140 mg/kg/日で発育抑制ならびに肝臓の肥大および空胞化が認められたことから、NOAEL は 35 mg/kg/日であった。

混餌濃度 0、50、175、600 ppm をマウスに投与した 18 ヶ月間発がん性試験では、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性ヘモジデリン沈着症、肝臓の限局性および単細胞壊死ならびに小葉中心性肝細胞の空胞化が認められたことから、NOAEL は 175 ppm（25 mg/kg/日に相当）であった。マウスにおいて発がん性の証拠はなかった。

2 年間の暴露による毒性を評価するため、2 つの試験がラットで実施された。ラットには 0、20、100、3000 ppm または 0、1000 ppm 濃度のジクロランを含有する飼料が与えられた。3000 ppm で体重、摂餌量および血液学的検査パラメータの変化、脾臓色素沈着、肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大ならびに甲状腺肥大が認められたことから、NOAEL は 1000 ppm（59 mg/kg/日に相当）であった。これら試験では発がん性の証拠はなかったが、これら試験ではジクロランの発がん性を完全に評価することはできないと考えられた。

混餌濃度 0、20、100、3000 ppm のジクロランを 2 年間与えたイヌでは、血液学的検査および血液生化学検査パラメータに投与関連性の変化が認められると共に、肝臓、脾臓および腎臓重量に有意な増加が認められ、3000 ppm では、肝細胞のサイズが不規則、中等度の肝細胞肥大、肝臓および脾臓への色素沈着亢進など、組織学的変化を伴っていた。NOAEL は 1.7 mg/kg/日に相当する 100 ppm であった。

ジクロランはほとんどの分析において変異原性を示していないが、より最近の復帰突然変異試験および有糸分裂組み換え試験では、しばしば陽性反応が見られた。ショウジョウバエ（*Drosophila*）における伴性劣性突然変異を見る分析の結果はあいまいであった。この会議は、ジクロランが遺伝毒性である可能性は低い、と結論した。

生殖毒性および発生毒性試験の結果は、ジクロランがラットおよびウサギにおいて生殖毒性物質ではなく、催奇形性物質ではないことを示すものであった。ジクロランはウサギ

において、母動物毒性が生じる用量で胚毒性を示したが、ラットでは母動物毒性または発生毒性に関するNOAELを決定することはできなかった。

混餌濃度0、50、250、1250 ppmをラット投与した2世代繁殖毒性試験（世代あたり1同腹仔）では、1250 ppmで体重増加量が低下し、肝臓重量が増加したことから、全身毒性に関するNOAELは250 ppm（21 mg/kg/日に相当）であった。また、1250 ppmでF_1仔およびF_2仔の体重が低下したことから、生殖毒性および発生毒性に関するNOAELも250 ppm（21 mg/kg/日に相当）であった。

発生毒性試験において、妊娠6～15日目まで0、100、200、400 mg/kg/日のジクロランがラットに強制経口投与された。全投与群で、平均母動物体重増加量が有意に低下し、全胚吸収の発生率が高かったため、母動物毒性および発生毒性に関するNOAELを決定することはできなかった。この試験ではジクロランの催奇形性は認められなかった。

ウサギにおける発生毒性試験では、0、8、20、50 mg/kg/日のジクロランが、妊娠6～18日目に強制経口投与された。20および50 mg/kg/日の投与初期、母動物の体重増加量が低下したことから、母動物毒性のNOAELは8 mg/kg/日であった。50 mg/kg/日の胎仔において、着床後胚損失率のわずかな上昇、胆嚢の軽微な異常の発生率のわずかな上昇、四肢骨端部位の骨化遅延が認められたことから、発生毒性に関するNOAELは20 mg/kg/日であった。

イヌにジクロランを長期経口投与後、角膜および水晶体に病変の発生が認められた。1977年合同会議は、1974年会議で要求された追加データを審査し、イヌでは観察されるが他の哺乳動物では観察されない光感受性・眼毒性影響の一部はジクロラン動態の種差によるものである、と結論した。最近の試験のいずれにおいても眼毒性影響は認められていないが、イヌでの更なる試験は実施されていない。

二重盲検臨床試験において、男性20人に10 mgのジクロラン(0.14 mg/kg/日に相当)を、10人がプラセボを、1日1回、90日間投与した。用量および投与期間は、果実および野菜を1年間摂取した際に推定される最大残留量に基づいて選択された。この用量でのジクロ

ラン投与により有害影響が生じるという形跡はなかった。

イヌでの2年試験で観察された肝臓および血液学的影響についてのNOAEL、1.7 mg/kg/日、および200倍の安全係数に基づき、ADIは0～0.01 mg/kg/日と決定された。通常より大きい安全係数を使用したのは、ラットでの長期試験がジクロランの発がん性を評価するには不適切であったこと、また、ラットにおける母動物毒性および発生毒性に関するNOAELがないためである。

ジクロランを経口投与または経皮投与した際の毒性は弱いないし軽度であるため、また、急性影響が生じるのは極めて高用量だけであるため、急性RfDを当てることはできず、ADIとラットにおける母動物毒性および発生毒性に関するLOAELとの差は10000倍となった。したがってこの会議は、急性残留物摂取が消費者にリスクをもたらすとは考えられないと結論した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　300 ppm、49 mg/kg/日に相当（8週間毒性試験で試験した最低用量）
15 mg/kg/日（13週間毒性試験）
175 ppm、24 mg/kg/日に相当（18ヶ月間発がん性試験）

ラット：　35 mg/kg/日（4週間毒性試験の最低用量）
500 ppm、44 mg/kg/日に相当（8週間毒性試験で試験した最低用量）
300 ppm、22 mg/kg/日に相当（6ヶ月間毒性試験）
1000 ppm、59 mg/kg/日に相当（2つの2年間毒性試験）
250 ppm、21 mg/kg/日（2世代繁殖毒性試験）

ウサギ：　8 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）
20 mg/kg/日（発生毒性試験）

イ　ヌ：　100 ppm、1.7 mg/kg/日に相当（2 年間毒性試験）

ヒ　ト：　0.14 mg/kg/日（90 日間毒性試験）

ヒトにおける許容1 日摂取量の推定値

0～0.01 mg/kg

急性参照用量の推定値

決定しなかった（不必要）

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

1. ラットにおける毒性・発がん性併合試験

2. ラット母動物および発生毒性に関する明確な NOAEL を決定するため、100 mg/kg/日未満における発生毒性試験

3. 哺乳動物 *in vivo* での遺伝毒性試験、例えば小核形成に関する試験

4. ヒトでの更なる観察

244　ジフェニルアミン
JMPR
(P-JM-244-949) **Diphenylamine (addendum) (JMPR Evaluations 1998. Part II　Toxicological)**

コメント

ラット、ヤギ、メンドリに経口投与後、^{14}C-ジフェニルアミンは広範に吸収され、急速に排泄された。単回投与したラットでは、45～72%が投与後 24 時間以内に、68～89%が投与の 168 時間後までに尿中に現れ、カーカス中に残ったのは投与量の 0.4%未満、個々の組織中には 0.05%未満であった。1 日 1 回、7 日間投与したヤギでは、1 日用量の 85～91%が尿中に、0.5～0.8%が乳汁中に排泄された。乳汁中の残留物濃度は 24 時間後にプラトーに達した。産卵メンドリに 1 日 1 回、7 日間投与すると、1 日用量の 84～98%が排泄物中で回収された。卵黄中の濃度は 7 日目に 0.31 mg/kg に達したが、卵白中にはいかなる残留物も見いだせなかった。ジフェニルアミンはラット、ヤギおよびメンドリにおいて広範に生体内変換を受け、環ヒドロキシル化すると共に、グルクロン酸抱合体および硫酸抱合体を生成した。未変換ジフェニルアミン（用量の 3%未満）に加え、以下の 12 の代謝物が全用量で同定された：4,4'-ジヒドロキシジフェニルアミン（抱合しない形で、*O*-硫酸塩および *O,O*-二硫酸塩として）、4-ヒドロキシジフェニルアミン（抱合しない形で、*O*-ジグルクロニド、*N*-グルクロニド、*O*-硫酸塩および *O,N*-ジグルクロニドとして）、インドフェノール（抱合しない形で、*O*-硫酸塩として）、3-ヒドロキシジフェニルアミンおよび 2-ヒドロキシジフェニルアミン。これらの代謝物は投与量の約 80～90%を占め、大部分はその硫酸塩およびグルクロニド抱合体として排泄された。ジフェニルアミン構造の開裂は観察されなかった。卵およびメンドリの組織中にのみ検出される 4-ヒドロキシジフェニルアミンの極性オリゴマーを除き、メンドリおよびヤギで報告された代謝物はすべてラットでも検出された。リンゴの皮および果肉で植物代謝物の残留物が多数同定されたが、投与から 40 週間後の総残留物の最も大きな部分を占めているのは未変換ジフェニルアミンであった。主代謝物はグルコース抱合体としての 4-ヒドロキシジフェニルアミンであった。他に同定された代謝物は：2-ヒドロキシジフェニルアミン、3-ヒドロキシ-ジフェニルアミンおよびジヒドロキシジフェニルアミン（おそらく 2,4 異性体）であった。これらの化合物は遊離型か、単糖ま

たはオリゴ糖と抱合していた。植物で同定されたヒドロキシル化代謝物（アグリコン）はすべてラットでも認められたが、抱合する種は一般にそれぞれ異なっていた。

1 つの試験において、ジフェニルアミン（純度 99.9%）はラットへ急性経口投与後、軽度毒性（LD_{50} は約 3000 mg/kg）であったのに対し、別の試験において超精製したジフェニルアミン（純度 99.0～100.1%）は基本的に無毒（LD_{50} > 15000 mg/kg）であった。

WHO はジフェニルアミンを急性毒性物質とは分類していなかった。

混餌濃度 0、10、520、2600、5200 ppm のジフェニルアミンを 90 日間投与したマウスでは、血液学的パラメータに用量依存性の変化（赤血球数の減少、赤血球容積の低下、網状赤血球数の増加）が観察された。520 ppm 以上の混餌濃度において、平均赤血球ヘモグロビン数が有意に増加した。剖検では、520 ppm 以上の混餌濃度においてヘモジデリン沈着症および充血を伴い暗色に腫大した脾臓が観察された。520 ppm の雌雄では、脾臓の髄外造血が亢進した。520 ppm の動物における血液学的パラメータの変化ならびに剖検所見に基づき、NOAEL は 10 ppm（1.7 mg/kg/日に相当）であった。

混餌濃度 0、150、1500、7500、15000 ppm のジフェニルアミンを 90 日間投与したラットにおいて、1500 ppm では体重および体重変化量が全般に対照値を下回ったが、7500 ppm 以下の用量では対照値と有意な差はなかった。1500 ppm では雌のコレステロール濃度が用量と共に上昇し、対照値とは有意な差を示した。雌については、1500 ppm 以上の動物で肝臓の絶対および相対重量が用量と共に上昇し、相対重量は対照値と有意な差を示した。病理組織学的検査を行うと、7500 および 15000 ppm の雌雄において、肝臓における髄外造血亢進および色素沈着、脾臓における髄外造血、ヘモジデリン沈着症および充血、腎臓の色素沈着が明らかになった。更に、1500 ppm の全雌が脾臓に、極軽度ないし軽度の髄外造血およびヘモジデリン沈着症を示した。NOAEL は、1500 ppm の雌ラットで血液生化学検査パラメータの変化、臓器重量の増加、肉眼的および組織学的変化に基づき、150 ppm（12 mg/kg/日に相当）であった。

ウサギの群を蒸留水中ジフェニルアミンに 0、100、500、1000 mg/kg/日の用量で 1 日 6

時間、経皮暴露した。影響は観察されなかった。肉眼的剖検では、中用量および高用量のウサギの胃に暗赤色の病巣が明らかであり、用量と共に数が増加した。全身影響のNOAELは、500 mg/kg/日で雌雄の胃への影響に基づき、100 mg/kg/日であった。

0、10、25、50 mg/kg/日の用量のジフェニルアミンをゼラチンカプセルに入れ、90日間、イヌの群に投与した。投与に関連する影響はなかった。NOAELは試験した最高用量の50 mg/kg/日であった。

発がん性試験において、0、520、2625または5200 ppmのジフェニルアミンを飼料に混入し、78週間マウスに与えた。520 ppm以上では、雌に赤血球容積の低下が見られ、雌雄で脾臓充血およびヘモジデリン沈着症が認められた。2600 ppm以上では、再生不良性貧血（regenerative anaemia）と一致する明白な血液学的影響が観察された。腫瘍の発生率は対照と比べて高くなかった。高用量（複数）における体重増加量の低下、生存率の低下、ならびに血液学的、肉眼的および鏡検病理学的パラメータの有意な変化に基づき、毒性影響のNOAELは520 ppm（73 mg/kg/日に相当）であった。520 ppmで認められた血液学的影響の発生率および重症度は、この用量がNOAEL／LOAEL閾値に近いことを示していた。発がん性の証拠はなかった。

毒性および発がん性の併合試験において、0、200、750、3750、7500 ppm（雄）、0、150、500、2500、5000 ppm（雌）の濃度でジフェニルアミンを含有する飼料をラットに与えた。500 ppm以上において、赤血球数、ヘモグロビン濃度、赤血球容積の低下が雌雄両方で観察された。これらの低下が統計学的に有意であったのは750 ppmの雄および500 ppmの雌だけで、散発的であった。750 ppm以上の雄の肝臓および脾臓において、髄外造血が増加した。2625 ppm以上において、再生不良性貧血と一致する明白な血液学的影響が観察された。腫瘍の発生率には、対照値と比べて有意な上昇はなかった。500 ppm以上の混餌濃度において血液学的および組織学的影響が認められたことから、NOAELは150～200 ppm（7.5 mg/kg/日に相当）であった。体重増加量が抑制されなかったこと、血液学的変化のみが500～750 ppmで散発的に観察されたことから、これは閾用量に近いと思われた。発がん性の証拠はなかった。

0、10、25、100 mg/kg/日の用量のジフェニルアミンをゼラチンカプセルに入れ、1年間

イヌに与えた。雄の血小板数および雌雄の総ビリルビン濃度が統計学的に有意に対照群を上回った。血液学的および血液生化学的変化に基づき、毒性の NOAEL は 10 mg/kg/日、LOAEL は 25 mg/kg/日であった。

ラット 2 世代繁殖毒性試験において、混餌濃度 0、500、1500、5000 ppm のジフェニルアミンを交配前に投与した。母動物毒性の NOAEL は観察されなかった。F_1 雌における脾臓腫大、全世代の雌雄における脾臓充血およびヘモジデリン沈着症の増加、F_0 雌における肝細胞肥大に基づき、LOAEL は 500 ppm (40 mg/kg/日に相当) であった。発生毒性の NOAEL は、1500 ppm 以上の F_2 仔における統計学的に有意な平均体重低下に基づき、500 ppm (46 mg/kg/日に相当) であった。生殖毒性の NOAEL は 1500 ppm (120 mg/kg/日に相当) であった。ヘモジデリン、脾臓充血、肝細胞肥大が全用量の親動物で観察されたが、低用量ではその発生率も重症度も高用量より低く、低用量は親毒性について NOAEL／LOAEL の閾値に近いことが示唆された。

発生毒性試験において、0、10、50、100 mg/kg/日のジフェニルアミンを妊娠 6～15 日にラットに強制経口投与した。母動物毒性の NOAEL は、100 mg/kg/日において脾臓が腫大し、黒みがかり、重量増加したことに基づき、50 mg/kg/日であった。発生毒性の NOAEL は試験した最高用量である 100 mg/kg/日であった。

発生毒性試験において、0、33、100、300 mg/kg/日のジフェニルアミンを妊娠 7～19 日目のウサギに強制経口投与した。300 mg/kg/日において体重増加量および摂餌量が低下したことに基づき、母動物毒性の NOAEL は 100 mg/kg/日であった。発生毒性の NOAEL は試験した最高用量の 300 mg/kg/日であった。

ジフェニルアミンの遺伝毒性は 3 つの分析で調べられている。細菌の突然変異およびマウス骨髄 *in vivo* での小核誘発については、陰性の結果が得られた。弱い陽性反応が観察されたのはマウスリンフォーマ細胞 *in vitro* での突然変異についてのみであり、陽性反応が認められた用量は毒性影響が比較的強く、突然変異体の出現頻度は用量と共に上昇しなかった。この会議は、ジフェニルアミンは幾分遺伝毒性を示すが、ヒトに遺伝毒性危害を及ぼす可能性は低い、と結論した。

ラットを用いた2年間毒性および発がん性試験における7.5 mg/kg/日に相当する150 ppmというNOAELおよび安全係数100倍に基づき、ADIは0～0.08 mg/kgと決定された。

ジフェニルアミンは急性毒性が弱いため、急性RfDは設定しなかった。この会議は、残留物の急性摂取が消費者にリスクを及ぼす可能性は低い、と結論した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 520 ppm、73 mg/kg/日に相当（78週間発がん性試験）

ラット： 150～200 ppm、7.5 mg/kg/日（2年間毒性および発がん性試験）
500 ppm、46 mg/kg/日に相当（2世代繁殖毒性試験における生殖毒性）

ラット： 50 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）
100 mg/kg/日（発生毒性試験）

ウサギ： 100 mg/kg/日（発生毒性試験の母動物毒性）
300 mg/kg/日（発生毒性試験の最高用量）

イ　ヌ： 10 mg/kg/日（1年間毒性試験）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.08 mg/kg

急性参照用量推定値

設定しない（不必要）

本化合物の継続評価に有用と思われる情報を提供する試験

ヒトでの更なる観察

339　テクナゼン
JMPR
(P-JM-339-885) **Tecnazene (Pesticide residues in food: 1994 evaluations. Part II　Toxicology)**

コメント

放射性標識テクナゼンをラットに経口投与後、投与量の約 90%が 48 時間以内に回収された。雄では排泄量が尿と糞にほぼ等しく分配されたが、雌では大部分 (80%) が尿経由であった。投与量の残りはよりゆっくりと排泄され、投与から 7 日後にも尿および糞中で放射能が依然として検出された。呼気中二酸化炭素で検出された放射能は無視できるレベルであった。全身オートラジオグラフィーによると、投与から 24 時間後、放射能濃度が最も高かったのは雌雄とも腸内容物であった。組織中濃度が最も高かったのは腎臓、肝臓および鼻腔であった。

テクナゼンはラットにおいて広範に代謝される。合計 42 種類の代謝物が尿および胆汁から分離されており、このうち親化合物を含む 16 種類が同定された。主な代謝経路はテトラクロロベンゼングルタチオン抱合体経由であった。尿および糞中に存在する代謝物は、テトラクロロ-フェニル-メルカプタン酸抱合体、テトラクロロアニリンおよびテトラクロロチオアニソールを含む。尿および糞中の代謝物パターンは雌雄いずれのラットにおいても同じであるが、量は異なる。

雌ウサギでは、経口投与したテクナゼンの約 70%が 3 日以内に糞中で回収された。残りは主に 2,3,5,6-テトラクロロアニリンのグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体およびメルカプタン酸抱合体として尿中に排泄された。抱合していない 4-アミノ-2,3,5,6-テトラクロロフェノールもまた排泄された。

ラットにおいて、テクナゼンの経口毒性は低い。WHO (1992) は、テクナゼンは通常の使用において急性危害を及ぼす可能性は低い、と分類している。

混餌濃度 0、50、500、5000 ppm をラットに投与した 90 日間試験では、体重増加量ならびに肝臓および腎臓への影響に基づき、NOAEL は 45 mg/kg/日に相当する 500 ppm であった。

0、2、15、200 mg/kg/日をイヌに経口投与した 90 日間試験において、体重および肝臓重量への影響に基づき、NOAEL は 15 mg/kg/日であった。

イヌに 0、3.8、15、60、240 mg/kg/日のテクナゼンを経口投与した 2 年間試験では、血清中アルカリフォスファターゼ活性の上昇に基づき、NOAEL は 15 mg/kg/日であった。動物数が少ないこと、オリジナルの報告書が入手できないことから、ADI の確定においてこの試験データを考慮することはできなかった。

マウスに 0、750、1500 ppm を混餌投与した 80 週間発がん性試験において、NOAEL は 155 mg/kg/日に相当する 1500 ppm であった。発がん性の証拠、体重、死亡率、一般状態への影響はなかった。

ラットに 0、750、1500 ppm を混餌投与した 104 週間発がん性試験において、NOAEL は 56 mg/kg/日に相当する 1500 ppm であった。発がん性の証拠はなかった。この試験では、血液生化学および血液学的パラメータを評価していないので、この会議は、長期毒性の評価には不適切と考えた。

ラットに 0、300、1000、5000/2000 ppm を混餌投与した 2 世代繁殖毒性試験において、母動物毒性の NOAEL は 106 mg/kg/日に相当する 1000 ppm であった。仔毒性の NOAEL は 220 mg/kg/日に相当する 2000 ppm であった。繁殖に有害影響はなかった。

ラットに 0、15、50、150 mg/kg/日を強制経口投与した催奇形性試験では、体重増加量の低下に基づき、母動物毒性の NOAEL は 50 mg/kg/日、軽微な骨格異常に基づき胚および胎仔毒性の NOAEL は 50 mg/kg/日であった。催奇形性影響は観察されなかった。

ウサギに 0、15、45、135 mg/kg/日を強制経口投与した催奇形性試験において、母動物毒

性の NOAEL は体重低下および摂餌量減少に基づき、45 mg/kg/日であった。胚および胎仔毒性についての NOAEL は軽微な骨格異常に基づき、15 mg/kg/日であった。催奇形性影響は観察されなかった。

テクナゼンは *in vitro* では染色体異常を誘発し得るが、*in vivo* では誘発しない。細菌において変異原性は観察されなかった。この会議は、テクナゼンは遺伝毒性を有しない、と結論した。

イヌにおける 90 日間試験で得られた毒性の NOAEL、またウサギにおける催奇形性試験で得られた胚および胎仔毒性の NOAEL である 15 mg/kg/日に基づき、ADI を確定した。本化合物の長期毒性については適切なデータがないため、この会議は、NOAEL に 1000 倍の安全係数を適用した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 1500 ppm、155 mg/kg/日に相当（80 週間発がん性試験）

ラット： 500 ppm、45 mg/kg/日に相当（90 日間毒性試験）
1500 ppm、56 mg/kg/日に相当（104 週間発がん性試験）

ウサギ： 15 mg/kg/日（催奇形性試験における胚および胎仔毒性）

イ ヌ： 15 mg/kg/日（90 日毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.02 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

1. イヌにおける1年間試験

2. ラットにおける長期毒性試験

360　ドジン
JMPR
(P-JM-360-974) Pesticide residues in food 2000: DODINE

コメント

低用量（40 mg/kg）の単回および反復投与および高用量（400 mg/kg）の放射性標識ドジンをラットに投与し、その吸収、分布および排泄を調べた。投与量のうち吸収されたのは50%未満であった。投与から 120 時間後までに、尿中（41～45%）および糞中（48～60%）に排泄された量は、全群とも同程度であった。低用量群では、尿および糞中放射性標識の大部分が最初の 48 時間以内に排泄され、高用量群では 96 時間以内に排泄された。120 時間後、組織中で回収された放射性標識はほとんどなく、投与量の 3.4%が残留した。一般的に言って、放射性標識の回収は雌雄とも同程度であった。

ドジンは広範に代謝され、未代謝の親化合物が尿中で検出されることはなかった。代謝プロファイルは雌雄とも、また全群とも同様であった。4 種類の代謝物が尿中で同定された。主代謝物はΩ-酸化生成物のヒドロキシドデシルグアニジンであり、投与量の 11～24%を占めた。微量の代謝物は尿素と同定されたが、他の 2 種類は明確に同定できなかった。糞サンプルでは、親化合物が主な構成分であることが確認された（39～55%）。

ドジンは単回経口投与したマウスおよびラットにおいて軽度に毒性である。雄マウスにおいて、LD_{50} は 1700 mg/kg であった。ラットの場合、LD_{50} は雄で 750～1900 mg/kg、雌で 660～1100 mg/kg であった。ドジンは吸入暴露でも中等度に毒性を示す。LC_{50} は雄で 0.47 mg/L、雌で 0.44 mg/L であった。単回経皮投与後には、毒性は認められず、ウサギにおける LD_{50} 値は 2000 mg/kg を上回り、ラットでは 5000 mg/kg を上回った。眼および皮膚に対し重度の刺激性を示すが、皮膚感作物質ではない。WHO (1999) はドジンを軽度に有害と分類している。

齧歯類、ウサギおよびイヌにおける短期および長期毒性試験において、もっとも一貫し

て観察された影響は体重の減少および体重増加量の低下であり、摂餌量の減少を伴うことが多かった。これらパラメータの NOAEL は短期試験、長期試験とも、また、いずれの種でも同程度であった。これらの試験において、この他の毒性影響はあまり報告されていない。

マウスに 0、100、250、625 ppm を混餌投与した 8 週間毒性試験において、100 ppm を 3 週間後に 1250 ppm に増量すると、試験した最高用量である 1250 ppm (230 mg/kg/日に相当) でおそらく投与に起因する 1 例の死亡、体重増加量の低下、肝細胞における細胞質好酸球増多症が観察された。NOAEL は 110 mg/kg/日に相当する 625 ppm であった。マウスに 0、150、300、600、1250、2500 ppm を混餌投与した 90 日間毒性試験では、2500 ppm の雌 5 匹中 4 匹が最初の 2 週間に死亡した。180 mg/kg/日に相当する 1250 ppm で、体重、体重増加量および摂餌量の低下が観察された。NOAEL は 94 mg/kg/日に相当する 600 ppm であった。ラットに 0、500、750、1000 ppm を混餌投与した 28 日間毒性試験において、71 mg/kg/日に相当する 750 ppm で体重、体重増加量および摂餌量が低下した。NOAEL は 47 mg/kg/日に相当する 500 ppm であった。0、200、800 ppm を混餌投与した別の 28 日試験では、68 mg/kg/日に相当する 800 ppm で体重、体重増加量および摂餌量の低下が報告された。NOAEL は 18 mg/kg/日に相当する 200 ppm であった。ラットに 0、75、100、200 mg/kg/日を強制経口投与した 4 週間試験では、75 mg/kg/日で死亡率の上昇、毒性を示す一般状態、体重、体重増加量および摂餌量の低下、消化管における組織学的変性（浮腫、混合細胞性浸潤、胃の扁平上皮粘膜の過形成）が報告された。NOAEL は特定されなかった。ラットに 0、50、200、800 ppm を混餌投与した 90 日間毒性試験では、体重および体重増加量の低下が 56 mg/kg/日に相当する 800 ppm で観察された。NOAEL は 14 mg/kg/日に相当する 200 ppm であった。5 週間用量設定試験において、1.2～60 mg/kg/日のドジンをゼラチンカプセルに入れてイヌに投与すると、25 mg/kg/日において、毒性による一般状態の変化（流涎、嘔吐、液状便）、体重および摂餌量の減少、消化管に異常な肉眼的剖検所見（1 匹において胃内に未消化の食物および胃粘膜の変色）が認められた。最高 12 mg/kg/日のドジンを 1 週間投与後、一貫した有害影響は観察されなかったが、次の 5 週間はこの用量が 50 mg/kg/日に増量されたため、用量および投与期間を詳細に評価することはできない。0、2、10、20 mg/kg/日のドジンをゼラチンカプセルに入れてイヌに投与した 1 年間毒性試験では、20 mg/kg/日の 2 匹で摂餌量が低下し、試験期間中を通して追加の給餌を必要としたが、観察された有

害影響はこれだけであった。この試験において、投与前後における流涎および嘔吐が投与群および対照群の両方で報告され、発生率は2つの高用量群が高かった。剖検において肉眼的にも顕微鏡でも消化管に病変の形跡は認められなかったので、これらの所見は毒性学的に有意なものではないと考えられた。NOAELは10 mg/kg/日であった。

作用機序に関する試験において、ラットに最高800 ppmのドジンを7または28日間混餌投与し、その後木炭懸濁液を投与したが、消化管の運動に変化の形跡はなかった。5週間の用量設定試験においてバリウムX線造影検査で調べると、50 mg/kg/日の雄1匹で胃が空になるのが遅かった。

21日および28日間の経皮毒性試験は、ドジンが12 mg/kg/日という低い用量でも極めて刺激性が強いということを示した。50 mg/kg/日という低用量の経皮投与で全身毒性（体重および体重増加量の低下）の証拠が見られたが、これらの所見には重度の皮膚刺激性が関与している可能性もある。

マウスに0、200、750、1500 ppmのドジンを混餌投与した78週間発がん性試験において、毒性の唯一の証拠は110 mg/kg/日に相当する750 ppmにおける体重増加量および摂餌量の低下であった。しかし、投与41～44週目に、1500 ppm群の雌に間違えて約9000 ppmを投与したため、この試験結果の解釈は困難である。毒性のNOAELは29 mg/kg/日に相当する200 ppmであった。雌では肝細胞腺種の発生率に正の傾向変動が観察され、750 ppmでの発生率は統計学的に有意ではないが高かった。高用量は、マウスに対するドジンの発がん性を試験するのに適切と考えられた。これに関する背景対照データは入手できなかった。観察されたのは良性の腫瘍（腺腫）だけであり、最大耐量を超える用量で発生し、また、報告例は雌雄の一方だけであるため、この会議は肝細胞腫瘍の発生率上昇がヒトのリスク評価に影響を及ぼすことはないと結論した。

ラットに0、200、400、800 ppmを混餌投与した長期毒性・発がん性試験において、毒性影響の証拠は42 mg/kg/日に相当する800 ppmにおける体重、体重増加量および摂餌量の低下だけであった。NOAELは20 mg/kg/日に相当する400 ppmであった。800 ppmの雄において、甲状腺のC細胞腺腫＋がんの発生率が統計学的非有意に上昇し、全投与群雄での

発生率は背景対照の平均および上限を上回った。但し、今回の対照群での発生率も背景対照の平均を上回っていた。高用量はドジンの発がん性を試験する上であまり適切ではないと考えられた。これら腫瘍の発生率が統計学的に有意ではなかったこと、雌雄の一方でのみで発生したこと、良性（腺腫）および悪性（がん）腫瘍の発生率上昇に明白な用量－反応関係が認められなかったことから、この会議は、甲状腺腺腫およびがんの発生率上昇がヒトでのリスク評価に影響を及ぼすことはない、と結論した。

in vivo または *in vitro* において、遺伝毒性の証拠はなかった。この会議は、ドジンが遺伝毒性を示すとは考えられない、と結論した。

遺伝毒性が認められない、また、腫瘍は明白な毒性影響がある濃度でのみ発生したという所見に基づき、この会議は、本化合物がヒトに対して発がんリスクを及ぼすとは考えられない、と結論した。

ドジンが発生毒性物質であるという証拠はない。生殖毒性の唯一可能性がある証拠は、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験の出生仔における体重の低下であり、この試験では、同じ用量で母動物毒性も観察された。ラットに 0、200、400、800 ppm を混餌投与した 2 世代試験において、53 mg/kg/日に相当する 800 ppm では親および F_1 世代の両方で体重、体重増加量および摂餌量の減少が観察された。投与に起因する繁殖パラメータへの影響を示す証拠はなかった。800 ppm では、F_1 および F_2 両世代の出生仔において生後 4～21 日目の平均体重増加量が少なかった。親および出生仔に対する毒性の NOAEL は 400 ppm（26 mg/kg/日に相当）であった。ラットに 0、10、45、90 mg/kg/日を強制経口投与した発生毒性試験では、45 mg/kg/日で母動物に体重増加量の低下が観察された。母動物毒性の NOAEL は 10 mg/kg/日であった。90 mg/kg/日では発生毒性の証拠はなかった。ウサギに 0、10、40、80 mg/kg/日を強制経口投与した発生毒性試験では、80 mg/kg/日での投与に起因すると思われる死亡例および摂餌量の減少から成る母動物毒性の証拠が認められた。母動物毒性の NOAEL は 40 mg/kg/日であった。80 mg/kg/日では発生毒性の証拠はなかった。

この会議は、既存のデータベースによりドジンの胎児、幼児および子どもに対する危険性を適切に説明することができる、と結論した。出生前または出生後の暴露により出生仔

が同じ実験における成獣よりも感受性が高い、という証拠はなかった。

この会議は、イヌ1年間試験における10 mg/kg/日というNOAEL——ラット発生毒性試験における母動物毒性 NOAEL も同じであったことにより裏付けられる——に安全係数100をかけ、ドジンのADIを0～0.1 mg/kgと決定した。以前のADI決定に使用されたイヌ1年間試験（NOAELは甲状腺への影響に基づき1.25 mg/kg/日に相当する50 ppm）を再度評価し、現行基準では不合格とされた。

この会議は、イヌ1年間試験における20 mg/kg/日の単回投与において毒性影響がみられなかったこと、および安全係数100を用いて、急性RfDを0.2 mg/kgと決定した。

リスク評価に関係するレベル

種	試験	影響	NOAEL	LOAEL
マウス	78 週間毒性・発がん性試験[a]	毒性	200 ppm、29 mg/kg/日に相当	750 ppm、110 mg/kg/日に相当
		発がん性	1500 ppm、225 mg/kg/日に相当[b]	—
ラット	104 週間毒性および発がん性試験[a]	毒性	400 ppm、20 mg/kg/日に相当	800 ppm、42 mg/kg/日に相当
		発がん性	>800 ppm、42 mg/kg/日に相当[b]	—
	2 世代繁殖毒性試験[a]	親動物毒性	400 ppm、26 mg/kg/日に相当	800 ppm、53 mg/kg/日に相当
		生殖毒性	800 ppm、53 mg/kg/日に相当[b]	—
		仔毒性	400 ppm、26 mg/kg/日に相当[b]	800 ppm、53 mg/kg/日に相当
	発生毒性[c]	母動物毒性	10 mg/kg/日	45 mg/kg/日
		胚および胎仔毒性	90 mg/kg/日[b]	—

ウサギ	発生毒性[c]	母動物毒性	40 mg/kg/日	80 mg/kg/日
		胚および胎仔毒性	80 mg/kg/日[b]	−
イヌ	1 年間毒性試験[d]	毒性	10 mg/kg/日	20 mg/kg/日

[a] 混餌投与

[b] 試験した最高用量

[c] 強制経口投与

[d] カプセル

ヒトにおける許容1 日摂取量の推定値

0～0.1 mg/kg

急性参照用量推定値

0.2 mg/kg

本化合物の今後の評価に有用な情報を提供すると思われる試験

・ヒトでの観察

388　トリルフルアニド
JMPR
(P-JM-388-1005) Pesticide residues in food: 2002－TOLYLFLUANID

コメント

[^{14}C] トリルフルアニドはラットに経口投与後、急速かつ広範に吸収され、血漿中放射性標識濃度は投与から 1 時間後にピークに達した後、急速に代謝され、48 時間以内にほぼ完全に、主に尿中に、少量が胆汁に排泄された。組織中濃度が高かったのは、投与後まもなくの腎臓および肝臓で、腎臓周囲の脂肪、脳、生殖腺および甲状腺では濃度が低かった。48 時間後には、組織中濃度はすべて低かった。

代謝には、*N,N*-ジメチル-*N'*-*para*-トリスルファミド（ジメチルアミノスルフォトルイジン、DMST）のフルオロジクロロメチルチオ基の開裂が関与している。フルオロジ-クロロメチルスルフェニス側鎖は更に代謝を受けてチアゾリジン-2-チオクソ-4-カルボキシル酸を生成し、これがラット尿中における主代謝物であり、抗甲状腺作用の可能性があるため毒性学的に有意である。ジメチルトリスルファミドもまた更に代謝され、毒性学的に重要ではない多様な代謝物を生成する。フッ化物イオンの放出およびその体内分布は明確に把握されていない。

トリルフルアニドは経口投与後、マウス（LD_{50}、> 1000 mg/kg）およびラット（LD_{50}、> 5000 mg/kg）において毒性は低く、経皮投与後のラット（LD_{50}、> 5000 mg/kg）でも毒性は低い。鼻部だけを 4 時間吸入暴露した後の毒性は極めて高かった（LC_{50}、0.16～ > 1 mg/L、粒径および微粉末による）。単回投与後に観察された一般状態の変化は鎮静、運動性低下、落ち着かない行動、呼吸困難であった。腹腔内注射後、局所刺激と一致する症状が見られた。吸入暴露後の症状としては極度の呼吸困難、くしゃみ、水のような鼻汁およびチアノーゼなどが見られ、重度の呼吸刺激性と一致する病理組織学的所見を伴っていた。トリルフルアニドは強い皮膚刺激性を有し、眼への刺激性は中等度ないし重度であった。マウスにおける Magnusson and Klingman maximization 試験、開放上皮試験および局所リンパ節分

析では皮膚感作性が認められたが、Buehler 試験では皮膚感作物質ではなかった。全体として、トリルフルアニドは皮膚感作物質と考えられる。WHO はトリルフルアニドが“通常の用法において急性危害をもたらす可能性は低い”と結論した（WHO、2000)。

トリルフルアニドを 1500 ppm 以上の混餌濃度でマウスおよびラットに与えた長期試験において、体重増加量の低下が見られた。飲水量は 7500 ppm のマウスおよびラットで増加した。肝臓毒性が混餌濃度 1500 ppm 以上のマウス、ラットおよびイヌで見られ、症状には肝臓酵素活性の変化、肝臓重量の増加および病理組織学的変化などが含まれた。1500 ppm 以上のマウス、ラット、イヌで腎毒性の症状が見られ、これには 7500 ppm における尿浸透圧の低下および尿量の増加、1500 ppm 以上における腎臓重量の増加、7500 ppm における病理組織学的変化などが含まれた。

試験したすべての種において、骨および歯中のフッ化物濃度は用量依存的に上昇した。高用量では雌雄ともこの増加が変色——特に頭蓋骨および切歯——を伴っていたが、低用量では雄ラットから見られ始めた。長期試験において、500 mg/kg/日に相当する 7500 ppm のラットでは、治療を必要とする切歯の過度成長が対照よりも頻繁に見られたが、これはおそらく、フッ化物が切歯に堆積してその強度を増し、ひいてはその損耗が少なかったためである。雌雄のマウスおよびラットの高用量で頭蓋骨および胸骨の骨化過剰が見られ、300 ppm（120 mg/kg/日に相当）の雌マウスおよび 1500 ppm（100 mg/kg/日に相当）の雌ラットの骨では病理組織学的変化が見られた。雌雄とも、マウスでは 76 mg/kg/日に相当する 300 ppm、ラットでは 18 mg/kg/日において、フッ化物沈着の亢進が見られた。フッ化物沈着の NOAEL は、マウスで 15 mg/kg/日に相当する 60 ppm、ラットで 3.6 mg/kg/日に相当する 60 ppm であった。イヌの場合、雄では 80 mg/kg/日、雌では 20 mg/kg/日以上において骨中フッ化物濃度が上昇したのに対し、歯中のフッ化物濃度は、雄では 80 mg/kg/日、雌では試験した最低用量の 5 mg/kg/日を含む全用量で上昇したが、用量依存的ではなかった。ヒトでは高濃度のフッ化物に暴露すると歯のエナメル質の斑状化（即ち、歯のフッ素症）が起こるので、特に飲料水に高濃度のフッ化物が含有される場合や、不適切に添加されている場合には、フッ化物沈着の増加は心配である。これは主に外見上の欠陥であるが、一般的にも有害であると認識されている。

ラットを用いた多数の試験で、甲状腺ホルモンレベルの変化が観察された。13 週間試験

での変化としては、混餌濃度1650および9000 ppm（それぞれ110および640 mg/kg/日に相当）でトリヨードチロニンおよびチロキシン濃度の低下、および、9000 ppmで甲状腺刺激ホルモン濃度の上昇が見られた。2 年間試験では、甲状腺濾胞細胞過形成および腺腫の発生率上昇が混餌濃度7500 ppm（500 mg/kg/日に相当）で見られた。ラットは血清中に甲状腺結合グロブリンを持たないので、数タイプの甲状腺毒性物質にヒトよりも感受性が高い。チロキシンの半減期はラットにおいて12時間、ヒトにおいて5〜9日である。ラットにおいて、肝臓ミクロソーム酵素を誘導する化学物質は甲状腺ホルモンの肝臓クリアランスを亢進させ、その代償として甲状腺ホルモン分泌が増加する。この影響は同物質を投与したヒトでは見られない。トリルフルアニドの投与後に甲状腺で見られた影響にこのメカニズムが関与しているか否かは不明である。トリルフルアニドの代謝物の1つであるチアゾリジン－2－チオン-4-カルボキシル酸、は甲状腺ペルオキシダーゼを可逆的に阻害し、ラット甲状腺への影響に関与しているかもしれない。

マウス、ラット、イヌを用いた長期試験では、ラットにおける甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率がわずかに上昇したことを除き、投与に起因する腫瘍は見られなかった。この所見は、ヒトにおいて甲状腺ホメオスタシスをかく乱しない用量では心配する必要はない、と考えられた。

in vitro での遺伝毒性試験は、細胞毒性の非存在下では、陰性の結果であった。*in vivo* での試験はいずれも陰性であった。トリルフルアニドの代謝物についても、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。この会議はトリルフルアニドが遺伝毒性を示す可能性は低い、と結論した。

この会議は、動物における遺伝毒性および発がん性試験の結果に基づき、トリルフルアニドはヒトに発がんリスクを及ぼしにくい、と結論した。

ラットにおける生殖毒性試験では、母動物毒性が認められる用量においてのみ——7500 ppmの雌および1500 ppmの雄で体重増加量の低下が認められた2世代試験での混餌濃度7500 ppmを含む——、生殖行動、仔の生存率および仔の体重に影響が認められた。2番目の2世代試験では、混餌濃度4800 ppmで仔の出生体重および離乳までの体重増加量が低

下し、哺育率指数の低下が見られる一方、1200 および 4800 ppm の母動物で体重増加量の低下が見られた。3 番目の 2 世代繁殖毒性試験では、一般状態への有害影響（出血様鼻）および仔の生存性の低下が 700 ppm で見られた（58 mg/kg/日に相当）。乳汁中のフッ化物濃度は測定されていないため、濃度がこれら影響にどのように寄与しているのかは明白ではない。この試験における NOAEL は 7.9 mg/kg/日に相当する 100 ppm であった。

ラットを用いた発生毒性試験において、300 および 1000 mg/kg/日の母動物で体重増加量の低下が観察された。これらの用量では、胎仔体重の低下も観察され、1000 mg/kg/日では吸収胚の割合が上昇した。NOAEL は 100 mg/kg/日であった。ラットを用いた 2 番目の試験では、全群（100、300、1000 mg/kg/日）の母動物で体重増加量が低下したが、いずれの用量でも胎仔に影響はなかった。ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物の体重増加量の低下ならびに後期吸収胚が 70 mg/kg/日で見られた。投与に起因する異常はなく、この会議はトリルフルアニドは催奇形性ではないと結論した。

ラットに単回または反復投与をした神経毒性試験において、いずれの用量でも神経毒性影響の証拠はなかった。雌では反応性および自発運動量の軽度の低下がトリルフルアニドの全身的毒性影響に起因するものとされ、急性投与後の NOAEL は 50 mg/kg/日であった。

この会議はトリルフルアニドに関する既存のデータベースについて、トリフルアニドの胎児、幼児および子どもへの危険性を適切に把握することができる、と結論した。

トリルフルアニド製造工場および製剤工場で働く人々ならびにトリルフルアニドを使用する作業員の定期的医学的監視により、低い発生率の皮膚感作性が明らかになったが、トリルフルアニドに起因する他の有害影響はなかった。

この会議は、用量が高くなるとフッ化物堆積の亢進が見られたラット 2 年間試験において 3.6 mg/kg/日に相当する、60 ppm という NOAEL と安全係数 50 に基づき、ADI を 0～0.08 mg/kg と決定した。この安全係数を使用したのは、トリルフルアニド投与後の骨および歯中へのフッ化物沈着には種差があまり認められないからである。カプセルに入れたトリルフルアニドをイヌに投与した 1 年間試験では、低用量の歯および雌においてのみフッ化物

濃度の上昇が見られ、明白な用量反応関係は認められなかったので、このイヌ試験でのLOAEL、5 mg/kg/日ではなく、ラットに混餌投与した2年間試験でのNOAELを使用した。

この会議は、ラットを用いた急性神経毒性試験でのNOAEL50 mg/kg、と安全係数100に基づき、急性RfDを0.5 mg/kgと決定した。

毒性学的評価

リスク評価に関連するレベル				
種	試験	影響	NOAEL	LOAEL
マウス	2年間毒性および発がん性試験[a]	毒性	60 ppm、15 mg/kg/日に相当	300 ppm、76 mg/kg/日に相当
		発がん性	7500 ppm、2300 mg/kgに相当[b]	—
ラット	2年間毒性および発がん性試験[a]	毒性	60 ppm、3.6 mg/kg/日に相当	300 ppm、18 mg/kg/日に相当
		発がん性	1500 ppm、90 mg/kg/日に相当	7500 ppm、500 mg/kg/日に相当
	多世代繁殖毒性試験[a]	親および仔毒性	100 ppm、7.9 mg/kg/日に相当	700 ppm、70 mg/kg/日に相当
	発生毒性[d]	母動物毒性	—	100 mg/kg/日[c]
		胚および胎仔毒性	100 mg/kg/日	300 mg/kg/日
	急性神経毒性[d]	雌における自発運動量の低下	50 mg/kg/日	150 mg/kg/日
ウサギ	発生毒性試験[d]	母動物、胚、胎仔毒性	25 mg/kg/日	70 mg/kg/日
イ　ヌ	1年間毒性試験[e]	毒性	—	5 mg/kg/日[c]

[a] 混餌投与

[b] 試験した最高用量

[c] 試験した最低用量

[d] 強制経口投与

[c] カプセル

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.08 mg/kg

急性参照用量の推定値

0.5 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供すると思われる試験

- フッ化物およびチアゾリジン-2-チオン-4-カルボキシル酸の特に乳汁への分布および排泄の更なる特性評価
- 授乳期間中の仔生存率が低下した原因の調査
- ヒトでの更なる観察

428　ハロキシホップ
JMPR
(P-JM-428-898) Haloxyfop (Pesticide residues in food: 1995 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)

コメント

ラットへのラセミ混合物の経口投与後、親化合物の98%はR-異性体形であり、*in vivo*におけるS-鏡像異性体の急激な転換を示していた。

マウス、ラット、イヌ、サル、およびヒトを用いて、ハロキシホップ（酸）およびそのエステルの運命に関するさまざまな研究が行われてきた。ハロキシホップは、経口投与後急速に吸収され、主として未変化の親化合物として排泄される。排泄パターンの顕著な性差がラットにおいて認められ、主要排泄ルートは雄では糞、雌では尿であった。マウスおよびイヌ（雄のみ試験）の主要排泄ルートも糞であった。他方、サル（雄のみ試験）では、主要排泄ルートは尿であった。血漿排泄半減期は雌ラットにおいて最も短かく（1日）、雄ラットで最も長かった（6日）。ラットを用いたハロキシホップ（酸）およびそのエステルについての比較薬物動態試験では、極めて類似した吸収と排泄のパターンが見られた。エステルは急速に親酸に転換した。ヒトにおける経口投与後の薬物動態研究では、急速な吸収が明らかになった。血漿排泄半減期は約6日であった。尿が主要な排泄ルートであった。皮膚吸収は、適用量の約3%と推定された。

ラットへの単回経口投与後、ハロキシホップおよびそのエステルは、同様な中程度の毒性を示した。LD_{50}は、酸およびそのメチルエステルでは約300 mg/kgであり、エトキシエチルエステルでは約500 mg/kgであった。WHOは、ハロキシホップを“中程度に有害”として分類している。

マウスを用いて2つの短期試験が実施された。1つの試験では0、0.002、0.02、0.2、または2 mg/kg/日のハロキシホップが13週間にわたり混餌投与された。もうひとつの試験

では、0、0.02、または2 mg/kg/日が36週間にわたり投与された。両試験において2 mg/kg/日では、肝臓における影響は、血清アルカリホスファターゼ活性の上昇（雄）、肝重量の増加、肝細胞膨大、および好酸球増加症の増加であった。さらに、36週間試験では、高投与量雄の腎臓は、細胞質空胞化の減少を示した。無毒性量（NOAEL）は、13週間試験において0.2 mg/kg/日、36週間試験において0.02 mg/kgであった。

2件の短期混餌試験がラットを用いて実施された。16週間および37週間試験において、投与量は、それぞれ、0、0.002、0.02、0.2、または2 mg/kg/日、ならびに0、0.02、または2 mg/kg/日であった。両試験の2 mg/kg/日において、血清アルカリホスファターゼ活性の上昇、肝重量の増加、精巣重量のわずかな減少、および肝臓の組織病理学的変化（肝細胞膨大および細胞質均質性の上昇）などの変化が観察された。雄ラットでは、肝臓での処理関連性の影響が、16週間試験の0.2 mg/kg/日で観察された。したがって、NOAELは、両試験において0.02 mg/kg/日であった。

イヌを用いた13週間試験では、0、2、5、または20 mg/kg/日のハロキシホップを混餌投与した。5 mg/kg/日以上では、生化学的パラメーターの変化（甲状腺ホルモン濃度の低下、コレステロール濃度の低下）、甲状腺および副甲状腺重量の減少、肝臓における組織病理学的変化（肝細胞膨大）ならびに甲状腺における組織病理学的変化（濾胞サイズの低下、濾胞上皮細胞の肥大）が観察された。20 mg/kg/日では、体重増加量の低下、さまざまな血液学的パラメーターの低下、ならびに肝臓および腎臓重量の増加が認められた。このNOAELは、2 mg/kg/日であった。

イヌを用いた12ヶ月間の混餌試験では、0、0.05、0.5、または5 mg/kg/日のハロキシホップを投与したところ、5 mg/kg/日で雌雄の動物に血清コレステロール濃度の低下が認められた。このNOAELは、0.5 mg/kg/日であった。

サルを用いた13週間の試験では、0、2、10、または30 mg/kg/日のハロキシホップを投与したところ、30 mg/kg/日の経口投与で、コレステロール濃度の低下、肝臓と腎臓重量の増加、甲状腺重量の減少、肝細胞肥大、細胞質脂質濃度の上昇が生じ、また雌では、甲状腺濾胞サイズの低下および濾胞上皮細胞の肥大が生じた。10 mg/kgでは、腎臓重量の増大

およびわずかな肝細胞膨大が観察された。この NOAEL は、2 mg/kg/日であった。

マウスを用いた発がん性に関する 2 年間の混餌試験において、0、0.03、0.065、または 0.6 mg/kg/日のハロキシホップを投与したところ、0.065 および 0.6 mg/kg/日で両性の動物に肝細胞腫瘍発生の用量依存的増加が生じた。0.6 mg/kg/日で、雄に腺腫発生、雌にはがん腫発生の統計的に有意な増加が観察された。小葉中心性肝細胞の細胞質染色性の変化および細胞質空胞化を初めとする肝臓へのその他の組織病理学的影響が、0.6 mg/kg/日で観察された。0.03 mg/kg/日より高い投与量での肝腫瘍の発生増加に基づき、この NOAEL は 0.03 mg/kg/日であった。

2 年間の発がん性試験において、雄ラットには 0、0.01、0.03、0.065、または 0.1 mg/kg/日、雌ラットには 0、0.001、0.03、0.065、または 1 mg/kg/日をそれぞれ混餌投与した。0.1 mg/kg/日以上での処理関連性の肝臓への影響は、一時的な臓器重量増加、肝細胞膨大、および好酸球増加症の増加などであった。発がん性の可能性を示す所見はなかった。この NOAEL は 0.065 mg/kg/日であった。

ラットに 0、0.1、1、または 7.5 mg/kg/日のハロキシホップ（ナトリウム塩）を経口投与した発生毒性試験では、7.5 mg/kg/日で母動物毒性が観察され、それは、体重増加量の低下および飼料摂取量の減少により明らかであった。胎仔では、7.5 mg/kg/日で骨化が遅れた。催奇形性の所見は観察されなかった。母動物毒性および胎仔毒性の NOAEL は 1 mg/kg/日であった。

ウサギに 0、1、7.5、または 20 mg/kg/日および 0、3、7.5、または 15 mg/kg/日を投与した発生毒性の 2 試験において、15 mg/kg/日以上で母動物の死亡が発生した。胎仔毒性は 20 mg/kg/日で見られ、それは吸収の発生が増加したことにより示された。この試験結果から、催奇形性の証拠は見られなかった。この NOAEL は、母動物毒性については 7.5 mg/kg/日、胎仔毒性については 15 mg/kg/日であった。

2 世代試験において、ラットに 0、0.01、0.065、または 1 mg/kg/日のハロキシホップ混餌投与した。1 mg/kg/日で F_1 および F_2 世代の離乳仔に体重増加量の低下が観察された。生殖

は、この処理により影響を受けなかった。このNOAELは、生殖に関しては1 mg/kg/日、新生仔の体重変化に関しては0.065 mg/kg/日であった。

ハロキシホップの遺伝毒性に関しては、*in vivo* および *in vitro* の広範囲な試験により十分に試験されてきた。この会議では、ハロキシホップは遺伝毒性ではないという結論が出された。

マウスにおいて肝臓がん発現のメカニズムを検討するため、数件の短期試験を実施して肝細胞性ペルオキシソームへのハロキシホップの影響を調べた。ペルオキシソーム誘導は、マウスでは1 mg/kg/日の用量で、またラットでは0.5 mg/kg/日の用量で、組織病理学的および電子顕微鏡による変化、ならびに脂肪酸のβ-酸化に関与する酵素および肝カルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性の上昇により、立証された。マウスを用いた発がん性の長期間試験において、0.065 mg/kg/日で観察された肝腫瘍発生の増加は、ペルオキシソーム増殖が、この非遺伝毒性化合物を発がん性にしているメカニズムの重要な部分ではないことを示している。

マウスを用いた2年間試験におけるNOAEL 0.03 mg/kg/日と、安全係数100を用いて、ADI 0~0.0003 mg/kg/日が確立された。

毒性学的評価

毒性作用を引き起こさないレベル

マウス：　0.03 mg/kg/日（2年間の毒性および発がん性試験）

ラット：　0.065 mg/kg/日（2年間の毒性および発がん性試験ならびに生殖毒性試験）
1 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性、胚毒性、および胎仔毒性）

ウサギ：　7.5 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）

イ　ヌ：　0.5 mg/kg/日（12ヶ月間の毒性試験）

サ　ル：　2 mg/kg/日（13 週間の毒性試験）

ヒトにおける許容1 日摂取量の推定値

0 ~ 0.0003 mg/kg

453　ピラゾホス
JMPR
(P-JM-453-852) **Pyrazophos (Pesticide residues in food: 1992 evaluations. Part II Toxicology)**

コメント

^{14}C-ピラゾホスを単回または1日1回14日間（最後の投与のみ放射性標識した）経口投与したラットにおいて、投与後6時間以内に血中放射能がピークに達した。半減期はおよそ5時間であった。放射能は主に、尿（71～78%）および糞（16～24%）を経て排泄された。親化合物は、糞中で検出された放射能の大半を占め、胃腸管からの不完全な吸収を示唆していた。尿中では未変化のピラゾホスは認められず、ここでは放射能の大部分は、その加水分解生成物に対応していた。

ピラゾホスは、マウス、ラットおよびイヌに単回経口投与後、中程度の毒性を示した。雌雄間または投与経路間に有意な差は検出されなかった。WHO は、ピラゾホスを中程度に有害と分類している（WHO, 1992）。

マウスを用いて混餌濃度を0、1、5、25または125 ppm（1件の試験においてのみ最高濃度）とした2件の28日間試験において、NOAELは25 ppmであり、雄では4.7 mg/kg/日、雌では5.0 mg/kg/日に相当した。NOAELは、125 ppmで観察された脳コリンエステラーゼの20%阻害に基づくものであった。

ラットを用いて混餌濃度を0、2.5、50または1000 ppmとした13週間試験において、NOAELは、雌雄ともに2.5 ppmであり、0.21 mg/kg/日に相当した。このNOAELは、50 ppmでの試験最後時における脳コリンエステラーゼ阻害に基づくものであった。

ラットを用いて混餌濃度0、2、20または200 ppmとした52週間試験において、NOAELは20 ppmであり、雄では1.0 mg/kg/日、雌では1.4 mg/kg/日に相当した。このNOAELは、200 ppmでの雌における脳コリンエステラーゼ活性の30%阻害に基づくものであった。

イヌを用いて混餌（水分を含んだ半固形飼料）濃度を 0、0.5、2.0、5.0 または 10/125/320 ppm とした 92 日間試験において、NOAEL は 5 ppm であり、0.4 mg/kg/日に相当した。この NOAEL は、2 番目に高い投与量における赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害に基づくものであった（脳アセチルコリンエステラーゼ活性は、測定されなかった）。混餌濃度を 320 ppm に上げたとき、コリン作用性タイプの一般状態の変化が観察された。

イヌを用いてピラゾホスの混餌（水分を含んだ半固形飼料）濃度を 0、1.2、18 または 320 ppm とした 6 ヶ月間試験において、NOAEL は 1.2 ppm であり、0.09 mg/kg/日に相当した。この NOAEL は、18 ppm で観察された辺縁性脳アセチルコリンエステラーゼの阻害に基づくものであった。

イヌを用いて混餌（水分を含んだ半固形飼料）濃度を 0、2、5 または 320 ppm とした 2 年間試験において、NOAEL は 5 ppm であり、0.4 mg/kg/日に相当した。この NOAEL は、320 ppm を混餌投与されたイヌの腎臓で観察された赤血球コリンエステラーゼ阻害、体重増加量の低下、および組織病理的異常に基づくものであった。

マウスを用いて混餌濃度を 0、1、5 または 25 ppm とした 92/96（雌／雄）週間試験において、ピラゾホスは最高設定濃度 25 ppm、つまり雄で 3.5 mg/kg/日、雌で 4.1 mg/kg/日に相当するまで、有害影響を引き起こさなかった。5 ppm 以上で、血清および赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が観察されたが、脳アセチルコリンエステラーゼ活性は観察されなかった。ピラゾホスの飼料中実際濃度と設定濃度とが余り一致しなかったことが、この試験を最終的に評価する上で妨げとなった。

ラットを用いて混餌濃度を 0、2、80 または 320 ppm とした 2 年間試験において、NOAEL は 2 ppm であり、0.1 mg/kg/日に相当した。この NOAEL は、これより高い投与量の雄において検出された腸間膜リンパ節の血管腫の比較的高い発生率に基づくものであった。辺縁性脳アセチルコリンエストラーゼ阻害は、320 ppm のみで認められた。

ラットを用いて混餌濃度を 0、5、8、10 または 50 ppm とした 2 年間試験において、NOAEL

は 50 ppm であり、2.5 mg/kg/日に相当した。これは、この投与量レベルで脳アセチルコリンエストラーゼ阻害などの有害影響がないことに基づくものであった。腸間膜リンパ球に化合物関連性の異常は検出されなかった。

ラットを用いて混餌濃度を 0、5、10 または 50 ppm とした、2 同腹仔、3 世代試験（F_{3b} 世代については 90 日間の毒性試験も行われた）において、NOAEL は 5 ppm であり、雄では 0.45 mg/kg/日、雌では 0.42 mg/kg/日に相当した。この NOAEL は、90 日間毒性試験の雌雄において、10 および 50 ppm で胸腺重量の増加が観察され、50 ppm でリンパ球数の増加が観察されたことに基づくものであった。

ラットを用いて混餌中のピラゾホス濃度を 0、2、20 または 200 ppm とした 2 世代繁殖試験において、NOAEL は 20 ppm であり、1 mg/kg/日に相当した。この NOAEL は、両世代の仔の体重増加の遅れ、F_1 世代の哺育率の低下、ならびに雌親および F_2 世代の仔における脳アセチルコリンエステラーゼ活性の僅かな阻害に基づくものであった。

ピラゾホスは、メンドリに遅延型神経障害を生じなかった。

ピラゾホスは、ラットにおいてもウサギにおいても催奇形性はなかった。ラットにおける母動物毒性および胚毒性の NOAEL は 5 mg/kg/日であり、ウサギにおけるそれは 100 mg/kg/日で、いずれも、試験した最高投与量であった。母動物毒性は観察されなかった。ただし、コリンエステラーゼ活性は測定されなかった。

男性および女性のヒトボランティアが、0.07、0.07/0.15 または 0.15 mg/kg/日の濃度のピラゾホスを経口的に 10 日間投与を受けた。最高投与レベルでは血漿コリンエステラーゼ活性のみが阻害され（20～40%）、赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は僅かであった。コリン作用性毒性に起因すると思われる症状が、すべてのグループで観察された。この試験は、その構成および実施上の欠陥ゆえに、適切なものとは見なされなかった。

入手可能な遺伝毒性データをレビューした後、ピラゾホスは遺伝毒性がないとの結論に達した。

この会議は、長期試験および遺伝毒性データを考慮した後、ピラゾホスはヒトに発がん性危害をもたらす可能性はないと結論した。

ADI は、イヌを用いた 2 年間試験およびラットを用いた 3 世代試験における NOAEL に 100 倍の安全係数を使用して、割り当てられた。

毒性評価

毒性作用を引き起こさないレベル

マウス： 25 ppm、4.7 mg/kg/日（28 日間試験）に相当

ラット： 5 ppm、0.4 mg/kg/日（3 世代繁殖試験）に相当

イ ヌ： 5 ppm、0.4 mg/kg/日（2 年間試験）に相当

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.004 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供するであろう研究

ヒトにおけるさらなる観察

471　ビンクロゾリン
JMPR
(P-JM-471-906) **Vinclozolin (Pesticide residues in food: 1995 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)**

コメント

ビンクロゾリンは、ラットへ経口投与後よく吸収され、広範に代謝される。投与された放射性標識の大部分が胆汁中に見られ、未変化ビンクロゾリンは尿中にまったく排出されなかった。放射性標識ビンクロゾリンを単回経口投与した後、排泄は急速であった；複数回投与後も、有意な蓄積はなかった。ビンクロゾリンは、ラットの経皮からは中程度に吸収されるにすぎない、つまり 72 時間で 0.13 mg/kg の投与量の約 17%が尿中に排出された。

ビンクロゾリンの急性毒性は低く、ラットの経口 LD_{50} は、15 000 mg/kg を超える。ビンクロゾリンを急性投与したときの毒性による一般状態の変化は、通常、非特異的であり、剖検でも処理に関連した一貫した所見は認められない。ビンクロゾリンは、ウサギの皮膚や眼に刺激性を示さないが、モルモットを用いた最大化試験では皮膚感作性を示した。WHO は、ビンクロゾリンを通常の使用では急性の有害性を生じる可能性がないものとして分類している。

マウス、ラット、ウサギおよびイヌにおいて反復投与試験が行われ、この試験では、ビンクロゾリンおよび/またはその代謝産物が、抗アンドロゲン活性を示す毒性作用を引き起こした。さまざまな系統のマウスを用いた 100～5000 ppm の濃度の 2 件の 3 ヶ月間混餌試験において、NOAEL は、肝毒性の徴候、抗アンドロゲン性と一致した徴候、および副腎の変化に基づき、20 mg/kg/日に相当した。ラットを用いた、最近の 2 件の 3 ヶ月混餌試験において（それぞれ、0、300、1000、および 3000 ppm ならびに 0 および 50 ppm の濃度）、ビンクロゾリンは、マウスで認められたものと定性的に類似した変化を生じた。ただし、副腎への影響（リピドーシスを含む）が 300 ppm で認められ、NOAEL は 2 番目の試験において、4 mg/kg/日に相当する 50 ppm と確認された。イヌを用いて混餌濃度を 0、35、75、

150、または1500 ppmとした12ヶ月間混餌試験において、NOAELは、肝臓、脾臓、前立腺、精巣、および副腎における病理学的変化に基づき、2.4 mg/kg/日に相当する75 ppmであった。投与中止期間を組み入れた試験の結果は、ビンクロゾリンの抗アンドロゲン作用が、投与を中止すると可逆的であることを示している。

C57B1/6マウスを用いて混餌濃度を0、15、150、3000、または8000 ppmとした最近の発がん性試験において、肝細胞性がんが8000 ppmで認められた。3000 ppmでは副腎の皮質－髄質部位に、肝毒性、ライディッヒ細胞過形成、副生殖腺の萎縮、萎縮性子宮、およびリピドーシスなどの毒性の証拠が認められた。このNOAELは、150 ppmで24 mg/kg/日に相当した。NMRIマウスを用いた濃度0、160、490、1460、または4370 ppmのより以前の1件の試験では、最大投与量で生存率に有害影響が見られ、NOAELは490 ppmであったが、これは、組織学的変化を伴わない肝重量の増加に基づくものであった。ラットにおいて、ビンクロゾリンの長期毒性および発がん性が混餌濃度を25～4500 ppmとした3つの試験により最近調べられている。

50 ppm以上で処理したラットにおいて、水晶体の混濁および他の水晶体変化が認められた。(マウスおよびイヌの眼の変化を詳しく検査したが、ビンクロゾリンは、これらの動物種の眼に影響を与えなかった) 150 ppm以上で処理したラットにおいてライディッヒ細胞腫瘍の発生の増加が、副生殖腺の萎縮と共に認められた。

500 ppm以上で処理したラットで、卵巣の良性性索間質性腫瘍が認められ、3000 ppm (発がん性試験で用いられた最高投与量) では、子宮腺がんが検出された。副腎腫瘍が1500 ppm以上で認められた。4500 ppmで処理した雄に肝細胞がんが認められ、また150 ppm以上で処理したラットに肝毒性の徴候が認められた。このNOAELは、25 ppmで1.4 mg/kg/日に相当した。

複数世代試験において、ビンクロゾリンは、混餌濃度1000 ppm以上で、外部生殖器官の雌性化による雄の不妊化を生じた。300 ppmでは、すべての雄は最終的に生殖能力があることを証明したが、観察された影響が低妊孕率を示した可能性がある。50 ppmで唯一の有害影響は、F_2仔における副睾丸重量の減少であった(関連する形態学的変化はなかった)。

NOAELは、40 ppmでおよそ4 mg/kg/日に相当した。最近、ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験が実施されている。ラットでは、最も敏感な催奇性の指標は肛門性器距離の減少であり、一連の試験において、肛門性器距離の変化に関するNOAELは、15 mg/kg/日であった。胎仔毒性のNOAELは、発達遅滞の徴候に基づき、約100 mg/kg/日であり、母動物毒性のNOAELは、毒性による一般状態の変化に基づき、約400 mg/kg/日であった。

ウサギを用いて、3つの発生毒性試験が行われている。最初の試験では、最大300 mg/kg/日までの投与量でも、母動物毒性、胎仔毒性、あるいは催奇形性の徴候はなかった。最高800 mg/kg/日までの投与量を用いた2番目の試験では、毒性による、広範な死亡が最高投与量で生じたが、この最高投与量では何らかの信頼できる評価を下すことはできなかった。母動物毒性のNOAELは50 mg/kg/日であり、胎仔毒性のNOAELは200 mg/kg/日であった。この投与量（評価に利用できた最高投与量）では、催奇形性の証拠はなかった。3番目の試験では、1投与量、つまり400 mg/kg/日のみを用いた。雌の仔数は雄の仔数を超えたが、雄の胎仔生殖器官の外観には処理に関連性の変化は見られなかった。頸動脈の分離起始頻度が増加したことから、この母動物毒性用量での催奇形性の可能性を示唆していた。

ビンクロゾリンは、遺伝毒性について*in vivo*および*in vitro*で広範に試験されている。この会議は、ビンクロゾリンは遺伝毒性ではないとの結論に達した。この会議は、細胞形質変換の試験で陽性の結果が得られことに注目しているが、この作用を生じたプロセスは未知である。ある試験では、ビンクロゾリンが、*in vivo*においてラットの肝臓におけるプロモーターの可能性があることを示唆している。これは、高投与量のラットで肝腫瘍が誘発されるメカニズムを示すものであるかもしれない。

ビンクロゾリンの抗アンドロゲン特性を確認する試験が実施されており、この特性はアンドロゲンレセプターとの結合に関係していると思われる。提案されているこの作用メカニズムは、ビンクロゾリンの生殖毒性ならびに長期毒性の試験に見られた結果の説明となるかもしれない。

製造工場の作業員の疫学的研究においても、ビンクロゾリンに長期間曝露した可能性のある作業員に健康上の影響を引き起こしたとする証拠はないとの結論に達している。

ラットを用いた2年間の発がん性試験におけるNOAEL 1.4 mg/kg/日ならびに100の安全係数に基づき、ADI 0～0.01 mg/kgが確立された。

毒性学的評価

毒性作用を引き起こさないレベル

マウス：　100 ppm, 20 mg/kg/日に相当（3ヶ月間の毒性試験）
490 ppm, 63 mg/kg/日に相当（NMRIマウスを用いた112週間の毒性および発がん性試験）
150 ppm, 24 mg/kg/日に相当（C57B1/6マウスを用いた18ヶ月間の毒性および発がん性試験）

ラット：　50 ppm, 4 mg/kg/日に相当（3ヶ月間の毒性試験）
25 ppm, 1.4 mg/kg/日に相当（2年間の毒性および発がん性試験）
40 ppm, 4 mg/kg/日に相当（生殖毒性試験）
15 mg/kg/日（発生毒性試験）
100 mg/kg/日（発生毒性試験における胎仔毒性）
400 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）

ウサギ：　50 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）
200 mg/kg/日（発生毒性試験における胎仔毒性）

イ　ヌ：　75 ppm, 2.4 mg/kg/日に相当（1年間の毒性試験）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.01 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供するであろう研究

ヒトにおけるさらなる観察

475　フェナミホス
JMPR
(P-JM-475-929) **Fenamiphos (Pesticide residues in food: 1997 evaluations. Part II Toxicological & Environmental)**

コメント

ラットではフェナミホスは急速に排泄され、投与量の 96%以上が 48 時間以内に排泄された。排泄は主として尿中であり、投与量の 4%未満が糞中に排泄された。48 時間後では、高投与量（3 mg/kg）の投与後、観察された組織中最大濃度が肝臓で 3.5～8.4 „g/kg、腎臓で 1.6～2.1 „g/kg、皮膚で 1.6～3.5 „g/kg であったことを除いて、組織中残留濃度は定量限界以下であった。フェナミホスはラットでは完全に代謝された。フェナミホススルホキシドおよびデスイソプロフィルフェナミホススルホキシドなどの抗コリンエステラーゼ活性を保持する代謝産物が、変り易いが一般的には低い比率で認められた（まれに 3%を超える）。生成物の大部分は、脱リン酸化フェノール、スルフォキシドフェノール、またはスルホンフェノール代謝産物、ならびにそれらの対応する硫酸塩であった。

フェナミホスは、ラット、マウス、ウサギ、ネコ、イヌ、およびニワトリに単回経口投与後極めて有害であり（LD_{50} 値＝2 4～23 mg/kg）、ラットおよびウサギに経皮投与後も、非常に有害である（LD_{50} 値、75～230 mg/kg）。また、ラットおよびマウスでの吸入後、中程度に有害であった（LC_{50} 値 ≤ 100 μg/L, 4 h）。WHO は、フェナミホスを“極めて有害”と分類している（WHO, 1996）。フェナミホスのスルホキシド、スルホン、およびデスイソプロフィル化スルホン代謝産物は、ラットに経口投与後、同様に毒性が認められた（LD_{50} 値＝1.4～4.1 mg/kg）。スルホキシドおよびスルホンフェノール代謝産物は、ラットへの経口投与後わずかに毒性が認められたにすぎず、LD_{50} 値は 1200 から 1900 mg/kg 体重の範囲であった。

フェナミホスは、*in vitro* および *in vivo* において、赤血球アセチルコリンエステラーゼ以上に有効に血漿コリンエステラーゼを阻害した。フェナミホススルホキシド、フェナミホ

ススルホン、デスイソプロフィルフェナミホス、デスイソプロフィルフェナミホススルホキシド、およびデスイソプロフィルフェナミホススルホンは、フェナミホスそれ自体よりも有効に *in vitro* で血漿および赤血球コリンエステラーゼを阻害した。

下記の試験を評価する際には、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害は、脳アセチルコリンエステラーゼ活性に関する情報が利用できる場合、神経系における有害影響の指標として用いなかった。この情報がない場合、NOAEL は、赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害（≤20%）に基づいて決定した。統計的有意性は、脳アセチルコリンエステラーゼ活性の低下を有害と見なす基準として用いた。

週に 5 日、1 日 6 時間、0、0.03、0.25、または 3.5 „g/L のフェナミホスを含むガスに吸入曝露したラットの 3 週間試験では、唯一の所見は最大投与量での血漿コリンエステラーゼの阻害であった。赤血球および脳アセチルコリンエステラーゼは影響を受けなかった。無毒性量（NOAEC）は、3.5 „g/L であった。

ラットを用いた 3 ヶ月間試験において、飼料中 0、0.37、0.57、または 0.91 ppm の濃度で投与したフェナミホスは、最大投与量でのみ血漿コリンエステラーゼ活性を阻害した。いずれの投与量でも、投与に関連した赤血球または脳アセチルコリンエステラーゼ活性の変化は認められなかった。短期毒性に関する 2 番目の試験において、ラットには、0、4、8、16、または 32 ppm のフェナミホスを含む飼料を 3 ヶ月間与えた。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、16 ppm（0.8 mg/kg/日に相当）以上の投与量で阻害された。この試験では脳アセチルコリンエステラーゼを測定しなかったので、これを有害影響と見なした。総合 NOAEL は 8 ppm で、これは、0.4 mg/kg/日に相当した。

ウサギは、0、0.5、2.5、または 10 mg/kg/日の投与量で 3 週間（週 5 日、1 日 6 時間）にわたりフェナミホスの経皮投与を受けた。10 mg/kg/日の雌雄の動物で体重増加にわずかな低下が見られた。雌では、脳（20%）および血漿におけるコリンエステラーゼ活性の低下が、2.5 mg/kg/日以上で認められた。ただし、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、10 mg/kg/日でのみ影響を受けた。雄では、10 mg/kg/日での血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が、唯一の所見であった。この NOAEL は、0.5 mg/kg/日であった。

一連の試験において、イヌに0、0.5、0.6、1、1.7、2、3、5、6、10、12、または18 ppmのフェナミホスを含む飼料を、3ヶ月から2年間にわたる期間中与えた。18 ppm(0.45 mg/kg/日に相当)で3ヶ月間処置したイヌに、震撼が見られた。12 ppm (0.31 mg/kg/日に相当)で1年間処置したイヌにおいて、雌では脳アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害され(17%)、雄ではわずかな貧血を示した。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、3 ppm (0.083 mg/kg/日に相当)以上の投与量を1年間投与したとき阻害された。血漿コリンエステラーゼ活性は、3ヶ月間試験で1.7 ppmの投与量(0.042 mg/kg/日に相当)を投与したとき阻害された。その他のパラメーターは影響を受けなかった。3から12 ppmの投与量では、脳アセチルコリンエステラーゼ活性に関するデータは入手できなかったので、この会議は、3 ppm (0.083 mg/kg/日に相当)をイヌにおける総合NOAELと見なした。

0、2、10、または50 ppmのフェナミホスを含む飼料を20ヶ月にわたり与えたマウスでは、50 ppm(7.4 mg/kg/日に相当)で生存率および体重増加にごくわずかの低下が見られた。10 ppm (1.4 mg/kg/日に相当)以上では、卵巣および脾臓の相対重量が低下した。投与に起因すると思われる非腫瘍性変化は認められず、フェナミホスは、いずれの投与量でも発がん性はなかった。コリンエストラーゼ活性は、測定されなかった。このNOAELは2 ppmで、0.3 mg/kg/日に相当した。

0、3、10、または30 ppmのフェナミホスを含む飼料を2年間にわたり与えたラットでは、投与に関連した唯一の影響は、試験期間中赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害と、30 ppmを投与した動物での最初の6週間における行動の変化であった。脳アセチルコリンエステラーゼ活性は測定されなかった。このNOAELは10 ppmで、0.56 mg/kg/日に相当した。

0、1.7、7.8、または37 ppmのフェナミホスを含む飼料を2年間にわたりラットに与えた。37 ppm (2.5 mg/kg/日に相当)で、雌雄の体重増加が低下した。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、7.8 ppm (0.46 mg/kg/日に相当)以上で阻害された。脳アセチルコリンエステラーゼ活性は、37 ppmでのみ阻害され、阻害は、1年後に屠殺した雌雄動物で25%、試験終了時の雄で14%であった。37 ppmでは雌雄いずれの動物でも、鼻、口候頭、および

肺組織でのに非腫瘍性炎症病変の発生が増加し、および脳、心臓、および肺の相対重量が増大した。フェナミホスは、いずれの投与量でも発がん性ではなかった。この NOAEL は 7.8 ppm で、0.46 mg/kg/日に相当した。

フェナミホスは、遺伝毒性について一連の試験において十分に試験された。フェナミホスは、*in vitro* での細胞毒性試験で軽度の染色体異常発生性であることが分かったが、*in vivo* ではそうではなかった。フェナミホスは、*in vitro* で復帰突然変異または前進突然変異、予定外 DNA 合成、あるいは姉妹染色分体交換を生じなかった。この会議は、フェナミホスは遺伝毒性ではないと結論した。

2 世代繁殖毒性試験においては、ラットを 0、2.5、10、または 40 ppm のフェナミホスで処理した。親毒性で特徴的なのは、授乳期間中 40 ppm（2.8 mg/kg/日に相当）を投与した F_0 および F_1 母獣で、また、交尾前の 10 ppm（0.64 mg/kg/日に相当）以上を投与した F_1 雄において体重増加量の低下が見られたことであった。唾液腺における病理学的変化は、40 ppm の F_0 雌雄に見られた。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、雌では 10 ppm 以上で一貫して阻害されたが、雄では 40 ppm のみで阻害された。脳アセチルコリンエステラーゼ活性は、最高投与量で、雌の F_0 および F_1 雌成獣で（21～29%）、ならびに F_1 雄（6%）で阻害されたが、いずれの性の仔動物も阻害されなかった。40 ppm の仔動物では、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性は、授乳の 21 日目でのみ阻害された。生殖への唯一の影響は、40 ppm での F_1 および F_2 仔動物の体重増加量の低下で、授乳の 7 日目から始まった。全身毒性の NOAEL は 2.5 ppm で、0.17 mg/kg/日に相当した。繁殖毒性の NOAEL は 10 ppm で、0.64 mg/kg/日に相当した。

発生毒性試験においては、交尾ラットを 0、0.3、1、または 3 mg/kg/日で、妊娠 6～15 日目に処理した。母動物毒性は最大投与量で認められ、死亡、振戦、および体重増加量の低下が特徴的であった。胎仔は、いずれの投与量でも影響を受けなかった。この試験では、コリンエステラーゼ活性は測定されなかった。NOAEL は、母動物毒性について 1 mg/kg/日であり、発生毒性については 3 mg/kg/日であった。

フェナミホスはまた、交尾ラットに 0、0.25、0.85、または 3 mg/kg/日の投与量で、妊娠

6~15 日目に投与された。最大投与量では、母動物の死、振撼、流涎、流涙、尿着色、および自発運動の低下を生じた。体重増加量および飼料摂取量も有意に低下した。この投与量（最大投与量）で、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が低下したが、脳アセチルコリンエステラーゼ活性の変化は統計的に有意ではなく、また、投与について関連性のものでもなかった。胎仔は、3 mg/kg/日で影響を受けなかった。NOAEL は、母動物毒性について 0.85 mg/kg/日で、発生毒性について 3 mg/kg/日であった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、動物は、0、0.1、0.3、または 1 mg/kg/日を妊娠の 6～18 日目に投与された。0.3 mg/kg/日以上でフェナミホスは母動物毒性を生じ、体重増加量の低下、観血性鼻汁、および眼からの白色分泌物が見られた。胎仔毒性は、乳仔胸骨分節の鎖状融合（chain fusion）により特徴づけられ、1 mg/kg/日でのみ認められた。母動物毒性の NOAEL は 0.1 mg/kg/日であり、発生毒性の NOAEL は 0.3 mg/kg/日であった。この研究では、コリンエステラーゼ活性は測定されなかった。

2 番目の試験では、交尾ウサギを 0、0.1、0.5、または 2.5 mg/kg/日で妊娠 6~18 日目に処理した。最大投与量で明白な母動物毒性が認められ、処理期間中に死亡、流涎、呼吸困難、運動失調、下痢、ならびに体重増加量および飼料摂取量の低下が含まれた。実際に投与された用量に関しては若干の疑問が残るが（不確かな均質性ゆえに）、2.5 mg/kg/日の母動物毒性量では、胎仔毒性作用も催奇形性作用も見られなかった。

フェナミホスは、ウサギの皮膚に対してはごくわずか刺激性があり、ウサギの眼には中程度の刺激性があり、モルモットでは軽度の皮膚感作剤であった。

アトロピン保護のもとで、25 mg/kg のフェナミホスを投与したが、メンドリの脳または脊髄における精神障害標的エステラーゼ活性への作用はなかった。メンドリを用いた 3 つの試験において、0、2、5、16、または 26 mg/kg/日の投与量で 30 日間処理したときも、また、0 または 25 mg/kg の投与量を単回投与したときも、フェナミホスは、遅延型精神障害を誘発しなかった。

急性神経毒性試験において、ラットに 0、0.37、1.5、または 2.3 mg/kg のフェナミホスを

強制経口法により単回投与した。赤血球アセチルコリンエステル活性は、試験された最低投与量では雄のみに阻害されたが、これより高い投与量では雌雄いずれにおいても阻害された。1.5 mg/kg では、雄は失調歩行と筋線維束性収縮を示した。最大投与量では、雄で自発運動の低下も見られ、また、雌雄の動物に一般状態の変化、握力の低下、および死亡が発生した。いずれの投与量でも脳アセチルコリンエステル活性への作用はなかった。この NOAEL は 0.37 mg/kg/日であった。さらなる試験では、ラットに 0、1、10、または 50 ppm のフェナミホスを含む飼料を 13 週間にわたり与えた。10 ppm 以上では、両性の動物において赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害された。最大投与量では、雌でのみ脳アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害された (12%)。一連の機能観察および自発運動性試験は、処理に関連した影響は見られなかった。この NOAEL は 10 ppm で、0.61 mg/kg/日に相当した。

イヌにおける 0.083 mg/kg/日の総合 NOAEL および安全係数 100 に基づき、0～0.0008 mg/kg の ADI が確立された。

毒性学的評価

無毒性影響となる濃度

マウス： 飼料中 2 ppm、0.3 mg/kg/日に相当（20 ヶ月間の毒性および発がん性試験）

ラット： 0.37 mg/kg（単回投与、神経毒性試験）10 ppm、0.61 mg/kg/日に相当（3 ヶ月間の神経毒性試験）

2.5 ppm、0.17 mg/kg/日に相当（繁殖毒性試験における親毒性）

10 ppm、0.64 mg/kg/日に相当（繁殖毒性試験）

0.85 mg/kg/日に相当（発生毒性試験における母動物毒性）

3 mg/kg/日（発生毒性試験における発生毒性）

7.8 ppm、0.46 mg/kg/日に相当（2 年間の毒性および発がん性試験）

ウサギ： 0.1 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）

0.3 mg/kg /日（発生毒性試験における胎仔毒性）

イ　ヌ： 飼料中に 3 ppm、0.083 mg/kg/日に相当（総合評価）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.0008 mg/kg

急性基準投与量の推定値

利用できるデータが限られているため、この会議は、ADI（0~0.0008 mg/kg）と異なる急性基準投与量を確立することができなかった。単回投与されたラットにおいて神経毒性試験の結果が利用できたが、イヌはより敏感な種であることが分った。将来、イヌを用いた急性作用に関する情報が得られれば、急性基準投与量の確立が可能になるかも知れない。

本化合物の評価の継続に有用な情報を提供するであろう研究、試験

1. イヌを用いた単回投与の作用（脳アセチルコリンエステラーゼ活性を初めとする、コリン作用性神経系における機能変化の適切な評価と共に）。
2. ヒトにおける観察情報。

482　フェノトリン
JMPR
(P-JM-482-779) **Phenothrin, d- (Pesticide residues in food: 1988 evaluations. Part II　Toxicology)**

コメント

d-フェノトリンは、3-フェノキシベンジルアルコールの菊酸エステルの主に 1*R,cis*-および 1*R,trans*-異性体の混合物である（*cis*：*trans* 比 20：80)。

フェノトリンの 1*R,cis*-と 1*R,trans*-異性体の双方を単回投与または反復投与のいずれかで投与すると、投与後 7 日以内に排泄がほぼ完了した。いずれかの異性体の単回投与後では、主な排泄経路は糞を経由するもので、これは *cis*-異性体の方が多かった。*cis*-異性体の反復投与後でも糞中経路が主な経路であったが、糞中に回収された割合はわずかに少なかった。尿中排泄は *trans*-異性体の主な排泄経路であった。組織中濃度は低く、主に脂肪に残留した。組織中濃度は単回投与後よりも反復投与後の方が高かった。糞から回収された物質の多くは完全な形のフェノトリンで、吸収されなかった物質であると思われた。*cis*-異性体の糞中代謝物はエステル結合を保持しており、酸化に由来するものであった。尿中代謝物は雌雄双方とも単回投与後または反復投与後のエステル開裂に伴って双方の異性体から形成された。

イヌ、マウスおよびラットにおける混餌投与試験では、肝臓／体重比が上昇した。イヌでは 1 年後、ラットおよびマウスでは 2 年後に、大型肝細胞が認められた。病理組織学的変化はイヌの副腎においても 1 年後に認められたが、6 ヶ月では認められなかった。マウスでは、すべての投与群において肝細胞腺腫（雌雄双方）およびがん（雌）の発現率がわずかに増加したが、用量とは無関係であった。1000 および 3000 ppm では雌雄双方に肝臓がんの肺転移があると報告されたにもかかわらず、この会議では本化合物がこの動物種において肝臓がん発生物質であるとはみなさなかった。しかし、肺の病変が正式に確認されたことが懸念された。

ラットでは、3000 ppm の雄において包皮腺の腺腫およびがんの発現率の上昇が認められた。定期的に検査していたのは左の腺のみであったため、これらの腫瘍の真の発現率は不明である。これらの腫瘍に関する追加データを得ることは興味深いことであるが、包皮腺腫瘍の発現率が毒性学的に意味があるとは考えにくかった。

ラットにおける二世代繁殖試験は、最初の交配期間における近親交配によって妨げられた。しかし、その後の交配は近親交配ではなく、近親交配の子は使用しなかった。そのため、試験は容認できるものとみなされた。最高 3000 ppm（15 mg/kg/日に相当）の用量レベルでは生殖への影響は認められなかった。親への影響（体重増加量の抑制）に関する NOEL は 1000 ppm（50 mg/kg/日に相当）であった。

チャイニーズハムスターの卵巣細胞の染色体異常またはヒト HeLa S3 細胞における不定期 DNA 合成の増加は認められなかった。

以前に評価されたウサギおよびマウスにおける催奇形性試験 (1980 JMPR) の再検討で指摘されたのは、マウスの試験では妊娠 7～12 日目に投与を行ったということであった。この期間は臓器形成全期間に及ぶものではない。げっ歯動物種における催奇形性試験はこれ以外にはなかった。げっ歯動物における臓器形成全期間を対象とする催奇形性試験が望ましい。

毒性学情報

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　混餌投与で 300 ppm、40.3 mg/kg/日に相当

ラット：　混餌投与で 1000 ppm、50 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　混餌投与で 300 ppm、7.1 mg/kg/日に相当

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

“d-フェノトリン”について 0～0.07 mg/kg

本化合物の継続評価のために有用な情報を提供する試験

1. ラット発がん性試験から得たすべての包皮腺の病理組織学的検討

2. マウス発がん性試験における肺の転移性肝腫瘍が真の転移であるかどうかを明らかにするための再検討

3. げっ歯動物種における催奇形性試験

487　フェンクロルホス
JMPR
(P-JM-487-130) **Fenchlorphos (FAO/PL:1968/M/9/1)**

コメント

動物における生殖試験を含む短期および長期の多数の実験に基づくと、比較的高い用量を容認できることは、生物の不可逆的な変化を解明しなくても明らかである。これらのデータはヒトの薬物療法から得た経験を確認するものである。いくつかの有機リン化合物による付加的な影響が報告された。アリエステラーゼ活性に対して起こり得る作用は追跡調査しなかった。現在のところ、フェンクロルホスの経口投与から報告されたもっとも注意すべき作用はコリンエステラーゼ活性の阻害である。イヌおよびラットにおける赤血球コリンエステラーゼ阻害に関する無作用量は3～5 mg/kg/日、血漿中コリンエステラーゼ阻害については0.5～5 mg/kg/日で変動している。ヒト志願者から得たデータは不充分である。

毒性学的評価

有意な毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：　0.5 mg/kg/日

イ　ヌ：　1 mg/kg/日

ヒトにおける許容１日摂取量の推定値

0～0.01 mg/kg

489　フェンチン
JMPR
(P-JM-489-827) **Fentin (Pesticide residues in food: 1991 evaluations. Part II　Toxicology)**

コメント

フェンチンに関する毒性試験のほとんどは水酸化トリフェニルスズ (TPTH) を用いて行われた。酢酸トリフェニルスズ (TPTA) は水性媒体中で急速に加水分解されて TPTH となるため、フェンチンの評価には双方の化合物による試験が用いられてきた。

^{14}C-標識 TPTH の経口投与後、放射能は主に糞を経由して排泄されたが (50～70%)、尿からも排泄された (20～25%)。胆汁中排泄も証明された。7 日後、残留放射能が肝臓において最高濃度で認められ、腎臓において二番目に高い濃度で認められた。^{113}Sn-標識 TPTH の経口投与後では、ほとんどが糞から排泄された。いずれの場合にも糞中排泄は半減期が 9 時間と 50～60 時間の二相性であった。^{113}Sn-標識 TPTH では、最高濃度が腎臓で認められた。^{14}C-標識化合物の投与後、ラットの糞中の放射能は親化合物、ジフェニルスズ及びモノフェニルスズ、ならびに非抽出性結合型残留物およびスズ (Sn として測定した) で構成された。ベンゼンが糞中に認められたと報告された。フェノール、ヒドロキノン、カテコール及びレゾルシノールの硫酸塩抱合体、ならびにフェニルメルカプツール酸が尿中に存在した。フェニルスズ化合物は尿中には認められなかった。

TPTH は急性経口投与後のラットに対して毒性を示し、LD_{50} 値は約 160 mg/kg である。TPTA は同様の急性毒性を示した。

混餌濃度 0、4、20 または 100 ppm で TPTH をマウスに投与した 3 ヶ月間試験では、100 ppm で多数の影響が認められた。主な影響はヘモグロビン濃度の低下および赤血球数の減少、ならびにハインツ小体の増加であった。免疫グロブリンは低下し、肝臓重量は増加した。NOAEL は 20 ppm で、雄および雌についてそれぞれ 3.4 および 4.1 mg/kg/日に相当した。

混餌濃度 0、4、20 または 100 ppm の TPTH をラットにおける 13 週間試験で検討した。20 ppm における白血球数の減少および血漿アルブミンの低下および血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇に基づき、NOAEL は 4 ppm で、雄および雌についてそれぞれ 0.30 および 0.35 mg/kg/日に相当した。

イヌにおける 52 週間試験（TPTH の混餌濃度 0、2、6 または 18 ppm）では、18 ppm におけるアルブミン濃度の低下および相対肝臓重量の増加に基づき、NOAEL は 6 ppm で、0.2 mg/kg/日に相当した。

マウスおよびラットにおける長期／発がん性試験が行われたが、発がん性の証拠はなかった。しかし、動物への投与量は被験物質が飼料中で不安定であるため、予定したよりも低かったのではないかということが、これらの試験のそれぞれで示唆された。

TPTH の混餌濃度 0、5、20 または 80 ppm でのマウスにおける 3 件目の長期／発がん性試験では、肝臓重量の増加、腎臓重量の減少、結節性過形成および肝細胞腺腫ならびにがんの増加が 80 ppm でのみ発生した。20 ppm での体重増加量の減少に基づき、NOAEL は 5 ppm で、雄については 0.85 mg/kg/日、雌については 1.36 mg/kg/日に相当した。

ラットにおける 2 件目の長期／発がん性試験 (TPTH の混餌濃度 0、5、20 または 80 ppm) では、死亡率の上昇がすべての用量で認められた。NOAEL は雄および雌についてそれぞれ 0.3 および 0.4 mg/kg/日に相当する 5 ppm の最低濃度で設定することができなかった。下垂体腺腫の発生率は雌において 20 および 80 ppm で上昇した。80 ppm では、ライディヒ細胞腫瘍の発生率が上昇した。これらの変化は下垂体および精巣において非腫瘍性病変を伴った。

1 世代につき 1 同腹仔のラットにおける 2 世代繁殖試験（TPTH の混餌濃度 0、5、18.5 または 50 ppm）では、受胎能力は影響を受けなかった。同腹仔数の減少、仔の体重減少および離乳仔の脾臓および胸腺の相対重量の減少に基づき、NOAEL は 5 ppm（0.4 mg/kg/日相当）であった。

ラット、ハムスター、およびウサギを用いた数件の催奇形性試験では、TPTA または TPTH が母動物毒性または胚毒性を引き起こしたが、構造的に不可逆的な影響は認められなかった。最も感受性の高い動物種であるウサギでは、胚／胎仔毒性についての NOAEL が 0、0.1、0.3 または 0.9 mg/kg/日 TPTA の用量を使用した試験では 0.3 mg/kg/日であった。この試験では、母動物毒性に関する NOAEL は 0.1 mg/kg/日であった。

ほとんどの *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験が陰性であった。しかし、2 件のヒトリンパ球染色体異常試験および 2 件のマウスリンパ腫突然変異試験が陽性であった。後者の反応は染色体異常を含むさまざまな影響によって引き起こされたと思われる。染色体異常についての 2 件の *in vivo* 試験（マウスにおける小核試験およびチャイニーズハムスターにおける細胞遺伝学的試験）が陰性であったため、遺伝毒性の可能性は低いと思われる。そのため、フェンチンはヒトに対して遺伝毒性危害を示さないと結論された。

免疫系への影響は長期のみならず短期毒性試験でも認められた。マウスおよびラットを用いた特殊な試験では、TPTH が免疫抑制性（リンパ球減少、および脾臓と胸腺のリンパ球枯渇）を示し、体液性および細胞性の免疫を変化させた。マウスにおける NOAEL は、25 ppm で認められた脾臓重量の減少に基づき、1 mg/kg/日に相当する 5 ppm であった。ラットでは、NOAEL は、50 ppm における免疫グロブリン G の有意な減少および白血球ならびにリンパ球数のわずかな減少に基づき、雄および雌においてそれぞれ 1.7 および 1.8 mg/kg/日に相当する 25 ppm であった。

この会議では、ラットにおける最近の長期試験で試験した最低用量（0.3 mg/kg/日）で死亡率が上昇したことに注目した。この LOAEL に 500 倍の安全係数を適用すると、ラットにおける先の長期試験での 0.1 mg/kg/日の NOAEL に基づいて先に確立された ADI とほぼ同じ ADI が得られることがある。そのため先の ADI が保持された。この ADI は、2 世代繁殖試験における NOAEL 0.4 mg/kg/日、ラット（0.3 mg/kg/日）およびイヌ（0.2 mg/kg/日）における短期試験ならびにウサギにおける催奇形性試験（母動物毒性について 0.1 mg/kg/日）での NOAEL など、最近の試験から導き出された NOAEL によって裏付けられる。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　混餌投与で 5 ppm、1 mg/kg/日に相当

ラット：　混餌投与で 5 ppm 未満、0.3 mg/kg/日未満に相当（長期／発がん性試験）

混餌投与で 5 ppm、0.4 mg/kg/日に相当（多世代繁殖試験）

イ　ヌ：　6 ppm、0.2 mg/kg/日に相当

ウサギ：　0.1 mg/kg/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.0005 mg/kg

本化合物の継続評価において有用な情報を提供する試験

1. フェンチンの内分泌作用に関する進行中の試験
2. ヒトにおける観察

496　フェンプロピモルフ
JMPR
(P-JM-496-881) **Fenpropimorph (Pesticide residues in food: 1994 evaluations. Part II Toxicology)**

コメント

ラット、ヤギおよびニワトリへの経口投与後、フェンプロピモルフは急速に吸収され、分布し、排泄された。ラットおよびヤギでは、腸肝循環が重要な役割を果たしている。血漿および血液中半減期は16～24時間の範囲で変動した。3動物種のいずれにおいても、組織中残留物の濃度は比較的低かった。臓器または組織には蓄積は検出されず、乳汁および鶏卵に極く微量が出現した。排泄パターン（速度および経路）は、投与経路、暴露回数、動物種、性別または用量に有意な影響を受けなかった。

フェンプロピモルフは試験した3つの動物種（ラット、ヤギおよびニワトリ）のすべてにおいて広範囲に代謝され、少量の親化合物画分がニワトリにおいてのみ認められた。最初の代謝ステップにはフェニル環およびモルホリン環の側鎖の酸化が関与している。多数の（ほとんどが同定されていない）代謝物が検出されたことによって分るように、更なる代謝ステップが起こっている。また、モルホリン標識分子のラットへの投与後、$^{14}CO_2$ が呼気中に吐き出され、モルホリン環の分解を示唆している。

フェンプロピモルフは急性経口暴露後のラットに対して軽度ないし中等度の毒性がある。WHO (1992) は、フェンプロピモルフを通常の使用では急性危害を生じにくいものと分類した。

4週間の毒性試験において、ラットにフェンプロピモルフ0、100、250、625または1600 ppmを混餌投与した。肝臓重量の増加およびヘモグロビンの減少がすべての用量群に認められた。NOAELを規定することはできなかった。3ヶ月間の毒性試験において、ラットにフェンプロピモルフを0、6.25、12.5または25 ppmのレベルで混餌投与した。12.5 ppm以上の用量での肝臓重量の増加に基づき、NOAELは0.38 mg/kg/日に相当する6.25 ppmであ

った。

イヌにフェンプロピモルフ 0、50、100、200 または 400 ppm を 13 週間、25、100 または 400 ppm を 12 ヶ月間混餌投与した。最高用量では、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの血清中活性が上昇し、臓器重量に対する軽微な影響がいくつか認められた。NOAEL は、13 週間の試験では 5 mg/kg/日に相当する 200 ppm、12 ヶ月間の試験では 3.2 mg/kg/日に相当する 100 ppm であった。

発がん性試験において、フェンプロピモルフを 0、5、30、150 または 1000 ppm の用量でマウスに 95 週間混餌投与した（その後回復期間を設けた）。最高用量では、主な影響は体重増加量の低下、雄におけるヘモグロビンの減少および相対肝重量の増加であった。雌では、赤血球コリンエステラーゼ活性が 150 ppm では 26%、1000 ppm では 29%それぞれ減少した。脳内コリンエステラーゼには影響は認められず、発がん性の証拠はなかった。NOAEL は 3 mg/kg/日に相当する 30 ppm であった。

毒性および発がん性に関する 2 年間の試験では、ラットにフェンプロピモルフを 0、5、10、50 または 250 ppm の用量で混餌投与した。50 ppm 以上で認められた影響は、雄では脳内コリンエステラーゼ活性の低下および相対肝重量の増加、雌雄それぞれにおける肝細胞肥大のいずれかであった。発がん性の形跡はなかった。NOAEL は 0.3 mg/kg/日に相当する 10 ppm であった。

2 世代の繁殖毒性試験を行い、ラットにフェンプロピモルフ 0、6.25、12.5 または 25 ppm を混餌投与した。わずかな影響がいくつか認められたが、最高投与量群のみであった。F_1 世代では、死産仔数の増加が認められ、仔は体重減少および耳介の開展遅延を示した。F_2 仔では、体毛の発現および開眼が遅延した。この試験における NOAEL は 12.5 ppm で、0.6 mg/kg/日に相当した。

周産期および産後の影響を検討するため、妊娠ラットに 0、2.5、10、40 または 160 mg/kg/日の用量のフェンプロピモルフを妊娠 15 日目から授乳 21 日目まで胃管により強制経口投

与した。最高用量では、母獣および仔に多数の毒性影響が認められたが、それは不満足な全身状態および仔の哺育、体重減少、死亡胎仔数の増加、仔の死亡率の上昇および身体および行動上の発達の遅延などであった。40 mg/kg/日では、母獣体重、仔の死亡率および把握反射(雌の仔)が影響を受けた。母動物毒性および発生毒性に関するNOAELは10 mg/kg/日であった。

ラットにフェンプロピモルフを0、2.5、10、40または160 mg/kg/日の用量で妊娠6～15日に胃管により強制経口投与した。体重増加量の減少、膣出血および着床痕数の増加(160 mg/kg/日のみ)によって証明されるような母動物毒性が40 mg/kg/日以上の用量で認められた。最高用量では、胎仔の体重および体長が減少し、口蓋裂および下顎短小奇形などの不可逆的な生体構造上の変化が認められた。NOAELは母動物毒性については10 mg/kg/日、胚毒性、胎仔毒性および催奇形性については40 mg/kg/日であった。

2件の催奇形性試験をウサギに経口投与して実施した。1件目の試験(妊娠6～18日目に0、2.4、12、36または60 mg/kg/日を投与)では、重度の母動物毒性が60 mg/kg/日で認められ、母獣11匹が死亡した。いくつか異常のある胎仔1匹だけがこの用量で生存した。36 mg/kg/日では、影響のほとんどが重度より軽いものであり、低い発現率で発生し、胎仔6匹が偽強直を示した。NOAELは母動物毒性、胚毒性および胎仔毒性について12 mg/kg/日であった。

2件目の試験では、ウサギにフェンプロピモルフを0、7.5、15または30 mg/kg/日の用量で妊娠7～19日に胃管により強制経口投与した。母動物毒性、胚毒性および胎仔毒性が30 mg/kg/日でのみ認められた。奇形および異常の総数の増加がこの用量で認められた。不可逆的な全体構造上の変化の主なものは口蓋裂、前肢および後肢の短縮であった。この試験におけるNOAELは、母動物毒性、胚毒性、胎仔毒性および催奇形性について15 mg/kg/日であった。

フェンプロピモルフは*in vitro*および*in vivo*におけるある範囲の試験において、遺伝毒性について適切に試験されてきた。この会議では遺伝毒性はないと結論した。

フェンプロピモルフを投与したニワトリには、遅延型神経症の徴候は認められなかった。

ラットにおける毒性および発がん性に関する2年間の試験で得られた10 ppm(0.3 mg/kg/日に相当）のNOAELおよび100の安全係数に基づいて、ADIを設定した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　30 ppm、3 mg/kg/日に相当（95週間発がん性試験）

ラット：　10 ppm、0.3 mg/kg/日に相当（毒性および発がん性に関する2年間試験）
12.5 ppm、0.6 mg/kg/日に相当（2世代繁殖試験）
10 mg/kg/日（催奇形性試験における母動物毒性）
40 mg/kg/日（催奇形性試験における胚毒性、胎仔毒性および催奇形性）

ウサギ：　15 mg/kg/日（催奇形性試験における母動物毒性、胚毒性、胎仔毒性および催奇形性）

イ　ヌ：　100 ppm、3.2 mg/kg/日に相当（1年間毒性試験）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.0003 mg/kg

本化合物の継続評価のために有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

557　プロファム
JMPR
(P-JM-557-851) **Propham (Pesticide residues in food: 1992 evaluations. Part II　Toxicology)**

コメント

ラットへの経口投与後、プロファムは尿（80～96%）、糞（5%）、および呼気（5%）を介して急速に排泄された。代謝は加水分解および酸化によって進む。

プロファムはラットにおいて低い急性経口毒性を示した。世界保健機関はプロファムを通常の使用では急性危害を生じにくいものと分類した（WHO, 1992）。

ラットにおける混餌濃度 0、200、1000、または 5000 ppm で 13 週間、もしくは 0、10、30、または 100 ppm で 12 ヶ月間の短期毒性試験では、血液学的パラメータ、ASAT および副腎、肝臓および脾臓の相対重量に影響が認められた。脾臓のヘモシダリン含量の増加が認められた。血液学的影響に基づいて、NOAEL は 100 ppm であり、雄および雌においてそれぞれ 5.8 および 7.8 mg/kg/日に相当した。

プロファムの混餌濃度 0、100、500、または 2500 ppm でのラットにおける 2 年間の長期毒性／発がん性試験では、血液学的パラメータおよび脾臓重量に対する影響が認められた。脾臓および肝臓に造血（髄外造血）の増加が見られた。血液学的パラメータに対する影響に基づいて、NOAEL は 100 ppm であり、雄および雌においてそれぞれ 5.7 および 7.6 mg/kg/日に相当した。発がん性の証拠はなかった。

ハムスターにおける 33 ヶ月間の試験は評価には不適切であった。

プロファムの混餌濃度 0、200、1000、または 5000 ppm でのラットにおける 2 世代繁殖試験では、NOAEL は、哺育率、摂餌量、および体重増加量に及ぼす影響に基づいて、80 mg/kg/日に相当する 1000 ppm であった。

ラットにおける経口投与による催奇形性試験は評価には不適切であった。

データは完全には適切ではなかったが、この会議ではプロファムに遺伝毒性があるとは考えにくいと結論した。

プロファムについて入手した毒性学的データは、ADI を割り当てるには不適切であった。

ADI の決定に不可欠な試験

1. ラットにおける生体内変換試験

2. げっ歯動物以外の動物種における短期毒性試験

3. 特に異数性に関する試験

4. 2 つの動物種における催奇形性試験

5. ヒトについて入手した所見

572　ブロモホス
JMPR
(P-JM-572-382) **Bromophos (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)**

コメント

ブロモホスは以前に評価され、ヒトについて暫定的 ADI、0～0.006 mg/kg が割り当てられた。

以前に依頼されたイヌにおける充分な試験が提示されている。

腎機能検査および精巣の組織学的検査は先の問題を確認するものではなかった。血漿コリンエステラーゼは赤血球コリンエステラーゼよりも抑うつの影響を受けやすかったが、先の試験では反対のことが認められた。無作用量（non-effect level）は 20 ppm 群で認められた。

発がん性試験も以前に求められ、入手できるようになった。マウスにおけるこの長期発がん性試験では、化合物関連性の影響は何ら認められなかった。

ヒト志願者における 28 日間試験では、0.4 mg/kg/日のレベルでのブロモホスの有意な影響を示さなかったが、これは血漿中コリンエステラーゼ活性に基づいたものであった。

ブロモホス分子の 2,5-ジクロロ-4-ブロモフェノール部分に注意が払われた。入手した情報は、このフェノール化合物の合成が p-ジベンゾジオキシン形成の危険性を招かないということを示した。

必要とされる試験が提示され、ヒトにおける観察所見を入手できたため、ヒトについてより高い ADI が割り当てられた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

イ　ヌ：　混餌投与で 20 mg/kg、0.5 mg/kg に相当

ヒ　ト：　0.4 (mg/kg)/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.04 mg/kg

575　ヘキサクロロベンゼン
JMPR
(P-JM-575-304) **Hexachlorobenzene (WHO Pesticide Residues Series 4: 1974)**

許容 1 日摂取量に関する評価

1973 年の合同会議では、HCB の状況をレビューし、1969 年の合同会議で求められた毒性学的データはごくわずかしか入手しなかったことが判明した。

この会議では、変異原性および催奇形性 (Khera, 1974)、生化学的作用 (Grant et al., 1974a, b)、病理組織学的検査 (Kuiper-Goodman, 1974; Kimbrough and Linder, 1974)、組織内配置 (動態、disposition) 試験 (Villeneuve et al., 1974; Villeneuve, 1975; Villeneuve and Hierlihy, 1975)、および生殖試験 (Somers et al., 1973) についての試験に関連して最近発表された報告を検討した。これらの報告の中には、長期試験はなかったものの、報告された結果から、この会議では、1973 年の会議 (FAO/WHO 1974a) によって示唆された 0.0006 mg/kg の値を、残留物に関する上限を設定するためのひとつの指標として再確認することができた。長期混餌投与試験および発がん性試験は進行中であることが知られており、結果を入手することができなかったため、この会議では ADI についての総合的な評価を延期した。今回の会議では、条件付き ADI として 0.0006 mg/kg の値を割り当てた。

この会議では、HCB に起因するいくつかの影響が試験サンプル中の不純物によるものではないかという懸念を表明した (Villanueva et al., 1974)。

582　ベナラキシル
JMPR
(P-JM-582-758) **Benalaxyl (Pesticide residues in food: 1987 evaluations. Part II　Toxicology)**

コメント

今回の会議ではベナラキシルを毒性学的に初めて評価した。これは 1986 年の JMPR によって残留物についてのみ評価されていた。その時点で述べたとおり、ベナラキシルは完全に代謝され、ラットの組織中には蓄積しない。短期および長期の包括的混餌投与試験では、ベナラキシルの毒性が低いことを示している。肝腫大がベナラキシル（1000 ppm 以上）を 14 週間混餌投与したラットおよび 78 週間（3000 ppm）混餌投与したマウスにおいて発生した。しかし、肝腫大はベナラキシルを 2 年間（1000 ppm）混餌投与したラットあるいは 1 年間（800 ppm）混餌投与したイヌでは発生しなかった。

この会議では、げっ歯動物で認められた肝腫大が毒性学的に有意であるかどうかは疑問であるが、無作用量（no-effect level）を設定し、ADI を推定するのには用いることができると結論付けた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　混餌投与で 500 ppm、75 mg/kg/日に相当

ラット：　混餌投与で 100 ppm、5 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　混餌投与で 200 ppm、7 mg/kg/日に相当

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.05 mg/kg

本化合物の継続評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける観察

585　ヘプタクロル
JMPR
(P-JM-585-829) **Heptachlor (Pesticide residues in food: 1991 evaluations. Part II Toxicology)**

コメント

ヘプタクロルはクロルデンと構造的に類似している。ヘプタクロルについては 1970 年の JMPR によって 0.0005 mg/kg の ADI が推定された。ヘプタクロルは消化管を通してよく吸収され、代謝されて大部分がヘプタクロルエポキシドおよび微量代謝物となる。ヘプタクロルエポキシドは脂肪組織に蓄積し、胎盤を越えることが認められているが、脳内には認められなかった。ラットでは、主要な排泄経路は糞を介するものである。

イヌ、ラット、およびマウスにおける短期と長期の双方の試験では、肝臓が標的臓器であることが判明した。マウスにおける濃度 0、1、5、10、25 または 50 ppm での 30 日間混餌投与試験では、病理組織所見が 5 ppm 以上の雄および 10 ppm 以上の雌において小葉中心および中央部の肝細胞の肥大を示すことを示した。重症度は用量に依存した。これらの結果に基づき、NOAEL は 1 ppm で、0.15 mg/kg/日に相当した。

ラットにおける数件の長期／発がん性試験をレビューしたが、それらの大多数は方法に著しい制限があった。1 件の試験では、ラットに時間加重混餌濃度 39 または 78 ppm（雄）および 26 または 51 ppm（雌）のヘプタクロルを 80 週間投与した。高用量群の雄における体重減少および高用量群の雌雄における死亡率の上昇に基づき、NOAEL は 1.3 mg/kg/日に相当する 26 ppm であった。この試験には欠陥があったため、ヘプタクロルのラットにおける発がん性を正しく評価することはできなかった。

2 年間の混餌投与試験では、ヘプタクロルエポキシドを 0、1、3、5、7 または 10 ppm の濃度で混餌投与したイヌが、10 ppm で肝臓重量の増加、3 ppm 以上で肝細胞の病理組織学的変化の発現率の上昇を示した。病理組織学的変化は小葉中心性または散在性の肝細胞の肥大および空胞形成であった。同様の組織学的変化は 6 ヶ月間の回復期間中も持続した。

これらの所見に基づく NOAEL は、0.025 mg/kg/日に相当する 1 ppm であった。

ヘプタクロル／ヘプタクロルエポキシドはマウスにおいて発がん性があり、2 件の試験は雌雄の Charles River CD-1 系および $B_6C_3F_1$ 系マウスにおける肝臓腫瘍の発現率の上昇を示した。

ヘプタクロル／ヘプタクロルエポキシドは投与を受けたすべての CD-1 系マウスにおいて肝腫大の発現率のわずかな上昇も引き起こした。この試験では NOAEL を確定しなかった。

イヌにおける混餌濃度 1、3、5、7、または 10 ppm でのヘプタクロルエポキシドの 2 世代繁殖試験では、3 ppm 以上で F_2 仔の死亡率の上昇が認められた。この所見に基づく NOAEL は 1 ppm であった。

入手した疫学的試験は、ヒトにおける影響とヘプタクロルへの暴露との間の明確な関係を示さなかった。

in vitro と *in vivo* の短期試験に関して入手したデータをレビューしたところ、ヘプタクロルは細胞間連絡を妨げることがあるものの、遺伝毒性はないという結論が得られた。

評価のために入手した試験の多くは 20 年以上前に行われたもので、著しい欠陥がある。これらの欠陥、マウスにおける発がん性および生体内蓄積能力のため、この会議ではヘプタクロルを食用作物に直接使用すべきではなく、食物の生産におけるその使用を段階的に減らすべきであると*勧告した*。その環境における滞留性のため、食物中に汚染物質として認められた。そのため、この会議ではイヌにおける試験から導き出した NOAEL に基づいて ADI を維持した。しかし、データベースの不適切性を認識し、会議では安全係数を 200 倍に増やした。この ADI はヘプタクロル残留物への飼料中暴露の意義を評価するためのガイドラインとなるであろう。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：　26 ppm、1.3 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　1 ppm、0.025 mg/kg/日に相当（繁殖試験）

1 ppm、0.025 mg/kg/日に相当（2 年間試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.0001 mg/kg

603　ホスファミドン
JMPR
(P-JM-603-749) **Phosphamidon (Pesticide residues in food: 1986 evaluations. Part II Toxicology)**

コメント

ホスファミドンは、ラット多世代試験において母動物毒性を生じる用量レベルで一腹仔数および仔の生育能力への影響を引き起こした。催奇形性試験では、胎仔毒性および母動物毒性が認められたが、催奇形作用は認められなかった。

メンドリによる試験は、ホスファミドンが遅延型神経毒性を引き起こさないことを示した。

イヌにおける 1 年間の試験では、主な影響は 2.5 mg/kg/日での血清中、赤血球中および脳内のコリンエステラーゼ活性阻害であった。0.1 mg/kg/日では、影響は認められなかった。ラットにおける長期毒性／発がん性試験も、主な影響としてコリンエステラーゼ阻害を示した。腫瘍発現率の増加はなかった。この試験では、1 ppm では影響は認められなかった。

変異原性試験では、ホスファミドンは染色体異常に関する 1 件の試験を除いては、多数の *in vivo* 試験系において陰性であった。染色体異常に関する数件の *in vivo* 試験がげっ歯動物で行われた。WHO に提出された報告は、陰性もしくは疑わしい結果を示したのに対し、文献データは陽性の影響を示した。

毒性学的データに基づき、またラットにおける発がん性試験の陰性を考慮して、完全な ADI が割り当てられた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：　1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当

イ　ヌ：　0.1 mg/kg/日

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.0005 mg/kg

本化合物の継続評価において有用な情報を提供する試験

ヒトにおける観察

611　ホレート
JMPR
(P-JM-611-920) **Phorate (Pesticide residues in food: 1996 evaluations. Part II　Toxicological)**

コメント

^{14}C-標識ホレートは、トウモロコシ油に入れてラットに胃管により単回強制投与すると急速に吸収され、排泄された。尿は主要な排泄経路で、投与した放射能標識の約 80%が 24 時間以内に排泄され、糞中排泄は標識の約 10%を占めた。

最新の試験は、192 時間後には ^{14}C 標識が原則的に完全に排泄されることを示した。この会議では、ホレートおよびその代謝物が急速に排泄され、毒性代謝物の蓄積は問題でないと結論付けた。したがって、新たに得られたデータから、1994 年に割り当てられた ADI を再評価すべきとすることにはならなかった。イヌにおける 1 年間毒性試験およびラットにおける 2 年間の毒性ないし発がん性試験において得られた 0.05 mg/kg/日の NOAEL、ならびに 100 倍の安全係数に基づいて割り当てられた 0～0.0005 mg/kg の ADI が確認された。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　1 ppm、0.18 mg/kg/日に相当（13 週間毒性試験）

ラット：　1 ppm、0.05 mg/kg/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

ウサギ：　0.15 mg/kg/日（発生毒性試験）

イ　ヌ：　0.05 mg/kg/日（1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.0005 mg/kg

本化合物の継続評価のために有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

627　メタクリホス
JMPR
(P-JM-627-811) **Methacrifos (Pesticide residues in food: 1990 evaluations. Toxicology)**

コメント

今回の会議では、ラットにおける繁殖試験をレビューした。NOAEL は 10 ppm であった。これより高い用量レベルでは、同腹仔全死亡の発現率の増加が発生し、F_{1b} 世代では、受胎能力の低下および一腹仔数の減少が次の用量レベルで認められた。

繁殖試験の評価は、繁殖毒性に関する以前の懸念を軽減した。そのため、この会議ではヒトにおける試験と 10 の安全係数を用いて、ADI を割り当てた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス：　混餌投与で 100 ppm、15 mg/kg/日に相当
ラット：　混餌投与で 10 ppm、0.5 mg/kg/日に相当
イ　ヌ：　混餌投与で 100 ppm、2.5 mg/kg/日に相当
ヒ　ト：　0.06 mg/kg/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.006 mg/kg

本化合物の継続評価において有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

636　メトキシクロール
JMPR
(P-JM-636-415) **Methoxychlor (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)**

コメント

数件の新規の試験がこの会議によって検討された。

メトキシクロールは主にメチルエーテルの加水分解によって分解され、急速に排泄される極性フェノールになる。

メトキシクロールはラットにおいて催奇形性を示さない。

最高 3500 ppm での用量レベルでのラットおよびマウスにおける数件の発がん性試験は陰性であった。そのため、1965 年に設定されたヒトについての ADI は引き続き変更しない。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：　混餌投与で 200 mg/kg、10 mg/kg に相当

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.1 mg/kg

646　メビンホス
JMPR
(P-JM-646-919) **Mevinphos (Pesticide residues in food: 1996 evaluations. Part Ⅱ Toxicological)**

コメント

メビンホスをラットに経口投与するとほぼ完全に吸収され、吸収された物質の大部分が生体内変換して二酸化炭素となる。代謝物と未変化のメビンホスの双方が尿中に認められたが、糞中では極めて少なかった。メビンホスは実験動物において赤血球中よりも血漿中の方でコリンエステラーゼ活性を抑制する。

実験用げっ歯動物におけるメビンホスについての経口 LD_{50} 値は 2～12 mg/kg である。WHO はメビンホスを“きわめて有害”と分類している（WHO, 1996)。

3 ヶ月間の用量設定試験では、メビンホスを 0、0.5、1、2、または 10 ppm の濃度でマウスに混餌投与した。10 ppm における脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、NOAEL は 0.4 mg/kg/日に相当する 2 ppm であった。

90 日間の毒性試験では、ラットにメビンホスを雄では 0、0.056、0.56、1.1、または 1.7 mg/kg/日の用量（最高用量は高い死亡率のために 36 日目に 1.1 mg/kg/日に下げた）で、雌では 0、0.011、0.056、0.56、または 0.84 mg/kg/日の用量で胃管により強制経口投与した。NOAEL は 0.056 mg/kg/日であり、これは、これより高い用量での一般状態および脳内アセチルコリンエステラーゼ活性抑制に基づいた。平均コレステロール濃度の用量依存的上昇および相対肝臓重量の増加も認められた。

イヌにおける 1 年間試験では、メビンホスをトウモロコシ油に溶かしてゼラチンカプセルに入れ、0、0.025、0.25 または 0.5 mg/kg/日の用量で投与した。最高用量での一般状態および脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の低下に基づき、NOAEL は 0.25 mg/kg/日であった。

18ヶ月間の毒性および発がん性試験では、マウスに0、1、10、または25 ppmの濃度で混餌投与し、コリンエステラーゼ活性は測定しなかった。発がん性の形跡はなかった。

2年間の毒性および発がん性試験では、メビンホスを水に溶かして0、0.025、0.35、または0.70 mg/kg/日の用量でラットに週5日間ずつ胃管により強制経口投与した。毒性の徴候が見られたため、試験83日目に雌の最高用量を0.60 mg/kg/日に下げた。NOAELは0.025 mg/kg/日であり、これは、これより高い用量における脳内アセチルコリンエステラーゼ活性阻害および一般状態に基づいた。発がん性の形跡はなかった。

メビンホスを水に溶かして0、0.05、0.1、または0.5 mg/kgの用量でラットに胃管により強制経口投与する2世代繁殖試験を行った。最高用量における一般状態および脳内アセチルコリンエステラーゼ活性低下に基づき、NOAELは0.1 mg/kg/日であった。この用量は成長および受胎率も低下させ、さらに雄では精巣重量、雌では卵巣重量を減少させた。

ラットにおける発生毒性試験では、1日用量0、0.2、0.75、または1.2 mg/kg/日のメビンホスを妊娠6～15日目に投与した。高い死亡率（29%）が高用量群に認められたため、この群を中止し、新たに1 mg/kg/日の高用量群を加えた。いずれの群においても子宮内着床あるいは胎仔重量、雌雄分布、外表、または内臓もしくは骨格の奇形に対する有害影響はなかった。メビンホスには1.0 mg/kg/日以下の用量で胚毒性、胎仔毒性、または催奇形性はないと結論付けた。母動物毒性についてのNOAELは0.75 mg/kg/日であり、これより高い用量での一般状態に基づいた。

発生毒性試験では、メビンホスを0、0.05、0.5、または1.5 mg/kg/日の用量で妊娠ウサギの妊娠7～19日目に胃管により強制経口投与した。生存した動物は屠殺した。母動物毒性に基づき、NOAELは0.5 mg/kg/日であった。メビンホスには催奇形性も胎仔毒性もなかった。

*in vitro*では遺伝毒性の形跡がある程度認められたが、これまで入手した限られた試験は、そのような毒性は*in vivo*では認められないことを示している。

メンドリにおける試験では、経口投与した 12 mg/kg の用量が経口 LD_{50} 値よりわずかに高く、解毒剤の投与が必要であった。遅延型多発性神経障害の形跡は一般状態からも病理組織学的にも認められなかったのに対し、特徴的な変化が陽性対照に認められた。神経毒性の標的エステラーゼはこの試験中は測定しなかった。

ヒトにおける 2 件の試験が入手できた。0.025 mg/kg/日の用量を投与された男性志願者では、血漿中および赤血球中コリンエステラーゼ活性が 28 日間の試験全体を通して低下してそれぞれの投与前のレベルより 13%および 19%低下した。2 件目の試験では、1 日用量 1、1.5、2 または 2.5 mg/kg を男性志願者に 30 日間投与し、0.016 mg/kg/日に相当する 1 mg/日の NOAEL が導出された。ただし、この試験では 1 用量につき 5 人、全員男性を検討したに過ぎなかった。

志願者における 30 日間の試験では、各群の人数が少なかったため、20 倍の安全係数を用いて NOAEL 0.016 mg/kg/日に基づく 0～0.0008 mg/kg の ADI を設定した。この ADI はラットにおける 0.35 mg/kg/日の LOAEL、ウサギにおける 0.5 mg/kg/日の NOAEL、およびイヌにおける 0.25 mg/kg/日の NOAEL に裏付けられている。

ヒトについての急性基準用量は、志願者における 28 日間の試験から導き出され、これは、10 倍の安全係数を用いた 0.025 mg/kg/日の用量に基づいた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

マウス： 2 ppm、0.4 mg/kg/日に相当（3 ヶ月間の毒性試験における脳内コリンエステラーゼ活性の阻害）

ラット： 0.025 mg/kg/日（2 年間の毒性および発がん性試験）
0.1 mg/kg/日（繁殖毒性試験）

ウサギ： 0.5 mg/kg/日（発生毒性試験における母動物毒性）

イ　ヌ： 0.25 mg/kg/日（1 年間の毒性試験）

ヒ　ト： 1 mg/日、0.016 mg/kg /日に相当（30 日間毒性試験におけるコリンエステラーゼ活性の阻害）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.0008 mg/kg

急性基準用量

0.003 mg/kg

本化合物の継続評価のために有用な情報を提供する試験

マウスにおける *in vino* での小核形成に関する試験

038　アバメクチン（イバメクチン）
JECFA
(V-JE-038-771) **Ivermectin (WHO Food Additives Series 31), 1992**

3. コメント

本委員会は、イバメクチンの発生毒性を再評価し、その第 36 回会議以降に得られた大量の新しい情報を含むヒトデータについて検討した。これら情報から、CF_1 系マウスはイバメクチンの毒性に非常に感受性が高いことを明らかにされた。本剤には母体毒性がない場合には催奇性物質であることを示唆するデータはいずれの動物種においても認められていない。ウシ、ブタ、ヒツジ及びウマに加えてラット及びウサギを用いた種々の毒性試験からイバメクチンの毒性に CF_1 系マウスが特に感受性があることが強調された。イバメクチンは非常に広く使用されているにもかかわらず、投与動物における生殖行動に対して有意な毒性が発現する所見は認められず、ヒトにおける生殖毒性に関する非常に限定されたデータからはイバメクチンは先天性欠損の発生率を増加しないことが示唆された。

*Onchocerca spp.*に感染したヒトにおけるイバメクチンを用いたフィールド及び地域密着型の試験で認められた主な作用は寄生虫の死亡に起因したものである。すなわち、これはいわゆる Mazzotti 反応であり、関節痛、そう痒症、発熱、高血圧、頻脈、頭痛及び眼の変化に特徴づけられる。これらの試験及びアフリカ、南アメリカ、カリブ海及びその他特定の区域におけるヒトのその他の寄生虫による疾患のイバメクチン治療中に、非定型の感受性が高い個人の部分集団は検出されなかった。また、通常のヒト用量より高い用量（動物用薬品の多く）に誤って暴露された少数のヒトで経験された副作用は、数多くの試験同動物種で認められた毒性と一致している。

4. 評価

上記の所見に照らして、本委員会は過去の結論を修正することを決定した。ヒトでの主な作用が無いことを考慮して、本剤は明白な催奇性物質よりむしろ発生毒性物質であり、CF_1 系マウスはこれらの作用に対して感受性が非常に高いことをこれらのデータは示唆している。本委員会は、安全係数は 100 が正当であると結論づけた。しかし、試験された CF_1

系マウスは感受性が最も高かったため、ADI はCF1 系マウスの母体毒性に対して 0.1mg/kg/日の無毒性量に基づいて継続しなければならない。以上の結果から、0～1,,g kg/の ADI が設定された。

079　イミドカルブ
JECFA
(V-JE-079-922) **Imidocarb (WHO Food Additives Series 41), 1998**

3.コメント

本委員会は、イミドカルブの薬物動態、代謝、急性、短期毒性、長期毒性及び発癌性、生殖毒性及び遺伝毒性試験並びに数種の特別な試験から得られたデータについて考察した。大半の試験はジプロピオン酸塩を用いて実施され、使用した用量はイミドカルブ塩基で示した。遺伝毒性試験の一部を除いて、試験計画書及び実施に関する最新の基準に準拠して試験は実施されなかったが、充分に詳細が報告されていて、評価は適切であるとみなされた。

イミドカルブの薬物動態は、マウス、ラット、イヌ、サル及びウシを用いて検討した。ラットに経口投与後のイミドカルブのジプロピオン酸塩及び二塩酸塩はほとんど吸収されないと考えられたが、経口投与による生物学的利用能は得られたデータから評価できなかった。皮下投与したウシでは、イミドカルブは血漿蛋白に結合した。本剤は、げっ歯動物では数日間、ウシでは 28 日間以上にわたって尿及び糞便中に排泄された。

標識化イミドカルブの静脈内投与 3.5 時間後に、屠殺したマウスでは、肝臓及び腎臓中に残留した薬物の 90%以上は、未代謝のイミドカルブであった。マウス尿において、母化合物が 95%標識化合物として検出された。標識化イミドカルブを皮下投与したウシでは、親化合物は、尿及び糞便中に大部分が残留し、食用組織及び乳汁中に 70～90%残留した。*In vitro* ウシ肝臓切片、単離肝細胞及びミクロゾーム分画を用いた試験では、代謝の所見は認められなかった。

イミドカルブジプロピオン酸は、中等度の危険性を有する。すなわち、LD_{50} 値はマウスでは 650～720mg/kg 体重、ラットでは 450～1200mg/kg であった。一般症状は、抗コリンエステラーゼ活性で認められた所見と一致した。

血清コリンエステラーゼ活性は、12～24 mg/kg を筋肉内単回投与したヤギにおいて、用量に依存して低下した。全血中コリンエステラーゼ活性は、3.3mg/kg を筋肉内単回投与したウシでも減少した。

ラットにイミドカルブ二塩酸塩を 0、125、250、500、750 及び 1500mg/kg/日の用量で

3ヵ月間経口投与すると、高用量ですべてのラットが死亡した。125及び250mg/kg/日を投与したラット肝臓の混濁腫脹が認められた。病理組織学的検査は、高用量群のラットでは実施しなかった。無毒性量は推定されなかった。

長期毒性試験用の適当な用量を決定するために実施された試験では、ラットに0、26、75及び420mg/kg/日とイミドカルブジプロピオン酸と同等の用量が得られるように90日間混餌投与した。420mg/kg/日の雌雄動物では体重増加量が減少した。420mg/kg/日を投与し、7及び13週後に屠殺したそれぞれ10匹から得られた半数の脳について測定したアセチルコリンエステラーゼ活性は対照群とは有意差が認められなかった。投与に関連した病理学的変化は、420mg/kg/日の雄1例及び雌4例における肝小管に軽度の胆汁うっ滞のみであった。高用量で体重増加量の減少及び肝毒性が見られたため無毒性量は75mg/kg/日であった。

雌雄各4匹/用量の群にイミドカルブジプロピオン酸を0、5、20及び80mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルに充填し、90日間経口投与した。80mg/kg/日を投与したイヌの毒性症状は、横臥位、流涎、筋線維束収縮、失調様歩行、後肢伸展であった。80mg/kg/日では雄全例及び雌4例中2例が死亡するか、屠殺した。血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ活性の上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇及びビリルビンの増加を伴う好酸球増加も80mg/kg/日で認められた。20mg/kg/日では、同様かより軽度の変化がイヌで認められた。80mg/kg/日では、腎臓、甲状腺及び副腎重量が増加し、病理組織学的変化は組織の変動範囲内であった。腎臓では、ヘンレ係蹄及び遠位曲尿細管の肥厚部位の脂肪変化が認められた。肝臓では、出血壊死、脂肪変化、並びに肝細胞の小肉芽腫及び空胞化が認められた。20mg/kg/日では、同等かより軽度の肝細胞性変化がイヌの肝臓において認められた。高用量で血液学的検査項目及び臨床化学的測定項目の変動並びに肝細胞性変動から無毒性量は5mg/kg/日であった。

長期毒性試験及び発癌性試験では、ラットにイミドカルブジプロピオン酸を0、15、60及び240mg/kg/日の用量で2年間混餌投与した。高用量では、生存率に悪影響を与えた。体重増加量は、240mg/kg/日の雌雄では有意に減少し、60mg/kg/日の雌では軽度に減少した。240mg/kg/日の雄は、貧血症状を示した。臨床化学的測定項目の変動は、一過性であり、主として高用量を投与した動物に認められた。60及び240mg/kg/日を投与したラットの摂水量は対照群よりかなり高く、高用量では多尿が雄で認められた。試験終了時には、240mg/kg/日を投与した雄の腎臓重量は、有意に増加した。用量に依存した病理組織学的変化が60及び240mg/kg/日で認められ、腎髄質の腎細管及び糸球体の嚢胞性拡張及び異栄養性の無

機化を示した。体重増加量の減少、臨床化学的測定項目の変動及び腎臓の病理組織学的変化が認められたため、無毒性量は15mg/kg/日であった。全動物とも肉眼的観察を行い、全肉眼的病変について病理組織学的検査を実施した。しかし、包括的病理組織学的検査は、本試験の終了時に対照群雌雄各10例及び高用量の雄4例及び雌19例についてのみ実施した。その他の動物から得られた組織については限定した範囲で検査し、肉眼的病変が認められた場合にのみ、乳腺は検査した。高用量において、雌の乳腺の多発性線維腺腫の発生率の有意な増加、雄の多発性皮下線維腫の発生率の有意な増加が認められた。本用量の過剰な毒性、生存率の低下、限定された病理組織学的検査のため、これらの所見の有意性は評価できなかった。その他の部位の腫瘍発生率は増加しなかった。

ジプロピオン酸イミドカルブの遺伝毒性は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験範囲において検査した。ネズミチフス菌及び *in vitro* での哺乳類細胞及び雄マウスの宿主仲介試験では遺伝子突然変異は陰性であった。2つの別々の試験では、イミドカルブは代謝活性存在下で *in vitro* でヒト末梢血リンパ球において倍数性を誘発したが、異数性は誘発されなかった。マウス骨髄を用いた試験では小核は誘発されず、*in vivo* では染色体異常はラット骨髄では誘発されなかった。用いた用量及び交配計画は最新のガイドラインに適合しなかったが、マウスにおいて優性致死突然変異は検出されなかった。本委員会は、イミドカルブは遺伝毒性を有する可能性はないと結論した。生殖毒性の3-世代試験において、ジプロピオン酸イミドカルブを0、15、45及び135mg/kg/日の用量でラットに混餌投与した。135mg/kg/日の母動物の体重増加量は減少し、生存仔数は減少した。胎児毒性及び母胎毒性に対する無毒性は45mg/kg/日であった。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ジプロピオン酸イミドカルブを 0、19、76及び300mg/kg/日の用量で妊娠6～16日目に強制経口投与しても催奇形性所見は認められなかった。一群20～25例の母動物は妊娠20日目に屠殺し、子宮内容物を検査した。各群の残りの6の母動物は、自然に分娩し、出生児を生育させた。母動物の体重増加量は、300mg/kg/日で減少した。76及び300mg/kg/日を投与したラットでは二分かH形の胸骨分節を伴う胎児数が増加した。分娩後の出生児の生育及び生存率に対する用量依存的な影響は認められなかった。胎児毒性に対する無毒性量は、19mg/kg/日であった。ウサギを用いた生殖発生毒性試験では、ジプロピオン酸イミドカルブを0、5、10、20、60及び180mg/kg/日の用量で妊娠6～18日目に強制経口投与しても催奇形性所見は認められなかった。60及び 180mg/kg/日で重度の母胎毒性が認められ、180mg/kg/日を投与した全母動物及び

60mg/kg/日の 15 例中 12 例が死亡した。着床後胚損失率が増加し、胎児重量は 60mg/kg/日を投与した群では減少した。母動物及び胎児毒性に対する無毒性量は 20mg/kg/日であった。

4. 評価

イヌの 90 日間試験における 5mg/kg/日の無影響量から ADI を 0～10μg/kg 体重/日と設定した。安全係数 500 は、本治験における限定された病理学的及び臨床化学的検査、本動物種での赤血球阻害能に関する情報及び局所の脳アセチルコリンエステラーゼ活性に関する情報が無いこと、神経毒性に関するデータが不足していること及び発癌性に関するデータが限定されていることを補完するために用いられた。

126　オラキンドックス
JECFA
(V-JE-126-808) Olaquindox (WHO Food Additives Series 33)

3. コメント

第36の報告において、本委員会は生化学側面、短期毒性、長期毒性/癌原性、生殖毒性、胚・胎児毒性の広範囲の試験及び遺伝毒性及び薬理学作用に関する特殊試験について要約した。

最近の残留試験では、オラキンドックスが広範囲に代謝することが確認された。マウス、ラット及びブタに対するオラキンドックスの反復経口投与では、短期の回復期間で多数の代謝物が生成した。検出される代謝物は、検討した組織及び動物種に応じて変動した。標的動物種で検出された全代謝物もげっ歯動物の組織中に存在した。従って、全代謝物の一般毒性を検討したと結論することが可能であった。

本委員会は、微生物に対する作用に関して懸念があるレベルに影を投げかけた動物用医薬の使用における安全性試験実施基準下で本剤が使用された場合に、オラキンドックスの残留物に毒性学的懸念が関連すると結論した。

4. 評価

本委員会は、母化合物の遺伝毒性及び代謝物の特殊毒性試験を実施しなかったために未だにADIを割り当てることができなかったと結論した。しかし、本委員会は母化合物が予定の回復期間に筋肉内にない点に注目し、その代謝物が標的動物種における代謝物と同様であるため、代謝物の毒性は実験動物における毒性試験に基づいて一部が評価できた。本委員会は、動物薬の使用における安全性試験実施基準下でブタにオラキンドックスを使用した結果生じた残留物について仮の承認を延期した。残留物のマーカーとして3-メチルキノサリン-2-カルボン酸（MQCA）を用いて肝臓及び腎臓中の残留物を測定する試験が1996年までに要請された。

134　カラゾロール
JECFA
(V-JE-134-819) Carazolol (WHO Food Additives Series 34), 1994

3. コメント

本委員会は、健常被験者及び交感神経亢進症、高血圧、狭心症、心不整脈、慢性気管支炎又は喘息患者においてカラゾロールを用いた臨床試験から得られた結果について考察した。薬理学的作用が全用量で認められたので、無影響量は外挿法によってこれらの結果から得た。このため、観察された薬理学的作用と投与された用量の対数とが線形性を有することが推定された。本委員会は、このアプローチにより無影響量の控えめな推定値が得られることに注目した。

明確な用量－作用関連性がないこと又は1用量しか用いられなかったことから提出された数種の試験は無影響量の算出には不適当であるとみなされた。

健常被験者12例において、5及び7.5mg/ヒトのカラゾロールを単回経口投与した時の心機能に対する作用は、エルゴメーター運動負荷を用いて検討した。これらの結果から、10μg/kgの無影響量が外挿法によって算出された。

慢性気管支炎及び喘息患者に0.1及び0.7mg/ヒト（5例/用量群）のカラゾロールを単回経口投与した。肺活量及び最大努力呼気肺活量の減少が、カラゾロール投与2時間後に認められた。これらの結果から、2用量群間の両パラメータの初期値との見かけの差を修正すると、概括的無影響量は0.5μg/kgであった。

4. 評価

本委員会は、慢性気管支炎又は喘息患者がカラゾロールの作用に感受性が高いことを認めた。この部分集団が一般集団の実質的部分であり、個人間変動に対して適切な許容量を得るであることも注目された。

本委員会は、0～0.1μg/kg/日の過去の仮のADIから健常被験者から得られた10μg/kgの無影響量に関連して、安全域100が得られた点に注目した。この値は慢性気管支炎又は喘息患者の感受性が高いことに起因する0.5μg/kgの無影響量に関連して安全域5が得られたことにも注目した。本委員会は、これらの値から個人間変動に対して適切な許容量が得

られ、従って、0～0.1μg/kg の ADI を設定したと結論付けた。

197　酢酸メレンゲステロール
JECFA
(V-JE-197-992) Melengestrol acetate (WHO Food Additives Series 45), 2000

3. コメント

本委員会は、メレンゲステロールの薬物動態、生体内変換、急性毒性、短期及び長期毒性、発癌性、遺伝毒性及び生殖・発生毒性試験並びにヒト試験から得られたデータを考察した。大半の試験は、試験実施当時の基準に従って 1979 年以前に実施され、GLP に準拠して実施されなかった。より最近の試験は、試験計画書及び実施に関して適当な基準に従って実施された。

ウサギ及びヒトを用いた酢酸メレンゲステロールの限定された薬物動態試験の結果が報告されている。経口投与後の酢酸メレンゲステロールの生物学的利用能及び血漿中の薬物動態は測定されていない。標識化酢酸メレンゲステロールを用いた試験では、^{3}H 又は ^{14}C を 6-メチル位に挿入した。ウサギでは、[^{14}C]酢酸メレンゲステロールの経口投与量の 59%が投与 1 日目の消失速度で尿と糞中に約 1:3 の比率で 7 日以内に排出された。雌では、[^{14}C]酢酸メレンゲステロールは 10 日以内に完全に排泄され、標識化合物の 74%が尿及び糞便中に回収された。排泄に関するデータから推定された半減時間は、3～5 日であった。

限定された情報が、*in vivo* でウシ、ウサギ及びヒト又は *in vitro* でウシ及びラット肝ミクロゾームにおける酢酸メレンゲステロールの生体内変換に利用可能であった。生物学的活性は適切に確認されず、また特性を示さない多数の代謝物の生成を伴って、酢酸メレンゲステロールは広範囲に代謝する。ウシでは、酢酸メレンゲステロール未変化体は、脂肪中では総放射能の 86%以下であり、肝臓中では 29%であった。ウシ及びラット肝ミクロゾーム中では、数種のモノ及びジヒドロキシ化代謝物が同定された。ウサギの尿では、放射能の 2/3 がグルクロニドとして検出された。6-メチル水酸化代謝物は、主要な代謝物のうちの 1 つは遊離体及び抱合体として同定された。ヒトでは、尿中の放射能の 68%が抱合体に関連していたが、糞便中では未抱合体が認められた。未変化ステロイド核を伴う 13 種の代謝物を示すピークが検出された。1 つの代謝産物は、2α-モノヒドロキシ化された酢酸メレンゲステロールであると確認された。

大量の溶媒が投与しなければならなかったため急性毒性試験は制限されたが、酢酸メ

レンゲステロールは単回投与後ほとんど毒性を示さなかった。腹腔内投与後の LD_{50} 値は、マウスでは 2500mg/kg であり、ラットでは 2000mg/kg であった。8000mg/kg の皮下投与後及び 5000mg/kg の経口投与後には死亡は認められなかった。22mg/kg の最大用量でウサギの無処置又は擦過した皮膚に皮内投与しても、毒性は認められなかった。

酢酸メレンゲステロールの短期毒性試験はマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて実施した。酢酸メレンゲステロールは、最大の感受性エンドポイントとしてホルモンの(プロゲステロンの及びコルチコステロイドの)作用は雄よりも雌に作用が強かった。

酢酸メレンゲステロールを 0、1、3、10 及び 30mg/kg の用量で 30 日間経口投与した TUC/ICR 系雌雄マウスでは、体重は 3mg/kg 群で僅かに増加するが、より高用量では減少した。卵巣及び子宮の相対重量の減少等の雌生殖器の変動及び黄体の欠損が 3mg/kg 以上の用量で認められ、この所見はプロゲステロンの変動によると考えられた。ホルモン作用に対する無毒性量は、1mg/kg/日であった。

21 日間試験では、思春期の C3Han/f 系雌マウスに酢酸メレンゲステロールを 0、0.05、0.25、0.5、1.5、2.5、5 及び 25mg/kg/日に相当する用量の濃度で混餌投与した。2.5mg/kg 以上の用量では、体重が有意に増加し、高用量では血清プロラクチン濃度および子宮重量が増加したが、卵巣重量は増加しなかった。無毒性量は 1.5mg/kg/日であった。

酢酸メレンゲステロールを 0、0.25、0.5、2.5、5、10、15、20、25 及び 40mg/kg 体重で 20 日間経口投与した ICR 系及び C3Han/f 系成熟雌マウスにおいて、ICR 系マウスでは乳管増殖に影響がなかったが、C3Han/f 系マウスでは 15mg/kg/日かそれ以上の容量で、乳腺管の枝分れが認められるように有意な投与量に依存した乳管増殖が増加した。

酢酸メレンゲステロールに誘発された乳管増殖に対する血清プロラクチン濃度上昇の関与を解明するために、C3Han/f 系離乳直後の雌マウスに酢酸メレンゲステロールを 0、0.5、1.5、2.5、5、10 及び 25mg/kg 日に相当する濃度でプロラクチン阻害剤 MEA の存在下及び非存在下で 20 日間混餌投与した。血清プロラクチン濃度及び乳管増殖は全用量で増加し、その作用は MEA によって部分的に阻害された。乳管増殖と血清プロラクチン濃度間の関連性は統計学的に有意でなかった。無毒性量は、推定できなかった。

酢酸メレンゲステロールを 0、1、3 及び 10mg/kg 日の用量で 28 日間強制経口投与した幼若ラットでは、摂餌量及び体重が全用量で減少した。血液学的検査で変動が認められた。すなわち、高用量の動物において、用量に依存した赤血球容積画分の増加及び白血球数の減少が認められた。雌では、大半の動物に萎縮と黄体の欠損と関連した副腎、子宮及

び卵巣重量の低下が全用量で認められた。雄では、副腎及び生殖腺付属器官の萎縮が3及び10mg/kg/日のみに認められた。報告された作用は、プロゲステロン及びコルチコステロンの活性と一致している。無毒性量は、推定できなかった。

90日間毒性試験では、ラットに酢酸メレンゲステロールを0、0.015、0.15及び0.3mg/kg/日に相当する濃度で混餌投与した。2種の高用量雌で血清コレステロール濃度が増加した。酢酸メレンゲステロールのホルモン作用の特異的変化が認められた。すなわち、0.3mg/kg/日での副腎、卵巣及び子宮重量の減少、0.15及び0.3mg/kg/日での乳腺及び子宮内膜の肥厚、黄体の非形成及び骨髄形成不全、0.015mg/kg/日での乳腺の腫脹が認められた。低用量におけるその他の作用は、統計学的に有意ではなかったが、より高い用量で認められた変化と一致していた。本委員会は、最小有効量は0.015mg/kg/日であると結論した。

別の90日間試験では、離乳ラットにメレンゲステロールを0及び0.055mg/kg/日で混餌投与した。投与に関連した作用は、赤血球容積分画、赤血球数及びヘモグロビン濃度の軽度の増加並びに副腎、卵巣及び精巣重量の有意な低下であった。無毒性量は、推定できなかった。

ウサギに酢酸メレンゲステロールを20mg/kg日を22日間一日おきに筋肉内投与した。全動物は、体重が減少し、下痢を呈した。血液学的評価では、白血球数の減少及び血小板機能不全が認められた。雄4全例が血液採取後、胸郭の出血のため投与最終週に死亡した。試験終了時の検査では、血清コレステロール濃度並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ及びアルカリホスファターゼ活性が生存雌で増加した。剖検時に、雌では筋萎縮、副腎の萎縮及びグリコーゲン沈着物を含む腫脹した肝細胞を伴う肝臓の腫脹が認められた。

一群雄2例及び雌2例の雌ビーグル犬に酢酸メレンゲステロールを0、1、3及び10mg/kg体重の用量でゼラチンカプセルを用いて29日間経口投与した。3及び10mg/kg/日では、尿比重の低下を伴う軽度～中等度の利尿が認められた。全投与群の動物では、体重は僅かに減少し、摂餌量は増加した。3及び10mg/kg/日の血清アルカリホスファターゼ活性の軽度の上昇、10mg/kg/日の血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ活性の軽度の上昇が認められた。グリコーゲン沈着を示す病理組織学的変化を伴う投与に関連した副腎重量の減少及び肝臓重量の増加が全投与量にわたって認められた。無毒性量は推定されなかった。

一群8例の成熟雌アカゲザルに、酢酸メレンゲステロールを0、1.5、15、75及び150,,g/kg/日の用量で一月経期間経口投与した。排卵は、LH のサージとエストロゲン濃度の減少を

測定することによってモニターし、腹腔鏡検査によって確認した。排卵したサルの数は対照群及び低用量の88%からその他の3用量ではそれぞれ38、25及び12%まで投与期間中有意に減少した。月経周期は2種の高用量群で延長したが、酢酸メレンゲステロールはプロゲステロン及びエストロゲン（エストラジオール-17β及びエストロン）の血清濃度に有意な影響を及ぼさなかった。LH のサージの変化と排卵の抑制は、本治験で最も感受性があるエンドポイントであった。排卵の抑制に対する無毒性量は、1.5,,g/kg/日であった。

ホルモン作用に関する用量設定試験では、一群6例の雌カニクイザルに酢酸メレンゲステロールを 0、2.5、5 及び 10,,g/kg/日の用量で一月経期間経鼻挿管法によって経口投与した。食欲不振を示したため、低用量及び高用量の各1例のサルを本試験から除外した。5,,g/kg/日及び 10,,g/kg/日の各 1 例では、投与期間中、排卵がなかった。2.5 及び 10,,g/kg/日のサルでは、月経周期が延長した。ホルモン濃度に対する作用に関して一貫した用量依存的関連性は認められなかった。5 及び 10,,g/kg/日では、血清エストラジオール血清濃度は月経周期の黄体期に減少し、2.5 及び 5,,g/kg/日では黄体形成ホルモンが抑制された。酢酸メレンゲステロールは、血清プロゲステロン及び FSH 濃度に、一貫した影響を及ぼさなかった。著者は、「酢酸メレンゲステロールは、カニクイザルの月経周期に対して軽度の影響を及ぼす可能性がある。」と結論した。

追跡試験では、雌カニクイザルに酢酸メレンゲステロールを 0、5、10 及び 25,,g/kg/日の用量で最大 105 日まで3連続月経周期期間投与した。一群8例の動物について、投与前3連続月経周期を観察した。その周期が投与前に正常でなかったため、2例の動物(5,,g/kg/日及び 10,,g/kg/日各 1 例）を最終評価には含まなかった。排卵の発生は、黄体期の LH の排卵周囲のサージ、エストラジオールのピーク及びプロゲステロン濃度上昇を観察することによって測定した。ホルモン及び月経周期の変動から、10 及び 25,,g/kg/日での血清 LH 及びエストラジオール濃度の有意な減少及び 25,,g/kg/日での血清プロゲストゲン濃度の有意な減少等のプロゲストゲンによって誘発されたことが期待される変化が認められた。高用量の有意に少数の動物には月経があり、排卵した。10 及び 25,,g/kg/日の有意に多数の動物では周期が変化した。残りの動物では、第1周期の用量に依存した延長は、有意とはならなかった。血清 FSH 及びコルチゾール濃度は、酢酸メレンゲステロール投与により影響を受けなかった。5,,g/kg/日での作用は、統計学的に有意でないが、より高用量で認められたホルモンへの反応と一致していた。本委員会は、5,,g/kg/日が最小作用用量であり、ほぼホルモン作用に対する無毒性量であると考えた。

酢酸メレンゲステロールを 0.16,,g/kg/日に相当する用量で、発情後、15～116 日間投与した雌ウシでは、投与により発情動物数が 40%に減少し、0.7 及び 1.1,,g/kg/日に相当する用量を投与すると全動物において一貫して発情を抑制した。酢酸メレンゲステロールを 2.5 歳から 11.3 ヵ月齢まで 1.8,,g/kg/日に相当する用量で雌ウシに投与した。動物が成人に達した場合、血清エストラジオール-17 β とエストロン濃度は対照群よりもかなり増加し、血清プロゲステロン濃度は発情前期で得られた同程度の値まで抑制された。血清コルチゾールとコルチコステロン濃度は、無処置動物濃度の約 50%まで抑制した。ウシにおいて酢酸メレンゲステロールのプロゲストロン及びコルチコステロイド活性に対する無毒性量は推定できなかった。

発癌性試験では、ICR 系マウスに酢酸メレンゲステロールを 0、0.017 及び 17mg/kg 体重の用量が得られる濃度で 24.5 ヵ月まで混餌投与した。高用量の動物の体重は本試験期間を通じて対照群動物より高く、生存率は有意に低かった。これらの作用は、酢酸メレンゲステロールに起因した肥満のストレスによる。良性腫瘍及び悪性腫瘍の発生率は、投与雌動物では低下したが、雄総物では低下しなかった。高用量動物において乳腺腺癌の発生率は軽度で有意でなかった。ICR 系マウスにおいて酢酸メレンゲステロールの発癌性がないという確固たる結論は得られなかった。

同様の癌原性試験では、酢酸メレンゲステロールの乳管増殖の作用に対して ICR マウスより感受性が高いことが以前に示されている思春期前の C3Han/f 系マウスに酢酸メレンゲステロールを 0、0.017 及び 17mg/kg の用量が得られる濃度で 33 ヵ月まで混餌投与した。悪性腫瘍の発生率は、主として多数の乳腺腺癌のため、雌では高用量において増加した。この増加は、酢酸メレンゲステロールの直接的な発癌性作用ではなく、プロラクチン濃度の増加作用を促進したと推定された。

別の発癌性試験では、63～84 日齢、77～91 日齢、84～105 日齢、98～112 日齢及び 119～126 日例の C3Han/f 系成熟マウスの 5 群を酢酸メレンゲステロールに誘発された乳腺腫瘍の発生に対する年齢の影響を評価するのに用いた。動物には、酢酸メレンゲステロールを 0、0.5、1、1.5、2.5、5、10、15 及び 25mg/kg/日の用量が得られる濃度で混餌投与した。死亡率が 90%に達した時点で、本試験は 27 ヵ月後に終了した。最も日齢の低い群では、対照群及び投与群ともに発生率が最大であり乳腺腫瘍の発生に有意な影響が認められた。10mg/kg/日における乳腺の腫瘍発生率が低かった以外は、発生率は 1.5mg/kg/日から用量依存的に増加した。酢酸メレンゲステロールは、腫瘍が最初に検出された時間に対して作用

は認められなかった。認められた投与に関連した非腫瘍性病変は、5mg/kg/日でより高い用量における嚢胞性子宮内膜増殖症の増加等のプロゲステロンの作用から成った。プロラクチンにより感受性が高い幼若動物において、乳腺腫瘍がより高い発生率が認められたことにより、酢酸メレンゲステロールはC3Han/f系マウスでは直接的な発癌物質ではなくプロラクチンの遊離を増加させることにより腫瘍を生じると仮定された。乳腺腫瘍の誘発に対する無毒性量は、1mg/kg/日であった。

酢酸メレンゲステロールの長期投与と血清プロラクチン濃度及び乳管増殖との関係を調べるための試験では、44日齢のC3Han/f系雌マウスに酢酸メレンゲステロールを0、0.5、1.5、2.5、5、10及び25mg/kg/日が得られる濃度で1年間混餌投与した。追加の群で、プロラクチン阻害剤MEAを一日一回皮下投与したが、この化合物の用量が低すぎて、これらの群は追加の評価ができなかった。体重は、酢酸メレンゲステロールの高用量で増加した。試験終了時にのみ測定した血清プロラクチン濃度は、酢酸メレンゲステロールの試験全用量で増加し、10mg/kg/日の用量ではこの増加は有意であった。悪化した乳管増殖を示す動物の発生率の増加傾向が上記2.5mg/kg/日以上の用量が認められ、5mg/kg/日以上の用量ではこの発生率は有意であった。ホルモン作用に対する無毒性量は、ほぼ0.5mg/kg/日であった。

追跡試験では、44日齢のC3Han/f系雌マウスに、酢酸メレンゲステロールを0、0.5、1.5、2.5、5、10及び25mg/kg/日の用量が得られる濃度で約29ヵ月まで混餌投与した。0、5、10及び25mg/kg/日を投与した動物の追加群では、100,,gのMEAを一日一回皮下投与した。全用量のマウスでは、最初の1年間は急速な体重増加量を示したが、次の1年間では体重増加量は減少した。MEAは、酢酸メレンゲステロールに誘発された体重変化に有意に影響を及ぼさなかった。生存率は酢酸メレンゲステロールの用量増加に伴って減少し、5mg/kg/日以上の用量では有意な減少であった。プロラクチンが阻害されたマウスでは、プロラクチン阻害を行わなかった対応する群より生存率は高かった。認められた投与に関連した非腫瘍性病変は、嚢胞性卵巣と嚢胞性子宮内膜腺の発生率の減少、並びに子宮内膜増殖症、子宮腺筋症及び急性子宮筋層炎の発生率の増加（高用量）であった。MEAは、これらの作用を予防しなかった。投与したマウスの乳腺では、腺癌及び偶発的な良性腺腫が認められた。すなわち、乳腺腫瘍の発生率が用量依存的に増加し、1.5mg/kg/日以上の用量では、対照群に比べて腺癌の発生率は統計学的に有意に増加した。MEAは、対照群及び酢酸メレンゲステロール投与群ともに乳腺腫瘍の発生を部分的に阻害した。各用量群及び対照

群から選択された動物の電子顕微鏡法に乳腺腫瘍検査から、一般にネズミ乳腺腫瘍ウイルスに関連したウイルス粒子がみられた。酢酸メレンゲステロールは、5mg/kg/日以上の用量の動物において卵巣腺管状腺腫の発生率を減少させた。MEA を投与したかしないかにかかわらず、肝細胞腺腫の発生率は 5mg/kg/日以上の動物において、有意に増加したが、この用量依存性はこの用量まで整合性がなかった。肝細胞性過形成性小結節及び肝細胞癌の発生率に対する投与に影響はみられなかった。本委員会は、酢酸メレンゲステロールは C3Han/f 系雌マウスにおいて、プロラクチンの分泌を刺激することによって、間接的に乳腺の腫瘍形成を調節すると結論した。乳腺の腫瘍発生に対する無毒性量は、0.5mg/kg/日であった。酢酸メレンゲステロールの卵巣及び子宮に対するホルモンの作用に対する無毒性量は推定できなかった。肝細胞腺腫の発生率を増加させる最小有効用量は、5mg/kg/日であった。

酢酸メレンゲステロールを、雌雄ビーグル犬に 0、1 及び 2,,g/kg/日の用量で 2 年間、及び 8,,g/kg/日の用量で 1 年間、引き続き 4,,g/kg/日の用量でもう 1 年間経口投与した。高用量を投与した動物では、2 年目に化膿性子宮炎及び異常分娩等の酢酸メレンゲステロールのプロゲステロンの作用による臨床症状がみられた。高用量群の雌では、血清アルカリホスファターゼ活性の増加が、18 ヵ月後に総白血球数の増加、赤血球数、ヘモグロビン量及び赤血球容分画の低下が認められた。これらの変動の大半が、生殖器官の異常を伴い雌動物で認められた。乳腺の腫瘍性変化は、いずれの用量でも認められなかった。高用量群の雌では、プロゲステロンの作用による特有の子宮内膜の変化がみられた。プロゲステロンの作用は、最も感受性があるエンドポイントであった。ホルモン作用に対する無毒性量は、1,,g/kg/日であった。

酢酸メレンゲステロールは、*in vitro* 及び *in vivo* での試験範囲において遺伝毒性を試験した。ネズミチフス菌及び哺乳類培養細胞では遺伝子突然変異は生じなかった。ラット初代培養肝細胞又はチャイニーズハムスターV79 細胞を用いたアルカリ溶出試験では不定期 DNA 合成は認められなかった。酢酸メレンゲステロールは、腹腔内投与による *in vivo* で暴露されるマウスの骨髄には小核が誘発されなかった。本委員会は、酢酸メレンゲステロールには遺伝毒性がないと結論した。

ラットを用いた生殖毒性 1-世代試験で、酢酸メレンゲステロールを、0、0.03、0.06、0.13、0.25 及び 1mg/kg/日の用量が得られる濃度で混餌投与した。酢酸メレンゲステロールは、0.13mg/kg/日以上の用量では発情周期を抑制し、0.06mg/kg/日以上の用量で受精率及び

妊娠に有意な影響を及ぼした。:0.06mg/kg/日では、母動物 10 のみが妊娠したが、0.03mg/kg/日では、全母動物が妊娠した。吸収の発生率は対照群の 2 倍であったが、胎児の大きさには差がみられなかった。投与群の母動物の出生児の出生時体重は対照群より高かったが、授乳期間中の出生児の体重は、対照群と比べて統計学的に差が認められなかった。0.06mg/kg/日での母動物は、血清エストロゲン、プロラクチン及びプロゲステロン並びに副腎、卵巣及び子宮重量の有意な変動を示した。卵巣及び子宮の病理組織学的所見は、プロゲステロンの作用と一致していた。生殖毒性に対する無毒性量は、0.03mg/kg/日であった。

ビーグル犬を用いて酢酸メレンゲステロールの生殖能に対する作用を、上記の酢酸メレンゲステロールの 0、1 及び 2,,g/kg/日の用量で 2 年間、(雄のみ) 8,,g/kg/日の用量で 2 年間、及び (雌のみ) 8,,g/kg/日の用量で 1 年間、引き続き 4,,g/kg/日の用量でもう 1 年間経口投与した 2 年間試験で評価した。同様の用量を投与した動物を繁殖させ、低用量雌動物を高用量雄動物と一緒に繁殖させた。雌の投与は、発情 120 日後に開始した。酢酸メレンゲステロールは、4 及び 8,,g/kg/日の用量で発情を抑制したが、投与終了後 12～201 日以内に発情は再開した。高用量ではより少数の雌が妊娠し、2 年目の本用量の動物において分娩が損なわれ、その結果、有意に出生児の多数が損失した。雄出生児の比率及び平均出生時体重は、高用量で僅かに減少した。酢酸メレンゲステロールは、雄のイヌの受精率に影響を及ぼすとは考えられなかった。生殖能に対する無毒性量は、2,,g/kg/日であった。

繁殖期間以外に、上記の酢酸メレンゲステロール投与された雌ウシの F_1 及び F_2 出生児である雌雄ウシに、酢酸メレンゲステロールの 2,,g/kg/日と相当する用量で約 2 年間混餌投与した。酢酸メレンゲステロールは、完全に発情を抑制した。酢酸メレンゲステロールの最終の混餌投与後の発情における一時的に減少した受胎率を除き、受胎及び妊娠率は、対照群との差が認められなかった。子ウシは、出生時に対照群より体重が低かったが、離乳時には差が認められなかった。剖検時に、投与に関連した変化は、副腎重量の低下のみであった。雄子ウシは約 2 年間同様に投与すると、受精率に対する悪影響がなく、副腎重量の低下のみがその作用が認められた。

生殖・発生毒性試験では、妊娠 6 日目に酢酸メレンゲステロールの徐放性製剤の 0、15、25、50 及び 100mg/kg 体重をラットに単回皮下投与し、20 日目に屠殺した。同腹仔体重及び平均出生児の体重の減少、吸収部位数の増加、成長遅延を伴う出生児の比率の増加並びに骨格及び内臓異常が 25mg/kg 体重以上の用量で認められ、酢酸メレンゲステロール

は胚毒性を示し、これらの投与量では催奇形があると考えられた。徐放性剤のトキシコキネティクスに関する情報の不足のために、無毒性量は推定できなかった。

生殖・発生毒性試験では、妊娠6～18日目に酢酸メレンゲステロールを0、0.016、0.064、0.16、0.4、0.8、1.6、3.2及び6.4mg/kg/日に相当する濃度でウサギに経口投与した。胎児は妊娠28日目に外科的に摘出した。0.16mg/kg/日の用量までは体重は増加し、それ以上の用量では、僅かに体重が減少した。酢酸メレンゲステロールは、吸収部位数及び死亡胎児数の増加に示されるように0.8mg/kg/日以上の投与量で胚毒性及び胎児毒性を示した。胎児死亡率は、3.2mg/kg/日の用量で100%に近づいた。胎児の大きさは、1.6mg/kg/日で減少した。生存胎児、平均同腹仔数及び胎児重量は、0.8mg/kg/日以上の用量で有意に低下した。0.8及び1.6mg/kg/日で認められた有意な作用は、口蓋破裂、弯足、臍ヘルニア及び不完全な骨格の骨化であった。1.6mg/kg/日で、性比0.36であった。本委員会は、ウサギにおける酢酸メレンゲステロールの胎児毒性及び催奇形性はコルチコステロイド作用に起因すると結論した。胚毒性及び催奇形性に対する無毒性量は、0.4mg/kg/日であった。

生殖・発生毒性試験では、人工受精後6日目の雌ウサギに酢酸メレンゲステロールの持続性製剤を0、5及び15mg/kg/日の用量で皮下投与した。胎児は妊娠28日目に外科的に摘出した。高用量では、1例のみ生存したが、検査した12匹の同腹仔に小さい胎児が認められた。5mg/kg/日では、5例が生存し、検査した14匹の同腹仔に小さい胎児が認められた。投与群のほとんどすべての生存及び死亡胎児には口蓋裂が認められた。観察されるその他の異常は、脳脱出症、水晶体の非形成、不規則な脳配列、臍ヘルニア、無眼瞼及び肝臓腫脹であった。従って、酢酸メレンゲステロールは、5mg/kg体重で催奇形性及び胚毒性を、15mg/kg体重で胎児毒性を示した。本試験では、無毒性量を推定することは適当ではない。

規則正しく排卵している女性（例数は記載されていない）の観察から、酢酸メレンゲステロールは7.5及び10mg/日の用量では月経の発生が遅れたが5mg/日投与量では遅れなかった。3例の被験者では、2.5mgの酢酸メレンゲステロールと0.05mgのエチニルエストラジオールの1日用量が子宮内膜増殖を抑制した。酢酸メレンゲステロールの5、7.5及び10mgの単回投与量又は2.5mgの反復投与量によって、11例のエストロゲン誘発無月経症女性において、消退出血を誘発した。

4. 評価

本委員会は、酢酸メレンゲステロールの残留物の安全性を評価するのに最も適当なエンドポイントはヒト以外の霊長類でのプロゲストロン作用であると結論した。3 月経周期における試験で雌カニクイザルを用いて月経周期に影響を及ぼす酢酸メレンゲステロールの 5,,g/kg/日の最小有効用量に対して 200 の安全係数を適用することによって、0～0.03,,g/kg 体重の ADI を設定した。ADI が明確な無毒性量に基づかないため、この安全係数が使用された。通常通り、委員会は 1 桁の有効数字に ADI 値を四捨五入した。

230　ジシクラニル
JECFA
(V-JE-230-990) Dicyclanil (WHO Food Additives Series 45), 2000

3. コメント

本委員会は、ジシクラニルの薬物動態、代謝、急性毒性、短期及び長期毒性、発癌性、遺伝毒性、生殖毒性並びに薬理学試験結果について考察した。重要な全試験は、試験計画書及び実施の適当な基準に従って実施された。

ラットに標識化ジシクラニルを反復経口投与すると、放射能は急速にかつほぼ完全に吸収され、速やかに主要臓器/組織に分布した。消失は急速であり（24 時間以内に全投与量の 93%以上)、3 日以内で全く完全に消失した。消失の主要経路は尿（24 時間以内に全投与量の 79～83%）に対して、糞便中にはほとんど排泄されなかった（24 時間以内に全投与量の 6～12%)。

ラットにおける生体内変換では、種々の位置でのシクロプロピル環の酸化解裂が起こり、引き続きシクロプロピル N 結合（すなわち脱アルキル化）の更なる酸化と開裂が生じる。局所投与したヒツジにおけるジシクラニルの代謝経路は、本質的にラットの代謝経路と同様である。

ラットにジシクラニルを経口投与すると、LD_{50} 値は、雄では 560mg/kg 体重、雌では約 500mg/kg 体重であった。単回経口投与後のジシクラニルの毒性はやや強い。

3 ヵ月間毒性試験では、ラットにジシクラニルを 0、5、25、125 及び 500mg/kg の濃度で混餌投与した。125 及び 500mg/kg を混餌投与した雄では、摂餌量及び体重増加量の減少並びに血漿ブドウ糖濃度の軽度の減少が認められた。500mg/kg 投与群雄の腎臓、脳及び精巣相対重量は増加し、この用量での雌では摂餌量、体重増加量及び血漿ブドウ糖濃度が減少し、肝臓及び脳の相対重量が増加した。;125mg/kg 投与群雌では、血漿ブドウ糖濃度も減少した。体重増加量が減少したことから、無毒性量は、25mg/kg 用量であり、これは 1.6mg/kg/日に相当した。

3 ヵ月毒性試験では、イヌにジシクラニルを 0、20、100、500 及び 1500mg/kg の濃度で混餌投与した。主として神経毒性を示す臨床症状、摂餌量及び体重増加量の減少、並びに臨床化学的検査及び赤血球系測定項目の変動が高用量で主として認められた。100mg/kg

の以上の濃度では、血漿コレステロール及びリン脂質濃度が増加した。1500mg/kg 投与群群で、脾臓（雌雄）、胸腺（雄のみ）及び精巣の重量が減少した。100mg/kg 以上の濃度では、雌雄での脾臓と胸腺、腸間膜リンパ節、精巣と雄での前立腺の萎縮の萎縮が認められた。高用量動物において、肝臓、副腎及び腎臓の重量が増加した。;雌の低用量では、肝臓重量が増加した。雌 100 mg/kg 以上の濃度の膀胱及び雌雄 1500mg/kg の濃度の肝臓においてに炎症性変化が認められた。全投与量の雌において肝細胞浮腫が観察されたが、肝細胞障害は雌雄ともいずれの用量においても認められなかった。本委員会は、肝細胞障害がない肝細胞浮腫は毒性的な意義がない点に注目した。従って、血漿コレステロール値の増加並びに前立腺及び膀胱での病理組織学的所見に基づき、無毒性量は 20mg/kg（0.61mg/kg/日に相当）であった。

1 年間試験では、イヌに 0、5、25、150 及び 750mg/kg 濃度で混餌投与した。雄では、750mg/kg において血漿カルシウム値の減少及び肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。雄では、150 及び 750mg/において血漿コレステロール値が増加し、この変動は 4 週回復期間後には認められなかった。高用量群雌では、嘔吐、軽度の摂餌量及び体重増加量の減少、軽度の血漿コレステロール値の増加、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、並びに心臓の絶対重量及び相対的重量の減少が認められた。肉眼的及び病理組織学的所見では、計画屠殺前に死亡した死亡した高用量の雄 1 例及び雌 10 において、肝臓の壊死、腎臓の尿細管病変、精巣及び前立腺萎縮並びに血管血栓症が認められた。これらの動物では、体重減少のために急性の、重度の肝障害、その結果生じた心臓血管障害及びストレスが見られた。同様の急性の、重度なの肝臓毒性は、1500mg/kg 以下のジシクラニル濃度を混餌投与したイヌを用いた 3 ヵ月間毒性試験では認められなかった。従って、2 匹の動物におけるこれらの所見は、偶発的であると考えた。雄イヌにおける血漿コレステロール値の増加に基づき無毒性量は 25mg/kg 濃度（0.71mg/kg/日）であった。本委員会は、この無毒性量は 3 ヵ月間毒性試験の無毒性量を支持することに注目した。3 ヵ月間試験で認められた病理組織学的所見は 1 年試験で予定屠殺時まで生存し得た動物には認められなかったことにも注目した。

発癌性試験では、マウスにジシクラニルの 0、10、100、500 及び 1500mg/kg の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した。高用量動物は自傷行為による怪我及び一般状態の悪化のため、週 58～59 週に屠殺した。体重増加量の有意な低下のため、500 及び 1500mg/kg の雌及び 1500mg/kg の雄におけるジシクラニルの濃度は、最大耐用量を上回ると考えられた。雌雄

マウスでは、肝臓は主要標的臓器であった。毒性には、100mg/kg 以上の用量の雄においてクッパー細胞色素沈着（ヘモジデリン沈着）及び肝細胞壊死、500 及び 1500mg/kg 雌の肝細胞癌並びに 1500 の mg/kg で雌の肝細胞腺腫の発生率の上昇が認められた。本委員会は、最大耐用量を上回る用量のみ及び肝細胞癌が含まれると考えられるこれらの動物において肝細胞が増殖する徴候に注目した。臭覚器官嗅上皮（酸化リポフスチンを伴う）の色素沈着が、100 及び 500mg/kg 雌雄動物において認められた。;雄では、この作用は、ボウマン腺下の炎症性細胞浸潤の発生率の上昇を伴った。500mg/kg 雌雄では、副腎（部分的な酸化リポフスチンを伴う）の色素沈着及び骨髄の過細胞化を示した。本委員会は臭覚器官上皮に対する作用は生物学的に意義がないと考えたため、肝臓に対する作用に基づき、無毒性量は 10mg/kg（1.1mg/kg/日に相当）であった。

2 年間発癌性試験では、ラットにジシクラニルを 0、5、25、125 及び 500 の mg/kg の濃度で混餌投与した。高用量動物において、摂餌量及び体重増加量は減少し、その結果、ほとんどすべての臓器の相対重量が増加した。投与に関連した病理組織学的変化は、高用量の雄で外分泌膵臓（過形成）、高用量の雄で肝臓（胆管嚢胞）、25mg/kg 以上の雄及び 125mg/kg 以上の雌の臭覚器官上皮（酸化リポフスチン沈着による色素沈着）が認められた。後者は自然発生的な加齢性プロセスの亢進であったが、ジシクラニル投与が生存率、行動及び一般状態に影響を及ぼさず、その他すべての形態的変化が臭覚器官に認められなかった。従って、本委員会は臭覚器官上皮に対する作用は生物学的に意義があると考えないと結論した。ジシクラニルは、腫瘍の発生率に影響を及ぼさなかった。体重の変動並びに肝臓及び膵臓の病理組織学的変化から、無毒性量は、125mg/kg（22mg/kg/日に相当）であった。

ジシクラニルは、*in vitro* のネズミチフス菌及び大腸菌の復帰突然変異、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常及び初代ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘発能について試験した。経口投与後のマウス骨髄細胞における小核誘発性について *in vivo* で試験した。これらの試験結果は、すべて陰性であった。これらのデータから、本委員会はジシクラニルが遺伝毒性でないと結論した。

ジシクラニルは、雌のマウスでは肝臓腫瘍の発生率を増加させた。しかし、これらの腫瘍は、最大耐用量以上の用量で、片方の性及び一動物種のみに発生し、ジシクラニルは遺伝毒性を有しないため、本委員会は、ジシクラニルがヒトに対して発癌性のリスクを示

さないと結論した。

生殖毒性の2世代試験において、一世代当たり2匹の同腹仔を用いて、ラットにジシクラニルを0、5、30、200及び500mg/kgの濃度で混餌投与した。投与により、高用量及び200のmg/kgでは軽度の親動物の体重増加量が減少した。この作用に続き、ジシクラニルは高用量で最も多くの動物の相対重量器並びに200mg/kgでは脳（雌雄）、腎臓（雄のみ）及び精巣の相対重量を増加させた。生殖パラメータは影響を受けなかった。新生児に対するジシクラニルの作用は、分娩後4日目から体重増加量が減少するのみであった。親動物毒性に対する無毒性量は、体重変化に基づき30mg/kg（2mg/kg体重に相当）であった。生殖毒性に対する無毒性量は、試験した高用量である500mg/kg（24mg/kg体重に相当）であった。体重増加量低下に基づき、新生児毒性に対する無毒性量は200mg/kg（21mg/kg/日に相当）であった。

妊娠6～15日目にジシクラニルを0、1、5、25及び75mg/kg体重の用量でラットに経口投与した発生・発生毒性試験では、体重増加量、摂餌量及び受胎子宮重量の低下などの高用量において母動物に毒性が認められた。体重増加量及び摂餌量の軽度の減少も25mg/kg/日で認められた。高用量のみで認められた胎児に対する作用は、胎児体重の減少、腎盂の拡張の発生率の軽度の増加並びに骨化未熟又は不全による胸骨分節欠損及び変異数の増加であった。催奇形性の所見は認められなかった。体重増加量の減少に基づき、母動物毒性に対する無毒性量は5 mg/kg/日であった。胎児体重の低下、腎盂拡張の増加、骨格異常の増加及び骨格成熟の軽度の遅延と一致する変異に基づき、発生毒性に対する無毒性量は25mg/kg/日であった。

妊娠7～19日目にジシクラニルを0、1、3、10及び30mg/kg/日の用量でウサギに経口投与した生殖・発生毒性試験では、30mg/kg/日での母動物の摂餌量が減少し、10及び30mg/kg/日では体重増加量が減少した。高用量での母動物の胎児は、対照群よりも低体重と軽度の骨化の遅延を示す骨格の変動発生率の増加を示した。催奇形性の所見は認められなかった。体重増加量の減少に基づき、母動物毒性に対する無毒性量は3mg/kg/日であった。胎児体重の減少、骨化遅延と一致した骨格変異に基づき、発生毒性に対する無毒性量は10mg/kg/日であった。

*in vitro*の薬理学試験では、ジシクラニルは3mmol/Lまでの用量で骨格の神経筋接合部に影響を及ぼさなかった。0.3mmol/L以上の濃度では、拮抗薬に誘発された平滑筋収縮に対する拮抗的作用は軽度であった。0、1、10、50及び100mg/kgの単回経口したマウス及

びラットでは、高用量において、一般行動、自発運動量、協調運動、心拍数並びに1回換気量及び分肺気量に影響を及ぼした。10mg/kg では、自発運動量にも影響があり、1mg/kg では非常に軽度の体重に対する影響があった。投与により、体温、麻酔剤に対する相乗作用、胃腸管運動能、血圧、心拍数及び呼吸数には影響を及ぼさなかった。

4. 評価

本委員会は、イヌの1年間毒性試験の血漿コレステロール濃度増加に対する0.71mg/kg/日の無毒性量及び100の安全係数に基づき、ADIを0～7mg/kgに設定した。通常通り、本委員会は1桁の有効数字にADIを四捨五入した。

261　ジミナゼン
JECFA
(V-JE-261-813) **Diminazene (WHO Food Additives Series 33)**

3. コメント

ジミナゼンは、小核試験及び細菌及び哺乳類培養細胞を用いた遺伝毒性試験では陰性であった。発癌性を予測する病変を示さなかった亜慢性毒性試験から得られたデータとともにこれらのデータは、本剤の発癌性に対する懸念がないことが示唆された。

ジミナゼンの胚毒性は、交配 7～16 日後に 0、200、400 及び 800mg/kg/日を経口強制投与した Wistar 系雌ラットで検討した。摂餌量の減少、脾臓重量の増加及び死亡を示したため、用量 800mg/kg/日は母動物に毒性を示した。この用量胎児の発育も遅延した。本試験に対する無毒性量は、400mg/kg/日であった。別の胚毒性試験ではて、妊娠 8～15 日目にジミナゼンを 0、100、250、500 及び 1000mg/kg/日の用量でラットに強制経口投与した。1000mg/kg/日では、母動物の毒性、胎児の吸収胚数の有意な増加及び胎児体重の減少を示した。本試験に対する無毒性量は、500mg/kg/日であった。いずれの試験においても胎児の催奇性は検出されなかった。

ジミナゼンに関する過去の論文（付録 1：文献 86）では、ラット、イヌ及び種々の食肉動物を用いた毒性試験についてまとめられている。低用量では、ジミナゼンの筋肉内投与により、ウシ、ロバ、ラクダ及びイヌを含む種々の動物で中枢神経系病変を示した。9 ヵ月間、20 及び 60mg/kg/日でジミナゼンを投与したイヌにおいて、高用量では、脳損傷、精巣萎縮及び死亡を示した。3 ヵ月間、63 及び 160mg/kg/日を強制経口投与したラットでは、毒性症状が認められなかった。このことは、ラットは生殖毒性を含むジミナゼンの毒性を評価するための感受性を有するモデルでないことを示す。本試験に対する無毒性量は、20mg/kg/日であった。

4. 評価

本委員会の第 40 回会議で記載された長期使用歴（付録 1：文献 104）による動物薬の評価に関する一般的原則と調和する場合、イヌを用いた 9 ヵ月試験における 20mg/kg/日の無毒性量に基づき、200 倍の安全係数を用いて、0～100 μg/kg/日の ADI がジミナゼンに対

して設定された。本委員会は、本試験の設計が不適切なことを補うためにこの安全係数を選択した。

519　フルアズロン
JECFA
(V-JE-519-892) Fluazuron (WHO Food Additives Series 39), 1997

3. コメント

本委員会は、フルアズロンの薬物動態、代謝、短期及び長期毒性、発癌性、遺伝毒性及び生殖毒性について考察した。評価のために重要な本試験の全ては、試験計画書と実施に関する適当な基準に従って実施された。

ラットに標識フルアズロンを経口投与した 24 時間後の分析では、平均 60%が腸を介して吸収されることが明らかになった。吸収された放射能の大部分が脂肪組織に取り込まれたが、肝臓、腎臓、肺、筋及び脳では有意に低値で検出された。組織中の放射能の 90%が、フルアズロン未変化体であった。フルアズロンは、1 次反応速度で脂肪組織から消失し、その消失半減期は 13 日であった。主として糞便中に排泄された。投与 1 週間後、糞便中には 59%が、尿中には 3%が排泄された。投与量の約 3 分の 1 が、糞便中ではフルアズロンの未変化体として排泄された。;残りの 3 分の 2 はベンゾイル炭素と尿素窒素間の半尿素の開裂でよって代謝され、次いでフェニル環でヒドロキシル化された。

標識フルアズロンをウシに局所投与すると、経皮的又は経口的に（なめることによって）、あるいは両経路で放射能はゆっくりと吸収された。吸収と消失間の定常状態は、投与 3、4 週間後に得られた。吸収された放射能は、主に脂肪組織に、及びその他の組織では少量が取り込まれた。血漿及び組織からのフルアズロンの消失はゆるやかであり、血漿中では 10.5 週間及び組織中では 4.5～5.5 週間の消失半減期であった。主要な消失経路は、糞便中（16 週以内で投与量の 62%）であったが、腎排泄が重要でなかった（16 週以内で投与量の 1%)。胆汁排泄の可能性が示唆された。フルアズロンは、未変化体フルアズロンとしては広範囲に代謝されず、組織中及び糞便中に総残量の 90%以上を占めた。標識フルアズロンを食用ウシに皮下投与したときの吸収、分布及び消失には同様のパターンが認められた。しかし、糞便中に排泄された代謝物のパターンはかなり大量の複合体が見られ、フルアズロンの約 3 分の 1 がより極性の高い代謝物に代謝されたことが示唆された。ラットでのフルアズロンの体内動態は、ウシの体内動態と類似していたが、ウシより大量にフルアズロンが代謝された。

経口投与したフルアズロンは、急性毒性は低く、ラットでは LD^{50} 値は 5000mg/kg 以上であった。

フルアズロンの短期毒性を、ラット及びイヌの経口投与で評価した。28 日間試験では、ラットにフルアズロンを 0、10、100 及び 2000mg/kg/日の用量で、胃管による強制経口投与を行った。主として 2 つの高用量、特に雄動物において、プロトロンビン時間延長、肝臓重量増加、血小板数減少及び胸腺重量減少が認められた。13 週間フルアズロンを 0、100、600、3500 及び 20000 mg/kg の濃度（6.4～1400mg/kg/日に相当）を混餌投与するとその作用に対する感受性は雄ラットの方が雌ラットより高かった。この 2 つの高用量での雄ラットでは、プロトロンビン時間延長、血小板数増加、リンパ球数増加及び肝臓の絶対・相対重量増加並びに甲状腺濾胞上皮細胞、脳下垂体細胞及び肝細胞の肥大が認められた。雄では、600mg/kg では肝臓の絶対・相対重量の増加も認められた。雌では、3500 及び 20000 mg/kg の用量で肝細胞の肥大が認められた。肝臓に対する作用に基づき、無毒性量は 100mg/kg（6.4mg/kg/日に相当）であった。

1 年間の混餌投与試験では、イヌにフルアズロンを 0、200、3000 及び 50000 mg/kg の濃度で混餌投与した。主として高用量の雄において、摂餌量減少、一過性の体重増加量低下、アルカリホスファターゼの血漿活性の増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び肝臓の軽度の多発性慢性炎症を伴う軽微な多発性出血等の毒性が認められた。3000mg/kg 雄及び 50000 mg/kg 雌では、アルカリホスファターゼ活性の軽度の増加も認められた。肝酵素活性の変動に基づき、無毒性量は 200mg/kg（7.5mg/kg/日に相当）であった。

発癌性試験では、マウスに 0、40、400、4000 及び 9000mg/kg の濃度（4.3～990mg/kg/日に相当）を 2 年間混餌投与した。2 つの高用量雌では、摂水量増加、並びに白内障及び子宮の変化（炎症性ポリープと管腔の拡張は 9000mg/kg のみ、血栓症に伴う血腫及び血管拡張）が認められた。400mg/kg 雌では、摂水量増加及び炎症性子宮ポリープが認められた。2 つの高用量雄マウスでは、白内障を呈し、前立腺腺組織の散在性過形成発生率の増加傾向が認められた。子宮の病理組織学的変化に基づき、無毒性量は 40mg/kg（4.3mg/kg/日に相当）であった。

長期毒性試験と発癌性試験の併合試験では、ラットにフルアズロンを 0、50、500、10000 及び 20000mg/kg（1.9～920mg/kg/日に相当）を 2 年間混餌投与し、一部の動物を 1 年目に屠殺した。毒性学的意義のある作用はいずれの用量でも認められなかった。ラットを用い

た 13 週間試験で観察された肝臓の毒性は、投与 1 年後及び 2 年後のいずれにおいても認められなかった。

長期毒性試験では、血液及び脂肪中の化合物濃度が高用量で増加しなかったため、動物体内に暴露されるフルアズロンの総量は、比較的低レベルで最大に達したと考えられた（約 400 及び 500mg/kg 濃度は、それぞれマウスでは 43mg/kg/日及びラットでは 18mg/kg/日に相当）。この理由は、明確ではない。血液及び脂肪中の化合物濃度が測定されなかったため、同様の作用が短期試験で生じたかは不明である。

フルアズロンについて、ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）を用いた復帰突然変異、チャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変異、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常並びにラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた DNA 修復の誘発能を *in vitro* で試験した。*In vivo* では、チャイニーズハムスター骨髄を用いて核の異常を誘発するかを試験し、結果は、すべて陰性であった。これらの結果及びげっ歯動物での生物試験の結果に基づいて、本委員会はフルアズロンには遺伝毒性及び発癌性がないと結論した。

ラットを用いた 2-世代生殖・発生毒性試験では、フルアズロンを 0、100、1500 及び 20000mg/kg（5～1000mg/kg/日に相当）を混餌投与したところ、本剤に生殖機能に対する毒性はなかった。1500 及び 20000mg/kg 濃度における出生児の軽度の発育遅延及び、20000mg/kg 濃度における新生児の死亡率の軽度の上昇が認められた。出生後毒性に基づき、無毒性量は 100mg/kg（5mg/kg/日に相当）であった。

フルアズロンには、母体毒性がなく、ラット及びウサギにおいて 1000mg/kg/日以下の経口用量では胚毒性、胎児毒性及び催奇形性を生じなかった。

フルアズロンは神経系に作用しない昆虫生長調節物質に属し、ラット、マウス及びイヌを用いた短期又は長期毒性試験では中枢神経系が標的臓器でなかったことから、神経毒性に関する特別な試験は実施しなかった。本委員会は、これらの試験が不要であると結論した。

4. 評価

本委員会は、マウスを用いた 2 年間試験における子宮の病理変化に対する無毒性量 4.3mg/kg/日及び 100 倍の安全係数に基づき、フルアズロンの ADI は 0～40μg/kg と設定した。通常通り、本委員会は 1 桁の有効数字に ADI を四捨五入した（付録 1、文献 91、セクション 2.7）。

655　ラクトパミン
JECFA
(V-JE-655-777) **Ractopamine (WHO Food Additives Series 31)**

3. コメント

薬物動態、生体内変換、急性・短期毒性、催奇形性及び遺伝毒性試験並びに少数例のヒト試験等の種々の試験結果について本委員会は検討した。

種々の動物種を用いた ^{14}C-ラクトパミンの試験では、経口投与後の吸収は急速であった。ブタでは、標識ラクトパミンは、ほぼ定量的に排出された。;7 日間以内に約 88%が尿中に、9%が糞便中に回収されたブタ、ラット及びイヌを用いた ^{14}C-ラクトパミンを混餌投与した試験では、3 種の主要代謝物が認められラクトパミンのモノグルクロナイドと同定された。

急性経口毒性試験では、ラクトパミンはマウス(LD50:約 3000mg/kg)よりラット(LD50 約 450mg/kg) の方が明らかに毒性が強かった。

ラクトパミンの遺伝毒性は *in vitro* 及び *in vivo* 試験の限定されたシリーズを用いて評価され、そのいずれにおいても陰性結果が報告された。しかし、発癌性試験は実施せず、ヒト暴露が大量である可能性があるため、本委員会は追加の遺伝毒性試験を実施することが望ましいと結論した。

ラクトパミンの短期毒性は、マウス、ラット、イヌ及びサルで評価された。ラクトパミンは、$B^6C^3F^1$ 系マウスに 25、175 及び 1250mg/kg/日の用量で、3 ヵ月間投与した。最も特記すべき意味のある毒性は、精巣の絶対・相対重量の用量依存的減少であった。高用量群での雌雄において、心臓の絶対・相対重量が増加したが、病理組織学的変化は心臓及び精巣のいずれにおいても認められなかった。本試験では、明確な無毒性量は推定することができなかった。

Fischer344 系のラットに約 155mg/kg/日までの用量を 3 ヶ月間混餌投与した。高用量群では、体重増加量減少、摂餌量増加、摂餌効率減少及び血清カリウム濃度増加を示した。本投与群のラットでは、子宮重量減少が、2 つの高用量群で脾臓重量で軽度の減少が認められた。本試験の無毒性量は 1.3mg/kg/日であった。

ゼラチンカプセルに入れて 6 時間間隔で、ラクトパミンを総計 0.112、0.224 及び

5.68mg/kg の 3 用量を毎日ビーグル犬に投与した。投与に関連した軽微な病理組織学的所見は、高用量群における肝臓に限定された。最初の 6 ヵ月間に最も顕著に認められた軽度の夜間の徐脈の発生から、本試験において明確な無作用量が認められないことを意味した。本委員会は、回復期間なしで屠殺した動物から得られた 500g の肉で消費されたラクトパミン残量が 0.112mg/kg/日の低用量と 100 の安全係数に由来する ADI に最も近似する点に注目した。

心血管作用に関する更なる試験において、アカゲザルに溶媒及びラクトパミン 0.125mg/kg/日を 90 日間胃管により経口強制投与した。この用量は、イヌにおける頻脈と末梢血管拡張を生じることが知られている単回投与量の 2.5 倍であった。さらに、選択された用量は、1 年間のイヌ試験では、夜間の徐脈に関連する 1 日全投与量（0.112mg/kg/日）を上回った。本試験に対する無毒性量は、0.125mg/kg/日であった。

1 年間試験で使用する用量を設定するために、アカゲザルにラクトパミンを 0.25、0.5 及び 4mg/kg/日の用量で毎日 6 週間胃管による強制経口投与した。4mg/kg/日を投与したサルでは、一日一回の頻脈を呈し、この症状は投与最大 30 分後を最大に 16 時間持続した。本群のサルは、その他の群で認められる夜間の心拍の有意な徐脈化は示さなかった。本試験の無毒性量は、0.5mg/kg/日であった。

Sprague-Dawley 系ラットにおける生殖・発生に対するラクトパミンの作用を、2000ppm までの用量で評価した。平均胎児の大きさの低下及び総吸収数の増加等の有意な作用が、母体毒性を示す高用量にのみ認められた。本試験における無毒性量は 200ppm（15mg/kg/日に相当）に等しかった。本委員会は、本試験の催奇形性セグメントが発生毒性を評価するのに十分であると考えた。軽度の催奇形性が、母動物の毒性も特記された試験高用量（2000ppm）のみに認められた。

ラクトパミンの気管支拡張及び変力作用は、ヒトの予備臨床試験で評価された。4 例の患者では、気管支拡張作用、中枢神経系刺激作用及び脈拍の増加はほとんど認められなかった。2 例の患者では、約 1 時間持続する軽度の血圧上昇を示した。注入試験では、健常志願者及び心臓病患者において変力・変時強化を示した。

4. 評価

本委員会は、得られる短期試験を基に、ラクトパミンの残留物は消費者にほとんど毒性がないであろうと結論した。記録された作用は、概してβ-アドレナリン受容体作動薬か

ら期待される作用であった。従って、食用肉の残留物としてヒトが経口摂取することに関連する薬理学的作用に対する無毒性量を基にラクトパミンを評価することは適切かもしれない。しかし、こういった無毒性量をイヌの1年間試験で決定できなかったため、本委員会はADIを設定することができなかった。

本委員会は、以下の点に注目した。

(a) 数種のβ-アドレナリン受容体作動薬は、発癌性を有した。

(b) 長期試験は、げっ歯動物では実施されなかった。

(c) ラクトパミンのヒトへの長期暴露に関するデータがなかった。

従って、本剤を検討する前に、本委員会は少なくとも以下の領域で所見を検討し、議することを希望する。

1. 遺伝毒性

- 小核試験等の追加の *in vivo* 試験。

2. 薬理学

- ラクトパミンの薬理学的作用を十分に探索する試験;

- ラクトパミンにより生じる作用の範囲に対するβ1-及びβ2-アドレナリン受容体活性化の相対的な分布;

- ラクトパミンの薬理学的作用の最も感受性が高い指標（試験及び動物種）を確立する充分な根拠;

- ヒトに対する薬理学的無毒性量を設定する場合のこの指標の有用性のバリデーション;

- 経口投与に関連するヒト及び実験動物におけるβ-アドレナリン受容体作動薬の薬物動態学的パラメータの検討;

- すべての関連した作用の発現及びピーク値を示す動物試験における観察の適切なタイミングの設定。

3. ヒトデータ

- 動物性肉の消費者によってラクトパミンの残留物を長期期間摂取した結果の予測を裏付けるために、ヒトにおける長期間のα-アドレナリン受容体作動薬の使用を追跡するすべての非治療的作用の調査をする。

上記の調査結果に従い、更にラクトパミンの発癌性の可能性を探検するためには、別の試験を実施する必要があるかもしれない。

665　リンコマイシン
JECFA
(V-JE-665-988) Lincomycin (WHO Food Additives Series 45), 2000

3．コメント

本委員会はリンコマイシンの薬物動態、代謝、急性毒性、短期及び長期毒性、発癌性、遺伝毒性、生殖毒性、発生毒性、免疫毒性、聴覚毒性及び微生物学的安全性に関するデータについて考察した。リンコマイシンの微生物学的安全性の評価において、機能的及び構造的に関連する薬物クリンダマイシンに関する試験結果について考察した。考察した全試験において、本剤の濃度はリンコマイシン塩基について報告する。多くの試験はGLP公布以前に実施されたものであったが、主要な試験はいずれも計画及び実施に関して適切な基準に従って実施された。

イヌにリンコマイシンを筋肉内投与又は経口投与すると、リンコマイシンは急速に吸収され、それぞれ、最高血中濃度に0.5及び1.5時間で到達する。ブタに経口投与した場合は、53%±19%（標準偏差）が体内に吸収され、5～15%は血漿タンパクと結合した。3.6±1.2時間（標準偏差）で最高血中濃度に達し、その後3.4±1.3時間（標準偏差）の半減期で消失した。ブタ糞便中にはリンコマイシンの未変化体はほとんど検出されず、尿中では経口投与された薬物の11～21%、そのうちの50%が未変化体として検出された。微量の*N*-デスメチルリンコマイシンのみが同定された。排泄された薬物の79～86%が消化管内容物中に検出された。糞便試料中では、排泄薬物の17%のみが未変化状態の親化合物であり、それ以外の残留物は特異的でない代謝物であった。

リンコマイシンはヒトの体内に広く分布する。主として含まれる組織及び体液は胆汁、胸膜液、脳、骨髄、滑液、骨、関節包、眼及び腹水などであった。一般に炎症がない場合には脳脊髄液中の薬物の分布率は低い。リンコマイシンは胎盤を通過するため、妊婦に600mgの単回筋肉内投与後、羊水では52時間0.2～3.8,,g/mlの最高濃度を持続した。絶食したヒトにおけるリンコマイシンの全身性経口生物学的利用能は25～50%であるが、給食するとこの値は5%まで低下する。つまり、血清中の総量の72%が食物と結合する。通常、最高血中濃度には4時間以内に到達し、半減期は4.2～5.5時間である。

未変化の親化合物が動物の組織中で10%未満が検出されるため、リンコマイシンは広

範囲にわたって代謝されると考えられる。N-デスメチルリンコマイシン及びリンコマイシンスルホキシド等の多数の代謝物は親化合物よりも微生物学的活性が 15～100 倍低かったことが報告されている。

毒性データ

リンコマイシンはウサギにのみ強い急性毒性を示す。経口投与後の LD_{50} は、マウスでは 17000～19000mg/kg、ラットでは 11000～16000 mg/kg であったが、ウサギでは 15 例中 9 例死亡した致死量は 50 mg/kg であった。

マウスにリンコマイシンを 0、10、30、100、300、及び 3000 mg/kg/日で 90 日間混餌投与した。2 つの高用量を投与した動物において、腸（膵臓を含む)重量の増加、小腸及び大腸内腔の膨張及び拡張の発現率の増加が認められた。無毒性は 100mg/kg/日であった。

90 日間の毒性試験において、1 群雌雄 4 匹のイヌにリンコマイシンを 0、400 及び 800mg/kg/日で経口投与した。試験開始 1 ヶ月間で血清中アラニンアミノトランスフェナーゼ活性の一過性の上昇が高用量投与群で複数例及び低用量群の 1 例で認められたが、その上昇は試験終了時までに正常に復した。その他投与に関連する影響は報告されていない。無毒性量は 800mg/kg/日であり、本試験における高用量であった。

1 群雌雄 2 匹のイヌにリンコマイシンを 0、30、100 及び 300mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間カプセルを用いて経口投与した。無毒性量は 300mg/kg/日であり、本試験の高用量であった。1 年間試験では、1 群雌雄 5 匹イヌにリンコマイシンをプレミックスグレードで、0、0.38、0.75、及び 1.5mg/kg/日、USP グレードで 1.5mg/kg/日の用量でゼラチンカプセルを用いて経口投与した。無毒性量は 1.5mg/kg/日であり、本試験における高用量であった。

1 群雌雄 10 匹のラットにリンコマイシンを 0、30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 年間強制経口投与した。すべての投与量において、投与に関連する影響は見られなかった。無毒性量は 300mg/kg /日であり、本試験における高用量であった。

長期毒性及び発癌性試験において、妊娠ラット及び雌雄 60 匹の出生児にプレミックスグレードのリンコマイシンを 0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg/日の用量又は USP グレードのリンコマイシン 1.5 及び 100 mg/kg /日の用量で混餌投与した。出生児への投与は 26 ヶ月間継続した。本試験条件下においてはリンコマイシンに発癌性は検出されなかったが、本委員会は今回の用量はリンコマイシンの発癌性を評価するには不十分であると考えた。非腫瘍性病変に対する無毒性量は 100 mg/kg/日であり、本試験における高用量であった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットの初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、*in vitro* でのヒト末梢リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、V79 細胞を用いた DNA 損傷試験、ラット及びマウス骨髄を用いた小核試験及び *in vivo* のショウジョウバエを用いた伴性劣性致死突然変異試験を実施し、リンコマイシンの遺伝毒性について検討した。ラットの初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験にのみ陽性反応が認められたが、この結果を再現することはできなかった。

発癌性に関する十分な試験は実施されなかったが、多くの重要な所見からリンコマイシンには遺伝毒性がないことを示唆された。さらに、リンコマイシンは既知の発癌性物質とは構造的に類似していない。その結果、本委員会は本剤には発癌リスクはないと結論し、追加の発癌性試験は不要であると判断した。

リンコマイシンの生殖・発生毒性について、GLP 公布以前に実施された三世代試験を用いて評価した。最初離乳後の F_0 ラットを用い、次いで F_0、F_1、F_2 と連続交配し、同腹仔の F3 世代の離乳までを一シリーズとして 1 群雄 30 匹及び雌 60 匹の F0 ラット及び 1 群雄 10 匹及び雌 20 匹の F1、F2、F3 世代ラットにプレミックスグレードのリンコマイシンを 1.5 及び 100mg/kg/日、又は USP グレードのリンコマイシンを 0、0.38、0.75 及び 1.5mg/kg/日を混餌投与した。すべての用量において、投与に関連する影響はなかった。無毒性量は USP グレードでは 100mg/kg/日であり、本試験における高用量であった。

生殖毒性に関する 2 世代試験では、1 群雌雄各 30 匹のラットにリンコマイシンを 0、100、300 及び 1000mg/kg/日で強制経口投与した。すべての用量において、投与に関連する影響はなかった。無毒性量は 1000 mg/kg/日であり、本試験における高用量であった。

生殖・発生毒性試験では、妊娠ラットにリンコマイシンを 0、10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 6～15 日目に強制経口投与した。高用量群で胎児吸収率が増加した。胎児毒性に対する無毒性量は 30mg/kg/日であった。

1 群 3 匹のネコにリンコマイシンを 30 及び 60mg/kg/日を 2.5 ヶ月間筋肉内投与し、リンコマイシンの聴覚毒性について検討した。標準聴力検査及び回転後眼振持続時間に基づいて聴力及び前庭機能をそれぞれ評価した。投与に関連する影響は報告されなかった。

微生物学的データ

抗生物質起因性大腸炎を評価するための実験モデルとしてシリアンハムスターを用い

た。ハムスターに種々の非経口投与経路でリンコマイシンを投与した試験では、抗生物質起因性大腸炎に対する無毒性量は0.1mg/kg/日であった。

25～66mg/kg/日の用量で12例の患者に6日間から150日間の種々の期間でリンコマイシンを経口投与したところ、抗生物質起因性大腸炎が誘発された。リンコマイシンと構造的及び機能的で類似した化合物であるクリンダマイシンを10例の患者に10mg/kg/日の用量で投与しても同様の所見が得られることが確認された。クリンダマイシンを99例の患者に2.5mg/kg/日までの用量で最大12ヶ月間投与すると、消化管細菌叢への有害事象に対する無毒性量は2.5mg/kg/日であった。

4～5週齢のブタ32例に100g/tの濃度(5.6mg/kg/日に相当)を最大45日間投与して、リンコマイシンが病原菌の糞便中排泄に影響を与えるかを検討した。溶媒のみを投与したブタと比較しても投与による*S.typhimurium*の糞便中への排泄には影響はなかったし、リンコマイシンに対する細菌の感受性には変化がなかった。

家畜から得たブドウ球菌のリンコマイシンに対する感受性を1980年までの10年間で試験・調査した。ブタ又は家禽から得た*S.aureus*の感受性には変化が認められなかった。

1971年から1982年にかけてUSA全土の病院から得た500万以上の細菌株に対する抗生物質の感受性の傾向を調査する試験が実施された。リンコマイシンに対するグラム陽性好気性菌及びグラム陽性嫌気性菌の感受性は調査期間中にはほとんど変化しなかった。別の試験では、リンコマイシンに関するヒトの消化管から得た代表的な細菌のMIC50の報告があった。最も感受性の高い代表的な細菌である*Fusobacterium*に対するリンコマイシンの影響に関する無影響濃度は0.2mg/mlであった。

濃度0、0.26、2.6、25及び260mg/mlのヒトの合成糞便試料を半連続的に7日間培養した培地にクリンダマイシンを添加して検査した。本試験中及び7～8日間後には、*Clostridium difficile*を10^3個/mlの濃度で毎日添加した。クリンダマイシンの無毒性量は*C. difficile*の増殖、pHの変化及び培地内での揮発性脂肪酸のプロフィールの変化に基づき2.6mg/mlであるとする。

ヒト腸内細菌叢に影響を与える動物医薬品の残留物の可能性を評価するための決定樹（ディシジョンツリー）を本委員会は第52回の会議で設定した(付録1、*140*：図1参照)。今回の会議で本委員会はリンコマイシンの評価にディシジョンツリーを用いて以下に示す疑問点に回答を示した。

1. 「摂取された残留物に抗菌作用はありますか？」

はい。リンコマイシンの活性範囲はクリンダマイシンのものと本質的には同等であるが、リンコマイシンの MIC_{50} はヒト消化管内の細菌に関連する種類に対してクリンダマイシンよりも高い（効力が低い）。

+図 1a；V45JE01.BMP

+図 1b；V45JE01B.BMP

2. 「残留薬物はどの投与経路でも下部腸管に入りますか？」

はい。ヒトでは、経口投与されたリンコマイシンの 40～50%は糞便中に排泄される。ヒトにおけるリンコマイシンの全身性の吸収は食物の存在下で有意に減少する。つまり、リンコマイシンの経口投与による全身生物学的利用能は絶食を行ったヒトでは 20～50%であると推定されるが、食事したヒトでは 5%にすぎない。リンコマイシンの腸内での生物学的利用能は約 95～100%の程度になることがある。治療量の投与を受けた患者の糞便中のリンコマイシン活性の測定値を表 7 に示す。最高濃度に到達していないため以下に示す計算には投与 1 日目の濃度は含まれていない。従って、

(2.2+1.7+6.6+2.3+2.4+2.6+3.0+2.9)mg/g＝23.7mg/g

(23.7mg/g)/8 観察数=3.0mg/g

従って、糞便中のリンコマイシンは(3.0mg リンコマイシン/g 糞便)×(220g 糞便)/(2000mg 経口投与)、すなわち経口投与の約 33%を占めている。本剤は広範囲で代謝され、代謝物の多くは抗菌作用がほとんどないために、消化管内でのリンコマイシンの生物学的利用能は控えめに見積もって 5%と考えられる。

3. 「宿主又は腸内細菌叢を介した代謝及び/又は腸内容物と結合するという化学変化によって、投与された残留物を不活性代謝物に不可逆的に変化させることはできますか？」

はい。しかし、微生物学的活性残留物が残留する。リンコマイシンは約 16 の代謝物に広範囲で代謝される。そのうち 3 つの代謝物リンコマイシンスルホキシド、*N*-デスメチルリンコマイシン及び*N*-デスメチルリンコマイシンスルホキシドが同定されたが、これらの代謝物はいずれも意味のある微生物学的活性を持たないことを確認した。*N*-デスメチルリンコマイシンスルホキシド及びリンコマイシンスルホキシドはリンコマイシンよりもそれ

ぞれ 15 倍及び 100 倍微生物学的活性が低く、残留代謝物に微生物学的活性がないという所見であった。

4. 「大腸細菌叢に対する薬剤の影響に関するデータは、毒性試験から得られた ADI が腸内細菌叢を保護するには十分低いという結論を出す根拠となりましたか？」

いいえ。経口投与されたリンコマイシンの毒性に関する検討において、重要な試験はラットでの 26 ヶ月間の毒性及び発癌性試験である。

表 7．2000mg/ヒト/日の治療量を経口投与された患者の糞便中のリンコマイシン濃度

投与方法	患者数	投与日	リンコマイシンの平均濃度(mg/g)*	文献
一日 4 回 500mg	3 日間			Upjohn（日付不明）
一日 4 回 500mg				Rotbaktt 他（1982）

2000mg/日を投与したヒトの平均糞便中濃度を計算しても良い。

(Kotarski、私信)

ADI=無毒性量/安全係数

ADI＝100mg/kg/日/100

ADI)＝1mg/kg

腸内細菌叢に対するリンコマイシンの有害事象は多くの試験で示されている。

当該の消化管細菌叢の MIC_{50} の評価が無毒性量を 0.2mg/ml にする根拠となった。この数値は以下に示す微生物学的 ADI を算出するのに使用しても良い。

ADI の上限(mg/kg)＝MIC_{50}×MCC/FA×SF×BW

ADI の上限(mg/kg)＝(0.2mg/g)×(220g)/0.5×1×60kg

ADI の上限＝1.4,,g/kg/日

Fusobacterium は試験対象となった消化管細菌叢の中で最も感受性の高い細菌種であった。MIC_{50} は 0.2mg/ml に設定された。給食下での全身性生物学的利用能(最低約 5%)及び経口投与された薬物の糞便中における測定値(%)(最高 15%)に基づいて、消化管での生物学的利用能に対する保存因子は 0.5 とした。当該の微生物学的データが十分に利用可能であったため、安全係数を 1 とした。

ヒトの合成糞便試料を半連続的に培養し、クリンダマイシンについても検討した。*C.difficile* の増殖、pH の変化及び揮発性脂肪酸のプロフィールの変化に基づいて、無毒性量を 2.6mg/ml とした。

ADI の上限(mg/kg)＝MIC_{50}(mg/g)×MCC(g)/FA×SF×BW （kg)

ADI の上限(mg/kg)＝(0.26mg/g)×(220g)/0.05×1×60kg

ADI の上限＝19,,g/kg/日

経口投与されたクリンダマイシンの 5～10%が糞便中に排泄される。当該の微生物学的データが十分に利用可能であったため、安全係数を 1 とした。

リンコマイシンを腹腔内投与され抗生物質起因性大腸炎を発現したハムスターモデルを、以下に示す微生物学的 ADI を測定するのに使用した。

ADI=無毒性量/安全係数

ADI＝0.1mg/kg/日/10

ADI＝10μg/kg

無毒性量は 0.1mg/kg/日であった。安全係数の 10 は動物間の変化に対応するために使用された。ハムスターモデルの感受性から、動物からヒトへの外挿法適用の際に訂正箇所はなかった。

ブタによる *Salmonella* の糞便排泄モデルによる試験結果が、腸内細菌叢に対するリンコマイシンの影響を評価するのに使用された。単回投与による量、期間、あるいは排泄 *Salmonella spp* の有病率、すなわち糞便中に排泄された *Salmonella* のリンコマイシンを含む 10 の抗生物質に対する感受性への影響はなかった。ADI は以下のように算出された：

ADI=無毒性量/安全係数

ADI＝5.6mg/kg/日/100

ADI＝56μg/kg bw

実測無毒性量は 5.6,,g/kg/日であり、1 用量の試験結果である。安全係数の 10 は動物間の変化に対処するために使用され、2 つ目の安全係数はブタ消化管細菌叢のデータからヒトのものを外挿する不確定性に対処するために採用された。

2～4 ヶ月に渡るヒト消化管細菌叢へのクリンダマイシンの影響に関する 99 名の患者

の臨床試験から得た情報が利用可能であった。微生物学的 ADI は以下のように算出された：

ADI=無毒性量/安全係数

ADI＝2.5mg/kg/日/100

ADI＝30μg/kg bw

実測無毒性量は 2.5mg/kg/日であった。これは高用量を投与した場合で、その他の試験では 10mg/kg/日のクリンダマイシンを投与した場合と 25mg/kg/日のリンコマイシン投与した場合の影響を示した。安全係数 10 は被験者間の変化に対処するために使用され、追加補正係数 10 は大腸に対するリンコマイシンの生物学的利用能力がクリンダマイシンのものよりも 10 倍高いことに対処するために使用された。

5. 「ヒト用薬品群の治療的使用から得た臨床データ又は *in vitro* 又は *in vivo* モデルシステムから得たデータは消化管細菌叢に影響がある可能性を示しましたか？」

はい。消化管への作用はリンコマイシンの治療的使用をヒトに実施した場合に報告される副作用としては最も多い。その影響には悪心、嘔吐、腹部疝痛及び下痢を含むことがある。リンコマイシン又はクリンダマイシン療法に伴う偽膜性大腸炎は通常治療開始後 2～25 日で発現し、その割合は患者の最高 20%までに達する。消化管細菌叢内で起こる影響について示すモデルシステムの結果は上記に示す。

6. 「ヒト腸内細菌叢の薬物による有害事象で最も感受性の高いものはどれかを決定すること。」

ヒト消化管細菌叢のコロニー化バリアーの崩壊が耐性の出現よりも重大な懸案事項であることが、得られたデータから示唆された。*Lincosaminides* はヒト用薬剤として広く使用されているが、腸内細菌叢の破壊を誘発することが示されている。*lincosaminides* に対する細菌耐性の発現の規模と傾向の試験において、グラム陽性好気性菌及びグラム陽性嫌気性菌のヒト分離菌の感受性の型は 12 年間（1971-83）の試験でほとんど変化していない。ヒトや動物に見られるように、耐性はブドウ球菌にも発現するが、リンコマイシンに対する感受性は持続する。腸内細菌叢の代謝活性に対するリンコマイシンの作用に関するデータが入手困難であるが、リンコマイシンの ADI の決定には消化管コロニー化バリアーの崩

壊が最も適切な微生物学的指標である。

7. 「コロニー化バリアーの崩壊が問題であるならば、主要腸内細菌叢 100 株に対する MIC を決定すること及び ADI を推定するのに使用する公式から、ADI を導き出すために最も感受性の強い種属の幾何平均 MIC を計算すること。その他のモデルシステムは ADI を導き出すための NOEC を確立するために使用されることがある。」

消化管細菌叢のコロニー化バリアーの崩壊がリンコマイシンへの懸念事項に関する微生物学的指標である。ヒト消化管細菌叢へのリンコマイシンの影響力に関する無毒性量を設定するために利用できる試験結果はないが、構造的及び機能的に *lincosaminide* と関連があるクリンダマイシンは、リンコマイシンと活性スペクトル及び臨床での有害事象スペクトルが同等であるという報告から、一般的にリンコマイシンよりも抗生物質としての効力が高いと考えられる。クリンダマイシンを経口投与した場合の大腸に対する効力はリンコマイシンの 1/10 である。クリンダマイシンの臨床使用試験がリンコマイシンの微生物学的安全性を検討するのに最も適切である。

4. 評価

ラットの胚毒性に対する無毒性量 30mg/kg/日及び安全係数 100 に基づいて、本委員会は毒性学的 ADI を 300,,g/kg に設定することができた。しかし、本委員会はリンコマイシンはグラム陽性菌に対して活性を有する *lincosaminide* 群に属していること、及びヒト消化管細菌叢はこの群の化合物の治療的投与量に対して感受性が強いことを指摘している。これが最も慎重を期する評価項目であるために、クリンダマイシンの消化管細菌叢に対する作用を示す無毒性量 2.5mg/kg/日及び安全係数 100 に基づいて、ADI を 0～30,,g/kg に設定した。通常通り、本委員会は 1 桁の有効数字に ADI を四捨五入した。

012　DNOC
EU
(P-EU-012) European Commission Directorate General for Agriculture European Commission の Directorate General for Agriculture (7777/VI/98-rev.3 DG VI-B.II-1 1.12.1998) Review report for the active substance DNOC (1998)

3. 指令 91/414/EEC との関連における総体的結論

入手した情報および提唱される使用条件に基づき、DNOC は、理事会指令 91/414/EEC の第 5 条の(1)(a)および(b)項に規定されている安全要件を満たすことができないということが評価から結論付けられたため、この有効成分を指令の添付書類 I に含めないことを決定すべきである。評価では、この有効成分の安全性、特に技師への暴露および非標的生物に関する懸念が確認されたことを主な理由として、この結論に達した。

また、再評価により、この有効成分のヒト／動物の健康および環境への安全性をすべてこれ以上詳細に検討することを不可能にする、重要なデータの格差が確認された。この有効成分についての主な届出者は、データの格差が短期間で埋められるということを保証しなかった。

151　キントゼン
EU
(P-EU-151) European Commission Directorate-General Health & Consumer Protection European Commission の Directorate E-Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop products and animal nutrition, Quintozene (5044/VI/97-rev., 4 13 July 2000) Review report for the active substance quintozene (2000)

3. 指令 91/414/EEC との関連における総体的結論

この物質の主要な届出者（notifier）である Uniroyal Chemicals は、EU Peer Review Programme (EU 専門家監視プログラム)の中でキントゼンに対するサポートから正式に撤退したため、必要な補足データを収集するための契約はない。
さらに、この評価の総体的結論として、入手した情報が、指令 91/414/EEC の添付書類 II および III に提示されている要求事項、特に、この物質とその主要代謝物の環境運命および生態毒性に関して、また哺乳動物における毒性および残留物に関する何らかのデータ格差に関する要求事項を満足するには不十分であるということである。

入手した情報および提唱される使用条件に基づき、キントゼンに暴露する非標的生物の危険性を排除することができず、有効成分の永続性および技師と消費者の安全に関して懸念があるという結論が得られた。提出された情報に基づいて行った評価から得た結論では、当該有効成分を含む農薬製剤のうち、理事会指令 91/414/EEC の第 5 条(1)(a) および(b) 項に規定されている一般的要求事項を満足するものはひとつもないと、予想される。

489　フェンチン
EU
(P-EU-489) European Commission Directorate-General Health & Consumer Protection European Commission の Directorate E−Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions, E1-Plant health, Fentin acetate (5046/VI/97- final, 16 July 2002) Review report for the active substance fentin acetate (2002)

3. 指令 91/414/EEC との関連における総体的結論

入手した情報および提唱される使用条件に基づくこの評価の総体的結論は：

- 入手した情報は、特に以下の事項に関して、指令 91/414/EEC の添付書類 II および III に提示されている要求事項を満足するには不十分である

  ・物質の生態毒性

- 以下の事項に関する懸念が確認された

  ・酢酸フェンチンに暴露する可能性のある技師の安全性
  ・非標的生物に対する影響の可能性。

提出された情報に基づいて行った評価から得た結論では、当該有効成分を含む農薬製剤のうち、理事会指令 91/414/EEC の第 5 条(1)(a) および(b) 項に規定されている要求事項を一般的に満足するものは、ひとつもないと予想される。

544　フロキシピル
EU
(P-EU-544) European Commission Directorate-General Health & Consumer Protection Directorate-General Health & Consumer Protection, Unit E.1: Legislation relating to crop products and animal nutrition, Fluroxypyr (6848/VI/98-Final, 15 December 1999) Review report for the active substance fluroxypyr (1999)

3. 指令 91/414/EEC との関連における総体的結論

評価から得た総体的結論は、フロキシピルを含む農薬製剤が、指令 91/414/EEC の第 5 条(1)(a)および(b)項に規定されている安全性要求事項を満たすであろうと予想されるということである。しかし、この結論は、本報告書のセクション 4、5、6 および 7 の特定の要求事項への準拠、ならびに、加盟国が承認を与えるかまたはレビューするフロキシピルを含む農薬製剤ごとに指令 91/414/EEC の第 4 条(1)項の規定および添付書類 VI に規定されている統一原則を実施することを条件としている。

さらに、これらの結論は、申請者によって提唱され、裏付けられた以下の用途の枠内で到達した：

- **穀類、トウモロコシ、リンゴの木、オリーブの木およびサトウモロコシの広葉雑草に対する除草剤。**

記載されているものを超えた使用形態の拡大には、提唱される用途拡大が指令 91/414/EEC の第 4 条(1)項および添付書類 VI に規定されている統一原則の要求事項を満足することができるかどうかを確認するための、加盟国レベルでの評価が必要であろう。

特に残留物に関して、適正農薬使用基準に沿った適用の結果、提唱される用途から生じる残留物がヒトまたは動物の健康に有害な影響を及ぼさないことがレビューによって確認された。60 kg の成人についての理論的最大 1 日摂取量（TMDI；水および動物起源の製剤を

除く）は、FAO/WHO European Diet (1994 年 8 月) に基づいて許容 1 日摂取量 (ADI) の 0.22% である。水および動物起源の製品からの追加摂取量が、摂取量の問題を生じるとは考えられない。

レビューでは、技師、作業員および第三者のための許容暴露量のシナリオをいくつか確認しているが、これについては上述の統一原則の関連するセクションに従って農薬製剤ごとに確認する必要がある。

運命、挙動および生態毒性について提出された情報の評価結果を前提として、新たな認可を与えるかまたは既存の認可を変更する場合に加盟国の短期間注目を必要とする特殊な条件が、この報告書のセクション 6 に説明されているとおりに提示された。特に、詳細な情報が提出されたフロキシピルのメチルヘプチルエステルについて、このような結論に達した。評価したフロキシピルのメチルヘプチルエステル以外のエステルおよび塩の承認に関係して、追加の試験、特に架橋試験（bridging study）が必要であると思われる。

582 ベナラキシル
EU
(P-EU-582) European Commission Directorate-General Health & Consumer Protection Directorate-General Directorate E-Food Safety: plant health, animal health and welfare, international questions, E1-Plant health, Benalaxyl (SANCO/4351/2000 final, 13 February 2004) Review report for the active substance benalaxyl (2004)

3. 指令 91/414/EEC との関連における総体的結論

評価から得た総体的結論は、ベナラキシルを含む農薬製剤が指令 91/414/EEC の第 5 条(1)(a)および(b)項に規定されている安全性要求事項を満たすであろう、と予想されるということである。しかし、この結論は本報告書のセクション 4、5、6 および 7 の特定の要求事項への準拠、ならびに、加盟国が承認を与えるかまたはレビューするベナラキシル含有農薬製剤ごとに、指令 91/414/EEC の第 4 条(1)項の規定および添付書類 VI に規定されている統一原則の実施を条件としている。

さらに、こうした結論は、主要なデータ提出者によって提唱され、裏付けられた用途の枠内で、また、利用できるデータの裏付けのある用途リスト（このレビュー報告に添付書類 IV として添付した）に述べられている用途の枠内で到達したものである。

上述の使用形態を超えてその用途を拡大するには、提唱された用途拡大が指令 91/414/EEC の第 4 条(1)項および添付書類 VI に規定されている統一原則の要求事項を満足することができるかどうかを確定するための加盟国レベルでの評価が必要であろう。

特に残留物に関して、農薬の適正使用に沿った適用の結果、提唱される用途から生じる残留物がヒトまたは動物の健康に有害な影響を及ぼさないことが、レビューによって確認された。60 kg の成人についての理論的最大 1 日摂取量（TMDI；水および動物起源の製品を除く）は、FAO/WHO European Diet（1994 年 8 月）に基づいて許容 1 日摂取量（ADI）の 1.4%である。水および動物起源の製品からの追加摂取量が、摂取量の問題を生じるとは考えら

れない。

レビューでは、技師、作業員および第三者のための許容暴露量のシナリオをいくつか確認しているが、これについては上述の統一原則の関連するセクションに従って、農薬製剤ごとに確認する必要がある。

レビューでは、この報告書のセクション 6 に詳述されているとおりに、幾つかの条件を考慮に入れた場合、指令91/414/EECの第4条(1)(b)(iv)項および(v)項に規定されているとおり、提唱され、裏付けられた使用条件下では、環境に対して許容できない影響はないと結論付けた。

038　アバメクチン（イバメクチン）
EU
(A-EU-038(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Abamectin Summary report (1)

イバメクチンは少なくとも 80%の 22,23-ジヒドロアバメクチン B_{1a} と 20%以下の 22,23-ジヒドロアバメクチン B_{1b} という 2 種の成分の混合物である。イバメクチンは放線菌 *Streptomyces avermitilis* NRRL 8165 のアバメクチン B_{1a} 発酵生成物の化学修飾により得られる。

イバメクチンは広域スペクトルの重要な駆虫剤である。動物薬では、多くの国においてウシ、ウマ、ヒツジ、ブタに広範に使用されている。ヒト医薬品では、オンコセルカ症（糸状虫症）の治療に用いられている。イバメクチンの活性スペクトルには線虫や節足動物も含まれる。寄生虫における作用機序はまだ明確にされていない。

個々の成分は毒性学的に非常によく似た特性を有し、製品全体の許容量を決定するという実用的な目的では、これまでに試験したアバメクチンの他の誘導体もすべて同様と見なすことができる。

哺乳動物における急性毒性影響は、試験動物や投与量によって異なるが、振戦、抑鬱、運動失調、不全麻痺、麻痺などの中枢神経系障害である。

さまざまな種において、感受性に大きな差が観察される。齧歯類、特にマウスはイバメクチンの急性毒性に高い感受性を示すのに対し、ヒトを含む霊長類の感受性は比較的低い。治療量は一般にすべての種で十分に耐容される。イヌでは感受性が特に高い下位集団（たとえばコリー犬）が確認されているが、ヒト医薬品で広範かつ安全に使用されていることは、消費者に対する残留物の安全性評価にこの感受性が特に問題となることはないということを示すものである。

実験動物における催奇形性影響は母動物毒性用量においてのみ現れる。変異原性および発がん性に関する試験（アバメクチンを使用）の結果は陰性である。

マウス催奇形性試験で得られた 0.1 mg/kg という無影響量（母動物毒性影響）および安全係数 500 を用いると、ADI は 0～12 μg/60 kg/日となる。

催奇形性試験（催奇形性影響）で得られた NOEL は、安全係数 1000 を用いると 0.2 mg/kg なので、この ADI 値はイバメクチンの催奇形性をもカバーすると思われる。

038　アバメクチン（イバメクチン）
EU
(A-EU-038(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Abamectin Summary report (2)

会社はイバメクチンで治療したヒトでの、特に投与による有害影響に関する観察結果について大量のデータを得た。認められた有害影響の大部分は、発熱、掻痒症、腺炎、関節痛、低血圧および頻拍を特徴とする、いわゆる Mazzotti 反応（寄生虫の死滅により引き起こされる免疫反応）によるものであった。反復投与後の健康なボランティアにおいて軽度の頭痛が認められたが、これはプラセボ対照でも記録された。さまざまな民族、子ども、妊娠女性を含む多様な母集団において、イバメクチンに非典型的な感受性を示すサブセットは認められなかった。こうしたヒトでの所見とは対照的に、数種のイヌおよびウシではイバメクチンまたはアバメクチン B1a の毒性に対する感受性が高いとする文献が多い。

ヒトでの新しいデータによると、イバメクチンは 1992 年に第 40 回 JECFA により再評価されている。リスク評価では、CF-1 マウスにおける胚毒性試験の結果が最も感受性の高いパラメータとして使用されている。試験結果によると、イバメクチンは発生毒性物質ではあるが、真に催奇形性ではなく、NOEL は母動物毒性に基づき 0.1 mg/kg/日と確認された。ヒトでの新しいデータを考慮し、以前の安全係数 500 は 100 に引き下げられ、投与動物の食用組織中イバメクチン残留物（薬剤関連総残留物）の新しい ADI は 0～1 μg/kg/日となった。

079　イミドカルブ
EU
(A-EU-079(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Imidocarb Summary report (2) (2001)

イミドカルブの吸収、分布および排泄をマウス、ラット、イヌ、サルおよび標的種において調べた。^{14}C-イミドカルブを用いたラットにおけるオートラジオグラフィーでは、経口投与後のラットにおいて二プロピオン酸塩も二塩酸塩（dihydriochloride）もあまり吸収されないが、経口バイオアベイラビリティーの程度を推定することは不可能であることが分かった。1 日 1 回、5 mg/kg/日のイミドカルブをイヌおよびパタスモンキーに経口投与すると、最後の投与から 24 時間後、筋肉および脳中に残留物は検出できなかった（500 μg/kg 未満）が、肝臓および腎臓中には有意なレベルの残留物が検出された。

仔ウシに 3 mg/kg の ^{14}C-ジプロピオン酸イミドカルブを単回皮下投与した。投与物の吸収は急速で、平均血液中最高濃度である 1316 μg 相当/kg、は投与から 1 時間後に現れた。投与から 4 時間後まで、放射能濃度は一定であった。その後、濃度は低下し、投与から 24 時間後には 279 μg 相当/kg となった。放射能の 70%以上が血漿タンパクと結合していた。投与した放射能の大部分が糞中（28 日間を通して 39%）に排泄され、これよりも少ない量が尿中（15%）に排泄された。腎経由の排泄は約 4 日でほぼ完了したのに対し、糞中へは最高 10 日後まで有意な量が排泄された。尿中でも糞中でも一番多い成分は未代謝のイミドカルブであった。

^{14}C-イミドカルブを静脈内投与し、3.5 時間後に屠殺したマウスにおいて、肝臓および腎臓中に存在する残留物の 90%以上が未代謝のイミドカルブであった。マウス尿中では、放射性標識物質の 95%以上が未代謝のイミドカルブであった。ウシ肝臓薄切、分離肝細胞およびミクロソーム画分を使用した *in vitro* 試験において、イミドカルブが代謝される形跡は認められなかった。

二プロピオン酸イミドカルブの急性経口 LD_{50} 値はマウスで 646～723 mg/kg、ラットで 454

～1251 mg/kg（イミドカルブとして）であった。二塩酸塩と二酢酸塩は同様の急性毒性を示した。急性毒性症状は一般に抗コリンエステラーゼ活性と一致し、嗜眠、流涎、流涙、運動失調、振戦および痙攣などであった。

Wistar ラットの群に 0、125、250、750、1500 mg/kg/日の二塩酸イミドカルブを 1 日 1 回、3 ヶ月間経口投与した。1500 mg/kg では全ラットが死亡した。125 および 250 mg/kg のラットの肝臓で、混濁腫脹と記述される病理学的変化が観察された。より高用量群では、病理組織学的検査は実施しなかった。NOEL は決定されなかった。慢性毒性試験の用量設定を目的としたもう 1 つの試験において、雄に 0、26.0、75.5、415.2 mg/kg 相当、雌に 0、32.3、101.4、554.3 mg/kg 相当のイミドカルブをニプロピオン酸塩として投与するよう算出した飼料を CR ラット群に与えた。最高用量群では雌雄とも、体重増加量が低下したが、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査の結果に有意な影響はなかった。7 および 13 週目、最高用量群および対照群から雌雄各 5 匹を屠殺し、脳の半分でアセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。投与の影響は観察されなかった。試験終了時、最高用量群ラットの肝臓に、病理学的変化が認められた。すなわち、雄 1 匹、雌 4 匹の肝臓で細管に軽度の胆汁鬱滞が見られた。体重増加量の低下および肝臓毒性に基づき、NOEL は雄で 75.5 mg/kg/日、雌で 101.4 mg/kg/日であった。

ニプロピオン酸塩として 0、5、20、80 mg/kg/日のイミドカルブをゼラチンカプセルに入れ、1 日 1 回、90 日間、ビーグル犬に経口投与した。80 mg/kg/日を投与した全雄および雌 4 匹中 2 匹が死亡した、あるいは安楽死させた。この群の毒性症状は横臥位、流涎、筋攣縮、運動失調および脚を開くなどであった。80 mg/kg/日では、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラキン酸アミノトランスフェラーゼおよびビリルビンの増加とともに、好酸球増加も観察された。20 mg/kg 群では、幾分重症度が低いが、同様の変化が観察された。80 mg/kg/日では、腎臓、甲状腺および副腎の重量が増加し、さまざまな組織で病理学的変化が認められた。腎臓では、ヘンレ係蹄および遠位尿細管曲部の厚切片に脂肪変性が観察された。肝臓では、出血性壊死、脂肪変性および肝細胞の微細粒状化あるいは空胞化が観察された。20 mg/kg/日を投与したイヌでも、重症度は低いが肝臓に同様の変化が認められた。LOEL は、血液学的検査および血液生化学検査値の軽微な変化および肝細胞変化に基づき、5 mg/kg/日であった。イヌにおける抗コリンエステラーゼ影響については、情

報はなかった。

イミドカルブは標的種において治療指数が低かった。静脈内投与は禁忌とされた。毒性症状はイミドカルブの抗コリンエステラーゼ影響に起因するものであった。仔ウシでは、3.3 mg/kg の二プロピオン酸イミドカルブを筋肉注射後、全血中コリンエステラーゼ活性が有意に低下した。低下が最も大きかったのは投与から 30 分後であり、6 時間以内に有意な回復が観察された。コリンエステラーゼの低下は一般状態の変化の程度と相関しなかった。

催奇形性を含む生殖の全側面を調べ、2 年間試験用の離乳仔を得ることを意図した大規模試験の一部として、多世代試験が開始された。0、45、128、760 mg/kg/日相当を投与するよう算出した飼料をスプレーグドーレイラットの群に交配前の 60 日間与えた。760 mg/kg/日では、F1a および F1b 同腹仔で生まれた仔数が有意に少なく、中用量を投与した F1b 同腹仔でも同様の減少が見られた。温度調節に失敗したため、試験は早期に終了し、したがって、確固とした結論を導くことはできない。もう 1 つの試験では、性別および用量群あたり 20 匹の Wistar ラットに、二プロピオン酸塩として 0、15、45、135 mg/kg/日のイミドカルブを投与するよう算出した飼料を与えた。投与は最初の交配の 60 日前から開始し、連続 3 世代の飼育を通して継続した。135 mg/kg において、母動物の体重増加量が低下した。

F0 世代の最初の交配後、同用量の生産仔の数が減少し、死亡胎仔あるいは不明胎仔（missing foetuses）の数が増加した。F1 世代の最初の交配後にも、同様の傾向が観察された。NOEL は 45 mg/kg/日であった。

多世代試験の一部として実施した催奇形性試験において、交配前の 60 日間連続して、二プロピオン酸イミドカルブをラットに混餌投与した。雌では、イミドカルブの達成摂取量が 0、47、138、760 mg/kg/日であった。母動物は妊娠 19 日目に屠殺した。138 および 760 mg/kg 群では母動物体重増加量が低下し、これら用量では吸収胚数が用量依存的に増加した。760 mg/kg 群では、胎仔の体重および身長が有意に低下した。いずれの用量でも、催奇形性の証拠はなかった。もう 1 つの試験では、交配した雌 Wistar ラットの群に二プロピオン酸塩として 0、19、76、304 mg/kg/日のイミドカルブを妊娠 6～16 日目まで 1 日 1 回、強制経口投与した。各群から 20～25 匹の母動物を 19 日目に屠殺し、子宮内容物を調べた。各群の

母動物 6 匹は自然に分娩させ、出生仔を育てさせた。304 mg/kg/日群において、母動物の体重増加量が有意に低下した。いずれの用量でも、催奇形性の証拠はなかった。二股またはH字型の胸骨分節を有する胎仔の数が 76 および 304 mg/kg 群で増加した。分娩後の出生仔の成長または生存率に投与に起因する影響はなかった。母動物毒性および胎仔毒性のNOEL は、それぞれ 76 および 19 mg/kg/日であった。

雌のオランダウサギの群に 0、20、80、320 mg/kg/日を妊娠 8～19 日目に 1 日 1 回、強制経口投与した。320 mg/kg を投与した全雌および 80 mg/kg を投与した 1 匹が死亡した。残りの雌は、イヌのコロニーに近いことから来るストレス症状（神経質な挙動、下痢、体重減）を示した。各群 6 匹中 5 匹は自然に分娩させたが、ほとんどが自分の仔を殺した。いずれの用量でも催奇形性の証拠はなかった。母動物毒性または胎仔毒性の NOEL について、結論を導くことはできなかった。もう 1 つの試験では、雌ニュージーランド白色ウサギの群に 0、20、60、180 mg/kg/日のイミドカルブを二プロピオン酸塩として妊娠 6～18 日目まで強制経口投与した。180 mg/kg を与えた全雌、および 60 mg/kg を与えた雌 15 匹中 12 匹が死亡した。60 mg/kg/日群では、着床後胚損失率が上昇し、胎仔体重が低下し、胎仔の骨化遅延発生率が上昇した。いずれの用量でも催奇形性の証拠はなかった。母動物毒性および胎仔毒性のいずれも、NOEL は 20 mg/kg/日であった。

Salmonella typhimurium TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 における遺伝子突然変異を調べた 3 つの異なる *in vitro* 試験では、代謝活性化系の存在／非存在下のいずれにおいても、陰性の結果が得られた。雄 ICR マウスに 15、45、150 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、最終投与の 0 分後に試験生物（*Salmonella typhimurium* TA1530 および G-46）を腹腔内注入した宿主介在試験において、復帰突然変異体の増加は観察されなかった。L5178Y マウスのリンフォーマ細胞の HGPRT 遺伝子座における遺伝子突然変異を調べる *in vitro* 試験でも、結果は陰性であった。3 つの染色体異常試験がヒト末梢血リンパ球で実施された。最初の試験は 1983 年に実施され、結果は陰性であった。第二の試験は GLP 要求事項に沿って実施され、代謝活性化の存在下で処理すると、数的異常を有する細胞の出現頻度が有意に上昇した。第三の試験は異数性について特に調べることを意図したもので、イミドカルブがヒト抹消血リンパ球に小核を誘発するか否かを試験した。試験したいずれの濃度（367～1120 μg/ml の範囲）でも、小核の発生率に上昇は認められなかった。この試験では、

単回用量 895.5 μg/ml から採取したスライドで分裂中期像を倍数性について分析した。この用量では、倍数性の誘発が確認された。

In vivo 試験はすべて陰性の結果であった。*In vivo* 細胞遺伝学試験（骨髄分裂中期分析）において、10、30、100 mg/kg/日のイミドカルブを Sprague-Dawley ラットに 5 日連続で経口投与したが、結果は陰性であった。CD-1 マウスにイミドカルブ 8.5、17 または 34 mg/kg/日を単回腹腔内注射し、投与から 24、48、72 時間後に骨髄を採取したマウス骨髄における *in vivo* 小核試験において、小核の増加は観察されなかった。6 週間交配した雄の Evans ラットに 4 または 16 mg/kg/日のイミドカルブを 1 日 1 回、5 日間、筋肉注射した *in vivo* 優性致死試験において、優性致死影響の証拠は認められなかった。イミドカルブは遺伝毒性を有しないと結論された。

慢性毒性および発がん性併合試験において、50 匹／性／用量の Wistar ラット群に、二プロピオン酸塩として 0、15、60、240 mg/kg/日のイミドカルブを摂取するよう算出した飼料を 104 週間与えた。20 匹／性／用量のサテライト群を使用し、血液および尿サンプルを採取した。最高用量群では生存率に有害影響があり、試験終了時まで生き残ったのは雄 65 匹中 9 匹だけであった。この群のラットは痩せて、体重増加量および摂餌量が有意に減少し、血液学的パラメータに貧血を示唆する変化が認められた。血液生化学パラメータに肝臓および腎臓への毒性影響を示唆する一時的な変化があった。60 および 240 mg/kg を投与したラットでは摂水量が対照動物をかなり上回り、240 mg/kg の雄では多尿が観察された。試験終了時、240 mg/kg の雄の腎臓重量が有意に増加した。60 および 240 mg/kg 群では、腎尿細管および糸球体の膿疱性腫大ならびに腎髄質の（異）栄養性鉱質沈着など、用量依存性の病理組織学的変化が見られた。慢性毒性に基づく NOEL は 15 mg/kg/日であった。240 mg/kg 群では、雌の乳腺で多発性線維腺腫、雄で多発性皮下線維腫の発生率が高かった。この用量における過度の毒性影響、生存率の低さ、不適切な病理組織学的検査のため、これら所見の有意さには疑問があった。悪性腫瘍の有意な増加はなかった。

イミドカルブの免疫毒性を調べた特別な試験はなかった。反復投与毒性試験での血液学的検査および病理学的検査の結果は、免疫系への影響を示唆するものではなかった。

異なる 7 属から分離した 20 種類の細菌について、*in vitro* MIC 値を測定した。18 の分離細菌について、16 μg/ml を超える MIC 値が得られた。この結果は分離細菌がイミドカルブに感受性ではないことを示すものであった。

イミドカルブはしばしばヒトの治療に使用されると報告されているが、用量や有害影響に関する情報はなかった。

イヌにおける 90 日間反復投与毒性試験で得られた 5 mg/kg/日という LOEL に安全係数 500 を掛けて、ADI は 0.010 mg/kg（すなわち、0.6 mg/ヒト）と決定された。安全係数 500 を使用したのは、この試験では LOEL を使用していること、また、考えられるコリンエステラーゼ活性への影響や神経毒性影響を調べていないことなど、病理学的検査および血液生化学検査が限られていることを補償するためであった。この大きな安全係数はまた、発がん性に関するデータの少なさをも償った。この ADI は食品添加物に関する WHO/FAO 合同食物添加物専門家委員会（JECFA）が提示したものと同じであった。

114　ペニシリン
EU
(A-EU-114) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Penicillins Summary report

ペニシリンは通常の意味では低毒性である。治療指数は 100 を超え、毒性影響は極めて高用量を投与した後にしか見られていない。催奇形性影響は記録されていない。

治療にペニシリンを使用した場合、一般に最も多く見られる副作用は過敏反応である。被験者を感作するために必要なペニシリンハプテンの量は、既に感作されているヒトでアレルギー反応の引き金を引くために必要な量を数桁上回る。さらに、アレルギー反応を引き起こすために、経口投与では非経口投与よりもはるかに高用量を要する。こうした背景から、動物起源の食品中に存在する少量のペニシリンが消費者を感作することはないが、最悪の場合、既に感作しているヒトにおいて反応の引き金を引くことはある、と結論することができる。食品中のペニシリン残留物に帰すことのできるアレルギー反応を報告している文献は極めて少ない。アレルギー反応を誘発するためには、通常では最低 10 IU のペニシリンが必要と思われる。

121　オキシベンダゾール
EU
(A-EU-121(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Oxibendazole Summary report (2) (1997)

オキシベンダゾールは経口投与した際に低い急性毒性を示す。齧歯類での LD_{50} は一般に 10 g/kg を超える。家畜種において、耐容量は 300 mg/kg を超える。1～3 週間にわたる亜急性毒性試験では、家畜における低毒性が確認されている。

ラット（0、3、10、30 mg/kg/日）およびイヌ（0、3、10、30 mg/kg/日）を用いて実施された 98 日間亜慢性毒性試験のうち、ラットを用いた試験のみにおいて血液への影響が見られた。1 ヶ月後、ヘマトクリット値に有意な差が観察されたが、これらの数値は正常範囲内であった（36～55%）。さらに、これと関連する一般状態の変化はなかった（粘膜蒼白、衰弱、嗜眠、運動許容量の低下、食欲不振、心拍数および呼吸数の増加、など）ので、ヘマトクリット値の低下をオキシベンダゾールによるものと考えるべきではない。より正確な血液学的指標である平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン濃度は、対照群との間に有意な差を示さなかった。したがって、30 mg/kg/日を NOEL として維持した。

オキシベンダゾールの生殖への影響について多くの試験が、さまざまな動物種で実施された。

3 つの催奇形性試験――2 つはラットで、1 つはマウスで――が実施された。

ラットでは、オキシベンダゾール（0、1、3、10、30 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目、あるいは、0、25、150 mg/kg/日を妊娠 6～15 日目）を経口投与しても催奇形性影響は誘発されなかった。ただし、150 mg/kg/日において、胚毒性影響が報告された。

マウスでは、0、1、3、10、30 mg/kg/日のオキシベンダゾールを妊娠 6～15 日目まで経口投与したが、母動物および新生仔への毒性影響は報告されなかった。

0、30、60、120 mg/kg/日のオキシベンダゾールを妊娠 16 日目から哺育期 21 日目のラットに経口投与することにより、その出生後影響を調べた。最高用量は開眼および乳歯発生の遅延を誘発した。

受胎能力および生殖への影響がヒツジ、ウシ、ウマで試験された。オキシベンダゾールはいずれの試験でも、催奇形性影響、胚毒性影響を示さなかった。

オキシベンダゾールの変異原性は、3 つの *in vitro* 試験（エイムズ試験、L5178Y TK+/-マウスリンフォーマ突然変異試験およびチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞における染色体異常試験）ならびに 1 つの *in vivo* 小核試験（マウス)）で調べられた。これらの試験において、オキシベンダゾールは陰性であった。

培養チャイニーズハムスター卵巣細胞では、10 μg/mL 以上の濃度において、S9 代謝活性化の存在下でも非存在下でも、倍数性が観察された。

発がん性試験は実施されなかった。

慢性毒性試験（ラットおよびイヌ）において最初の安全係数 100、また、オキシベンダゾールが倍数性を誘発したので、例外的に追加係数 5 を用いて得られた NOEL、30 mg/kg/日、から ADI は 0.06 mg/kg、すなわち、3.6 mg/ヒトと決定することができる。

134　カラゾロール
EU
(A-EU-134(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Carazolol Summary report

カラゾロールは非特異的β-アドレナリン作動性受容体遮断薬で、輸送中のストレスおよび死亡を防止する目的でブタに使用される。

利用できるデータにより、ブタ肝臓、腎臓、筋肉および脂肪での暫定的 MRL は以下のように決定された：

肝臓	30 μg/kg、
腎臓	30 μg/kg、
筋肉	5 μg/kg、
脂肪	5 μg/kg

HPLC を用いた定量限界 0.3 μg/kg の、有効性が証明された分析方法がある。

暫定 MRL は、ウサギで決定された 20 μg/kg という薬理学的 NOEL に基づいたものであった。これから、安全係数 200 を用い、0.1 μg/kg という暫定 ADI が得られた。ヒトにおける薬理学的 NOEL については、更なる情報が必要であった。

これらのデータは現在考慮に入れられている。健康な被験者にカラゾロールを単回投与し、心臓機能への影響を調べた試験では、10 μg/kg という外挿 NOEL が得られた。慢性気管支炎または喘息を有するヒトでは、0.1 または 0.7 mg/ヒトの単回投与により肺活量および努力呼気肺活量が低下した。これらの結果から、全体 NOEL は 0.5 μg/kg と決定された。

慢性気管支炎または喘息を有するヒトはカラゾロールの影響に感受性が高く、こうした人々は一般市民のかなりの部分を占める。但し、0～0.1 μg/kg という以前の暫定 ADI は、

健康な被験者についても慢性気管支炎または喘息を患う被験者についても十分に安全域を保証する。したがって、0～0.1 μg/kg/日という ADI が確認された。

ブタについても筋肉注射後の新しい残留物データが得られた。ブタは投与から 2、12、18、24 時間後に各 4 匹が屠殺された。2 時間後の残留物は筋肉、腎臓、脂肪および皮膚中で 2～10 μg/kg であったが、注射部位では高かった（56 μg/kg）。12 時間後には、筋肉および脂肪中の残留物は分析の検出限界（0.2 μg/kg）であり、24 時間後には全サンプルがこの検出限界を下回った。

138　カルプロフェン
EU
(A-EU-138(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Carprofen Summary report (2) (1999)

実験動物においてカルプロフェンの一般薬理学的特性が調べられている。カルプロフェンは強い抗炎症作用および鎮痛作用を有する。カルプロフェンはプロスタグランジン・シンテターゼ酵素複合体の活性に対し弱い競合阻害効果を及ぼす。プロスタグランジン E_2 および F_{2a} の産生を阻害し、ヒト血小板のアラキドン酸リポキシゲナーゼ活性に対し弱い阻害剤であることが分かった。公表されたデータによると、一連のスクリーニング試験におけるラットおよびマウスでの経口最小有効量は 1 mg/kg/日であった。イヌには、ラセミ混合物として 4 mg/kg、または S(+)または R(-)異性体として 2 mg/kg を投与したが、血液からトロンボキサン B_2 の産生または炎症性滲出液におけるプロスタグランジン E_2 もしくは 12-ヒドロキシ-5,8,10,14-エイコサテトラエン酸の産生を阻害せず、通常の非ステロイド系抗炎症薬のように酵素シクロオキシゲナーゼの阻害を通して作用するわけではないことを示していた。明確な薬理学的経口 NOEL は決定できなかった。さらに、カルプロフェン代謝物の薬理活性については調べられなかった。

カルプロフェンは試験を行った全動物種において、経口投与後吸収された。ウマでは、試験した経口用製剤のバイオアベイラビリティーがいずれも高かった（75～100%）。血漿タンパク質とのタンパク結合性が極めて高い（ウシおよびウマにおいて 99%以上）。

ラットおよびイヌにおいて、カルプロフェンは抱合および酸化により代謝される。ウシでは代謝が緩慢で、肝臓、腎臓および脂肪中での主な代謝物は親化合物である。ウマにおいて考えられる代謝経路も、共役および酸化である。ウマにおける主代謝物はカルプロフェン・グルクロニル・エステルである。

イヌ、ウシおよびウマでの薬物動態試験は、カルプロフェンは分布が少量であること、全身クリアランスが緩慢であることを示している。イヌでは、ラセミ混合物投与後の薬物動

態パラメータが各異性体単独での薬物動態と非常に似ていた。

ウマおよびウシにおける血漿中消失半減期は緩慢である。筋肉注射後における半減期はウマで23.7～43.3時間、ポニーで25.7～32.3時間であった。この血漿中消失半減期は、ウマにおける他の非ステロイド系抗炎症薬の半減期よりも有意に長かった。ウシでも同様に、カルプロフェンの血漿中消失半減期は44.5～64.6時間である。これらの数値は、動物薬として使用される他の非ステロイド系抗炎症薬で報告されている数値よりも長い。ウシでは、年齢別薬物動態値が示されている。4～7週齢のウシにおける消失半減期は、6週齢のウシの約2倍であり、全身クリアランスは1/2以下である。

イヌ、ラットおよびウシにおける排泄は胆汁分泌後主に糞中であるが、ウマでは主に尿中である。

カルプロフェンについては幅広い毒性試験が実施されている。カルプロフェンは単回（急性）投与後の毒性が弱い。マウスにおける経口 LD_{50} は282 mg/kgであり、ラットでは149 mg/kgである。

ラットおよびイヌにおいて、いくつかの反復経口投与毒性試験が実施された。これら試験はGLPを遵守してはいないが、当時の基準に従って良好に実施されており、適切なものと考えられた。カルプロフェンを6ヶ月間強制経口投与したラットの場合、5 mg/kg/日までの用量は十分に耐容され、死亡ないし全身毒性の形跡は認められなかった。10 mg/kg/日以上の用量では、死亡が記録された。2および7 mg/kg/日の用量を最長1年までイヌに投与した場合は、十分に耐容され、肉眼的剖検所見や組織学的変化はなかった。

ラットに0、1、3、10 mg/kg/日のカルプロフェンを混餌投与した2年間経口毒性試験に基づき、NOELは1 mg/kg/日と決定された。ラットは1 mg/kg/日のカルプロフェンを十分に耐容した。3 mg/kg/日では、耐容性がほんのわずかに低下し、潰瘍や小腸潰瘍の穿孔による腹膜炎がわずかに増加した。10 mg/kg/日では、死亡、小腸潰瘍および腹膜炎が増加した。

受胎能力への影響、催奇形性および周産期発達と出生後発達を含む胚／胎仔毒性を調べる

生殖毒性試験が多数の実験動物種で実施された。カルプロフェンの催奇形性および胎仔毒性影響は認められなかった。いくつかの試験における仔の死亡率上昇は母動物の病的状態に伴う二次的なものと考えられた。

カルプロフェンの変異原性については、EC ガイドラインで推奨されるさまざまなエンドポイントを対象とするさまざまな試験――細菌遺伝子突然変異、哺乳動物細胞における *in vitro* 遺伝子突然変異、*in vitro* 染色体異常、体細胞突然変異に関する *in vivo* 試験――で試験が行われた。変異原性試験の結果はいずれも陰性であった。

2 年間経口毒性試験がラットで実施され、マウスでは 80 週間経口発がん性試験が実施された。いずれの試験でも、カルプロフェンの発がん性は検出されなかった。

カルプロフェンはモルモット感作試験において感作剤ではなかった。ウサギの無処理皮膚または擦り傷を作った皮膚に適用した場合、カルプロフェンは非刺激性と分類された。

残留物の微生物学的特性に関するデータはなかった。しかし、入手できたデータに、このクラスの化合物が微生物学的危害を及ぼすと示唆する証拠はなかった。

カルプロフェンはこれまで 10 年以上にわたり、150～600 mg/kg/日の用量でヒトの薬剤に使用されてきた。ヒトでの臨床試験において、カルプロフェンは一般に十分に耐容された。有害影響の大部分は、胃腸不快感や痛みおよび吐き気など、一過性で軽度のものであった。ヒトにおける副作用の発生率はアスピリンや他の非ステロイド系抗炎症薬で記録されているものと同様である。カルプロフェンはもはやヒト用としては販売されておらず、市販ベースでは市場から取り除かれている。カルプロフェンのヒトにおける薬理学的影響の NOEL については、情報がない。

ラットにおける 2 年間経口毒性試験で得られた 1 mg/kg/日という NOEL に基づき、安全係数 100 を用いて、ADI は 0.01 mg/kg/日（即ち、0.6 mg/ヒト）と決定された。薬理学的 ADI を導くことはできなかったが、毒性学的 ADI の算出に使用した安全係数 100 は、ヒトで以前に使用された投与量（150～600 mg/kg/日）と比較して十分な安全域を保証するものと思

われる。

154　クラブラン酸
EU
(A-EU-154(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Clavulanic acid Summary report (2) (2001)

クラブラン酸は多様な細菌性β-ラクタマーゼの特異的かつ不可逆阻害剤である。クラブラン酸をアモキシシリン製剤に加えると、通常はアモキシシリンに耐性のある細菌に対してもこの抗生物質の有効性が高まる。クラブラン酸の活性は無傷のβ-ラクタム構造と関係している。

ラットに最高 80 mg/kg/日を単回経口投与したが、体温および消化、排泄および神経／神経筋機能に薬理学的変化は誘発されなかった。クラブラン酸カリウムを単回静脈内投与したイヌでは、125 mg/kg/日以上において心拍数、血圧および心電図に顕著な変化が観察された。

ラットおよびイヌに ^{14}C-クラブラン酸カリウムを経口投与後、ラット、イヌおよびウシの肝臓ホモジネートにおける *in vitro* 生体内変換試験を用いて、*in vivo* 薬物動態試験が実施された。

経口投与後、有意な量の投与した放射性標識体が吸収された。主な排泄経路は尿であり、ラットにおいて投与量の 42%、イヌにおいて投与量の 52%が尿に排泄された。放射能の消失は呼気を通じて起こり、ラットおよびイヌいずれにおいても投与量の 17%を占めた。

乳牛、雄ウシ、ブタ、ヒツジにおいて非経口投与後の血液中薬物動態を調べた。乳牛での半減期は約 2 時間で、雄ウシおよびブタでは約 1 時間、ヒツジでは 0.76 時間であった。反芻動物において、経口投与後の血漿中最高濃度は通常投与から数時間以内に現れた。

ラットおよびイヌの尿中で同定可能な主な化合物は親化合物（ラットの尿中で 16～23%、イヌの尿中で 14～38%が回収）および代謝物 1-アミノ-4-ヒドロキシブタン-2-オン（ラッ

トの尿中で 21～35%、イヌの尿中で 10～20%が回収）であった。後者は *in vitro* でも主代謝物として同定された。これは *in vitro* で分析した仔ウシ肝臓ホモジネート中でも主代謝物であった。

^{14}C-クラブラン酸カリウムを用い、ヒトに経口投与後の *in vivo* 薬物動態試験が実施された。主排泄経路は尿で、投与量の 73%が排泄された。尿中放射能の大部分が投与後最初の 24 時間内に排泄された（投与量の 68%）。放射能の消失は呼気を通じても起こり、投与量の 17%が呼気中に排泄され、ヒトの大便中で回収されたのは投与量の 8%だけであった。クラブラン酸は経口投与後に尿中で検出される主な放射性成分であった（投与量の 23%）。主な代謝物は 2,5-ジヒドロ-4-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-1H-ピロル-3-カルボキシル酸（投与量の 15.6%）および 1-アミノ-4-ヒドロキシブタン-2-オン（投与量の 8.8%）の 2 種であった。クラブラン酸および 1-アミノ-4-ヒドロキシブタン-2-オンは経口投与後の血漿中で主要な成分であった。血漿におけるクラブラン酸の最終半減期は 0.8 時間であった。代謝物はβ-ラクタム構造を維持せず、抗菌活性は親化合物だけのものであった。

ラットおよびマウスの成獣におけるクラブラン酸の経口急性毒性は弱く、LD_{50} 値は 2000 mg/kg を上回る。しかし、離乳前ラットでの試験では単回投与後の毒性影響が強く、試験した最低用量（125 mg/kg）でも胃腸症状および死亡が発生した。

クラブラン酸カリウムおよび 1:2 クラブラン酸/アモキシシリンの両方を用いて、いくつかの毒性試験が実験動物で実施された。一般的に言って、クラブラン酸/アモキシシリンの方がクラブラン酸カリウムよりも幾分毒性が強いようであった。反復投与毒性試験では、クラブラン酸/アモキシシリンを投与したラットおよびイヌにおいて、試験した最低用量でも（それぞれ 30 および 15 mg/kg/日）胃腸刺激性が観察された。イヌにおける腎尿細管の空胞化は最も感受性の高い全身影響であった（NOEL は 15 mg 有効成分/kg/日、即ち、クラブラン酸として 5 mg/kg/日）。製剤を組み合わせて使用したこれらの試験は、クラブラン酸の毒性影響にアモキシシリンによる干渉の可能性を排除できないため、全体 NOEL を決定する際には使用しなかった。

ラットおよびイヌの両方で、クラブラン酸カリウムを用いた 28 日および 90 日経口毒性試

験が実施された。一般状態の変化、血液生化学および血液学的影響、体重増加量の減少、胃腸刺激性および肝臓毒性が観察された。

ラットの場合、クラブラン酸カリウムの影響について最も感受性の高い指標は尿量の減少、尿浸透圧の上昇および白血球数の増加であった。イヌでは、一般状態の変化（嘔吐、流涎）および肝細胞の水腫化が観察された。イヌ、ラットとも、90 日試験での NOEL は 20 mg/kg/日であった。ラットでは、低用量で（90 日試験での NOEL 10 mg/kg/日）盲腸の拡張が観察された。

クラブラン酸の経口生殖および発生毒性については以下の試験が実施されている：ラット 1 世代；ラットにおける催奇形性影響；マウスにおける催奇形性影響（2 試験）；ラットにおける周産期および出生後発達試験。これらの試験の構成は適切であった。全体として、軽度の全身毒性または母動物毒性を誘発する用量では、雌の受胎能力および/または胎仔の成長および生存に中等度の低下が見られた。ラット F0 世代でもマウス F1 世代でも各試験プログラムの最低用量である 10 mg/kg/日において、母動物あたりの平均黄体数に、統計学的には有意でないが用量依存性の減少が検出されたが、この用量を NOEL として維持することができた。

クラブラン酸については、*in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験の適切なセットで調べられた。

マウスリンフォーマ細胞での前進突然変異試験において、クラブラン酸の変異原性影響を示す結果が得られた。代謝活性化の非存在下では突然変異率が有意に上昇し、代謝活性化の存在下では、それほどではないが上昇した。ただし、有効濃度は高く（代謝活性化の存在／非存在下でそれぞれ 4000 μg/mL および 8000 μg/mL）、同時に細胞毒性も観察された。

以下の *in vitro* および *in vivo* 試験では、クラブラン酸の遺伝毒性影響は観察されなかった：代謝活性化系の存在および非存在下における *Saccharomyces cerevisiae* における遺伝子変換、*Samonella(Salmonella?)*-ミクロソーム試験、最高 4500 mg/kg/日の経口用量におけるマウス優性致死、最高 9000 mg/kg/日の経口用量によるマウス小核試験。データは全体として、クラブラン酸が遺伝毒性物質ではないことを示している。

発がん性試験は実施されなかった。クラブラン酸については遺伝毒性影響が認められないことから、発がん性に関するデータは必要なかった。

クラブラン酸は、Magnusson-Kligman 法で試験した場合、モルモットにおいて皮膚感作性を誘発しなかった。

クラブラン酸/アモキシシリンを皮下投与（クラブラン酸 25.5 mg 以上）すると、ウサギの抗体力価がわずかに低下した。

クラブラン酸/アモキシシリンの複合製剤はヒトの治療に広く使用された歴史がある。動物の場合と同様、クラブラン酸はそれ自体として投与されることは決してなく、常にアモキシシリンと組み合わせて投与される。したがって、クラブラン酸の影響をアモキシシリンの影響から分離することは容易ではない。ヒト患者には、たとえば 250～875 mg アモキシシリンおよび 125 mg のクラブラン酸を含有する経口用錠剤が使用される。報告された過敏反応およびほとんどが消化管への有害影響の発生率、および重症度は他のβ-ラクタム剤と大差ない。クラブラン酸の直接投与に関するデータは、男性ボランティアにヒトでの抗生物質療法で通常使用される経口用量 125 mg のクラブラン酸を投与した試験から得られた。多数の臨床薬理学的パラメータがモニターされたが、血行動態（たとえば、脈拍、血圧）、血液学的、血液生化学的および尿検査などの薬理反応に変化はなかった。

ラットおよびマウスでの生殖毒性試験で観察された 10 mg/kg/日という NOEL に、この用量でラットおよびマウスに観察された生殖機能への影響を考慮するための安全係数 200 を掛けて、毒性学的 ADI は 0.05 mg/kg（即ち、3 mg/ヒト）と決定された。

ヒト消化管由来のさまざまな細菌（約 100 菌株）について MIC データが得られた。MIC_{50} 値は *Eubacterium* での 128 μg/mL、*Proteus* での 32 μg/mL、*Escherichia* での 32 μg/mL、*Lactobacillus* での 32 μg/mL、*Peptostreptococcus* での 8 μg/mL、*Enteropcoccus* での 512 μg/mL、*Bifidobacterium* での 12 μg/mL、*Bacteroides* での 8 μg/mL、*Clostridium* での 8 μg/mL、*Fusobacterium* での 2 μg/mL であった。

細菌学的 ADI を評価するには、CVMP が推奨する式を使用した：

$$\text{ADI}=\frac{\dfrac{\text{幾何平均 MIC}_{50}\times\text{CF2}}{\text{CF1}}\ (\mu\text{g/mL})\ \times 1\text{ 日糞塊（150 mL）}}{\text{細菌が利用できる経口用量画分}\ \times\ \text{ヒト体重（60 kg）}}$$

(μg/kg 体重)

上の式により、細菌学的 ADI を以下のように算出できる：

$$\text{ADI}=\frac{\dfrac{8.84\ \times\ 2}{5}\ \times\ 150}{0.1\ \times\ 60\text{ kg}}\ =\ 88.4\ \mu\text{g/kg 体重}\ =\ 5307\ \mu\text{g/ヒト}$$

以下の仮定を立てた：

- CF1＝5、染色体抵抗性およびプラスミド抵抗性の両方が観察された事実を考慮するため；
- CF2＝2、*in vivo* で支配的な条件により近い条件での MIC 値を考慮するために推定した係数；細菌密度が高くなるにつれて MIC 値も上昇し、模擬消化管をクラブラン酸が通過後は有意な上昇が認められた。
- 0.1＝腸内細菌が利用できる経口用量、ヒトにおける経口 14C-クラブラン酸として決定；
- 150 g＝1 日糞塊の重量；
- 8.84＝試験した全属を通した幾何平均 MIC_{50} 値の 10%下方信頼限界。

0.05 mg/kg 体重（すなわち、3 mg/ヒト）という毒性学的 ADI は、0.09 mg/kg 体重（即ち、5 mg/ヒト）という細菌学的 ADI よりも低いことから、消費者へのリスクを評価するための ADI としては毒性学的 ADI が適切であると考えられた。

180　クロルスロン
EU
(A-EU-180(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Clorsulon Summary report (2) (1999)

クロルスロンは、吸虫類の一次エネルギー源である解糖経路に関与する酵素を阻害する。更なる研究によると、クロルスロンは8-ホスホグリセリン酸キナーゼおよびホスホグリセロムターゼの競合的阻害剤であり、グルコースが酢酸塩およびプロピオン酸塩へと酸化するのを阻害する。クロルスロンはまた、肝ジストマにおけるATPレベルを低下させる。

クロルスロンは、ラット54週間反復投与毒性試験において全用量（0.2、2、20 mg/kg/日）で観察された尿pH、尿量および尿中ナトリウム濃度の有意な上昇から明らかなように、炭酸脱水酵素阻害剤としての薬理活性を有するようである。化合物のベンゼンスルホンアミド族はナトリウムの腎尿細管再吸収を低下させ、水素イオンの排泄を減少させる。このため、ナトリウム、カリウムおよび炭酸イオンならびに水分の排泄が増加する。これらの影響は短期的と報告されている。これら影響のNOELは決定されていない。

実験的に吸虫類に寄生させたラットに0.25～15.8 mg/kgのクロルスロンを単回経口投与後、クロルスロンは吸虫類に吸収されることが示された。

ウシに10 mg/kgの^{14}C-クロルスロンを第一胃内投与すると、投与の約24時間後に血漿中レベルが最高となった(3000 „g/Lに近い)。血漿からの総放射能の消失は2相性であった。血漿中平均濃度は処理から21日後で14 „g/Lであった。2または3 mg/kgを皮下注射後、血漿中濃度は注射から6時間後に最高（1290および2500 „g/L）に達した。7日後、血漿中濃度は検出限界（10 „g/L）に近かった。6.6 mg/kgの^{35}S-クロルスロンあるいは15 mg/kgの^{14}C-クロルスロンを単回第一胃内投与後、投与量の約90%が7日以内に、大部分が糞中に（約70%)、少量が尿中（約30%）に排泄された。

クロルスロンの急性毒性は、経口および腹腔内投与後のマウスおよびラットで試験されて

いる。経口 LD_{50} 値はいずれの動物種でも 10000 mg/kg を上回ったのに対し、腹腔内投与後の LD_{50} 値は 678～938 mg/kg の間であった。

1 ヶ月間の短期毒性試験がイヌおよびラットで実施され、高用量のクロルスロンが投与された。イヌでは、剖検において全投与群（10～900 mg/kg/日）の肝臓および脾臓でヘモジデリン沈着症、骨髄過形成、随外造血ならびに脈絡叢および唾液腺への炎症細胞浸潤が認められた。雌ラットでは、試験した用量（10～640 mg/kg/日）で甲状腺重量の低下が記録された。雌雄とも、160 および 640 mg/kg/日で膀胱上皮の過形成が観察された。NOEL は決定できなかった。

イヌにおける 14 週間試験（0、2、8、32 mg/kg/日、経口投与）において、NOEL は甲状腺重量への影響がなかった 2 mg/kg/日と決定された。

ラットにおける 13 週間経口毒性試験において、10 匹/性/群に 20、150、425 mg/kg/日のクロルスロンを混餌投与した。最高用量群では、臓器の相対重量（甲状腺、副腎、脳、腎臓、脾臓、肺）の増加が報告された。膀胱過形成が雄 7 匹および雌 1 匹、腎盂上皮過形成が雄 1 匹および雌 5 匹で観察された。甲状腺濾胞上皮細胞過形成が認められたのは雄 4 匹のみであった。150 mg/kg 群では、雄の甲状腺相対重量に 35%という有意な上昇が認められ、うち 3 匹は甲状腺濾胞上皮細胞過形成を伴っていた。膀胱過形成は雄 6 匹で報告された。最低用量群では、雄の甲状腺相対重量に約 35%という有意な上昇が認められただけで、組織学的所見は伴わなかった。最低用量で甲状腺の相対重量に有意な増加が認められたため、NOEL は決定できなかった。

27 週間後に中間剖検を行うラット 54 週間経口毒性試験において、60 匹のアルビノラットから成る群（30 匹/性/用量）に 0（0.5%メチルセルロース水溶液）、0.2、2、20 mg/kg/日のクロルスロンを強制経口投与した。中間屠殺（10 匹/性/用量）時、2 および 20 mg/kg 群の雄 4 および 7 匹で膀胱の過形成が報告された。雌では、この影響が報告されたのは最高用量の 2 匹だけであった。最終屠殺時、この所見は 2 mg/kg 群の雄 0 匹、雌 1 匹、最高用量群の雄 8 匹、雌 2 匹で見られ、さほど明白ではなかった。上位 2 つの用量群では、主に雄において triplate phosphate crystals の発生率および濃度が上昇し、51 週目にはより顕著になった。最低用量の 0.2 mg/kg/日では、有意な変化が報告されたのは雄における尿 pH の上

昇だけであった。膀胱過形成、腎臓への組織病理影響、triplate phosphate crystals が認められなかったことから、この 0.2 mg/kg/日を LOEL とした。
単独またはイバメクチンと組み合わせて投与したクロルスロンは、皮下注射部位に腫れが認められたことをのぞき、ウシに十分に耐容された。

ラットを用いた 3 世代試験（0、3、30、300 mg/kg、経口投与）において、300 mg/kg では、各世代の雌ラットの繁殖成績、出生仔の生存率および成長に有意な影響が認められた。低用量および中用量では、繁殖成績に影響はなかった。この試験での NOEL は 30 mg/kg/日であった。

マウスおよびウサギを用い、0、2、10、50 mg/kg/日の用量で実施された 2 つの催奇形性試験において、試験した最高用量の 50 mg/kg/日まで、クロルスロンの催奇形性は認められなかった。

マウスにおいて、経口投与では、50 mg/kg まで、母動物毒性の症状は報告されていない。ただし、最高用量の 50 mg/kg では胎仔の体重が有意に低下した。胎仔毒性の NOEL は 10 mg/kg/日であった。

ウサギにおいて、母動物毒性および胎仔毒性の症状（体重低下）は経口投与後、それぞれ 10 mg/kg/日および 50 mg/kg/日で現れた。母動物毒性および胎仔毒性の NOEL はそれぞれ 2 および 10 mg/kg/日であった。

クロルスロンの変異原性は 3 つの *in vitro* 試験および 2 つの *in vivo* 試験で調べられた。3 つの *in vitro* 試験、即ち、*Salmonella*-ミクロソーム試験、ヒト MRL-090 線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成、およびヒト MRL-090 線維芽細胞を用いたアルカリ溶出による DNA 一本鎖切断測定の結果は陰性であった。しかし、2 つの *in vivo* 試験、骨髄小核試験（マウス、最高 2000 mg/kg、経口投与）および染色体異常試験（経口投与、最高 500 mg/kg、マウス）、では陽性の結果が得られた。

マウスを用い 2 つの発がん性試験が実施された（44、120、306 mg/kg/日、2 年間）。動物の

生存率が低かった（20%）ため、これらの試験は不適切であった。ラットをクロルスロン（3.8、12.6、48.8 mg/kg/日、126 週間、生存率約 50%）に子宮内暴露する試験が実施された。不備が確認されたにもかかわらず、発がん性の証拠はなく、クロルスロンは発がん物質ではない、と結論された。

ラットを用いた 54 週間毒性試験での毒性学的 LOEL である 0.2 mg/kg/日に安全係数 200 を掛けて、ADI は 0.001 mg/kg、即ち 0.060 mg/ヒトと決定された。

10 mg/kg の ^{14}C-標識クロルスロンを雄仔ウシに単回第一胃内投与した後、代謝試験を実施した。動物は投与後 7、14、21 日目に屠殺した。腎臓および肝臓組織内の放射性残留物の約 80%が有機溶媒により抽出された。肝臓抽出物を酸で加水分解すると、2 つの主代謝物が得られ、質量分析および核磁気共鳴により、アセトアルデヒド誘導体（2.9%）および酪酸誘導体（6.2%）と確認された。この他数種の化合物が分離された。10 種は極性が弱く、3 種は極性がより強かった。総残留物の 5%以上を占めるものはなかった。腎臓で回収された主な成分は未変化親化合物であった。回収された他の残留物には、極性がより低いもの（少なくとも 5 種）および極性がより強いもの（少なくとも 3 種）が含まれた。これらのいずれも総放射能の 5%以上を占めるものはなかった。

この同じ試験において（10 mg/kg の ^{14}C-標識クロルスロンを単回第一胃内投与後）、さまざまな時点（7、14、21 日目）で総残留物に対するクロルスロンのパーセンテージを調べた。投与 7 日後には、これらパーセンテージ値は腎臓で 75%、肝臓で 55%、筋肉で 41%であった。脂肪では、^{14}C-クロルスロン濃度（11～20 „g クロルスロン相当/kg）が低すぎるため、パーセンテージを出すことができなかった。投与 14 および 21 日後には、腎臓で 67 および 74%、肝臓で 47 および 61%であったのに対し、筋肉中では濃度が低すぎて、パーセンテージを求めることができなかった。

190　クロルマジノン
EU
(A-EU-190) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Chlormadinone Summary report (2000)

酢酸クロルマジノン（6-クロロ-17-ヒドロキシプレグナ-4,6-ジエン-3,20-酢酸ジオン、CAS No. 302-22-7）は合成プロゲステロン類似体である。ウシでは発情同期化のため、12 mg/動物/日の用量で最高 20 日間経口投与される。酢酸クロルマジノンは同じ目的でヒツジおよびヤギに（経口用量 2.5 mg/動物/日）で、またウマには（1 日経口用量 12 mg/動物/日）で最高 20 日間経口投与される。

酢酸クロルマジノンの発情同期化に関する薬力学的作用は、ゴナドトロピン放出ホルモンが視床下部から放出されるのを阻害し、それにより、下垂体からのゴナドトロピン放出を遮断する。クロルマジノンはプロゲステロン誘導体であり、末梢性の典型的なプロゲストゲン作用を示す。しかし、プロゲステロン活性にはかなりの種差が観察され、イヌは特に感受性が高い。エストロゲンで前処理した仔ウサギの子宮内における子宮内膜増殖に基づき、経口ホルモン NOEL は 0.007 mg/kg/日とした。この用量を 5 日間投与した。その抗アンドロゲン、抗エストロゲンおよび糖質コルチコイド影響は比較的弱いと報告されている。ヒトにおける最低観察有効レベルは 50 μg/日であり、1 μg/kg/日では女性において子宮頸内膜粘液の変化が認められるとされる。さらに、試験は限られた数の被験者で実施され、各群の被験者数が異なり、対照群が設定されていなかった。したがって、ヒトでの薬理学的（ホルモン）NOEL を決定することはできなかった。

酢酸クロルマジノンは経口投与後のラットで容易に吸収され、血漿中濃度は 30～60 分以内にピークに達した。血漿中半減期はラットにおいて 16 時間、イヌにおいて 30 時間とされる。

クロルマジノンの代謝にはかなりの種差が認められる。ウサギでは 2 つの代謝経路があるようである：すなわち C6-原子における 2-ヒドロキシル化および脱塩素化、またある程度

までではあるが、ステロイド環系における二重結合の一方または両方の水素化である。C21-原子が酸化された少量の代謝物も検出された。酢酸クロルマジノンをラットおよびヒト肝臓ミクロソームとともにインキュベーションすると、主代謝物として3-ヒドロキシ物質が生成した。フェノバルビタールで前処理したラットおよびウサギ由来の肝臓ミクロソームとともに酢酸クロルマジノンをインキュベーションすると、主代謝物は2-ヒドロキシ誘導体であった。このように、代謝は肝臓モノオキシゲナーゼの誘導状態に依存するものと思われる。クロルマジノンそのものの肝臓酸化酵素の誘導能については情報がない。種によって、たとえばラットでは、代謝物の有意な腸肝循環が起こっているようであるが、ヒヒなど他の種では起こらない。

ウシに酢酸クロルマジノンを経口投与すると、急速かつ完全に吸収され、血漿中濃度は約5時間後にピークに達する（106.62 ng/mL）。最初の肝臓通過の間に集中的に代謝され、代謝物の多くは体循環せず、胆汁中に排泄される。血漿では2種類の代謝物が、親化合物の酢酸クロルマジノンに比べると低濃度で見られる（血漿中酢酸クロルマジノン濃度の1および15%）。酢酸クロルマジノンは排出半減期約14時間で体循環から排出される。主な排泄経路は糞であり、投与量の約60%が投与後36時間の回収期間内に回収された。8%が親化合物であり、残りが代謝物である。投与後36時間の回収期間内に尿中で検出されたのは投与量の0.1%未満であった。

酢酸クロルマジノンの急性毒性は弱い。ラットおよびマウスにおいて、経口 LD_{50} は6400 mg/kgである。

雄ラットに50 mg/kg/日の酢酸クロルマジノンを21日間経口投与した試験では、副腎皮質、前立腺、下垂体でコルチコトロピン生成細胞の萎縮が認められた。10～1000 mg/kg/日の用量を30日間経口投与した雌ラットでは、最低用量群において子宮重量の有意な減少が見られた。

0.5 mg/kg/日を2～6ヶ月間投与した雌モルモットでは腎臓障害が発生した。

雄および雌のビーグル犬に0、0.6および0.06 mg/kg/日の酢酸クロルマジノンを投与した。

0.6 mg/kg/日の酢酸クロルマジノンを最高7ヶ月間投与したイヌでは雌雄とも、煩渇、高血糖症、腎糸球体症および子宮留膿腫など、重度の毒性影響を発症した。0.06 mg/kg/日を5ヶ月間投与しても何ら毒性症状は誘発されなかった。雌ビーグル犬に0.25 mg/kg/日を4年間投与した試験では、嚢胞性子宮内膜過形成、子宮留膿腫、膀胱過形成、副腎皮質萎縮および糖尿病の症状が明らかになった。雌雄の生殖器官へのホルモン影響を除くと、主な毒性影響は真性糖尿病の発症によるものかもしれない。5ヶ月間イヌ試験での毒性学的NOELは0.06 mg/kg/日と決定された。

発表されている試験において、12 mgの酢酸クロルマジノンを20日間投与した未経産雌牛で有害影響は記録されなかった。

1、3、10、50 mg/kg/日の酢酸クロルマジノンを妊娠8～15日目あるいは14～17日目のマウスに強制経口投与すると、仔に奇形が生じ、口蓋裂が最も頻繁であった。最高用量（妊娠8～15日目に10～50 mg/kg/日）では33/1%が胎仔死亡と、68.9%が吸収と関連した。

マウスに1または10 mg/kg/日を経口投与したもう1つの試験では、高用量においてのみ奇形率が有意に上昇した。

ラットに最高300 mg/kg/日を妊娠7～18日目の間経口投与した試験では、催奇形性は誘発されなかった。

1または3 mg/kg/日を妊娠8～20日目に投与したウサギでは、生殖に何ら影響しなかったのに対し、10 mg/kg/日では仔の60%に奇形が生じ、胚の45%が死亡した。

酢酸クロルマジノンの催奇形性は用量および動物種によって異なる。催奇形性の経口閾値用量はマウスで約10 mg/kg/日、ウサギで3～8 mg/kg/日であるのに対し、ラットは300 mg/kg/日まで催奇形性影響を示さなかった。

酢酸クロルマジノンの生殖に対する影響は明らかに用量依存性である。未経産雌牛に高用量を経口投与すると（治療量の8倍まで）、最高3ヶ月間、可逆的生殖不能を誘発する。高

用量の1日量をブタ成獣（60 mg/動物を14～18日間）およびイヌ（1 mg/動物を21日間）に経口投与すると、雌雄とも性欲が可逆的に低下した。

マウスに7～14 mg/動物/日の酢酸クロルマジノンを交配前の10日間投与した3世代試験では、発情同期化と同腹仔の体重および数との間に負の相関が明らかになった。

酢酸クロルマジノンの遺伝子毒性についてはいくつかの分析方法で試験されている。代謝活性化の存在下および非存在下で5菌株の細菌を用いた*Salmonella*ミクロソーム試験では、変異原性の形跡は認められなかった。ヒトおよびラット肝細胞における*in vitro*不定期DNA合成分析でも、ヒトリンパ球における*in vivo*細胞発生試験でも、結果は陰性であった。しかし、ヒトおよびラット肝臓における*in vitro*試験では、酢酸クロルマジノンがDNA付加体を生成する可能性が示された。ラット肝臓における*in vivo*小核試験では、酢酸クロルマジノンの単回投与で肝細胞に小核が生じた。CVMPは、他のプロゲスタゲンと同様、酢酸クロルマジノン全体を非遺伝毒性と見なすことができる、と結論した。

酢酸クロルマジノンの発がん性についてはいくつかの実験があり、これらは1979年に国際癌研究機関（IARC）により評価された。3つのマウス試験、1つのラット試験および2つのイヌ試験において、経口投与の影響が試験された。

MTV^--マウス（乳腺腫瘍ウィルス未発現）にヒト避妊用量の2～5倍（0.02～0.05 mg/kg；0.01 mg/kg/日に相当すると仮定したヒト用量）、ヒト用量の50～150倍（0.5～1.5 mg/kg）あるいはヒト用量の200～400倍（2～4 mg/kg）の酢酸クロルマジノンを80週間混餌投与した。腫瘍の発生率上昇は認められなかった。同じ用量をメストラノール（合成エストロゲン）と25:1の比で混餌投与すると、下垂体腫瘍の発生率が5～10倍に上昇したが、他の組織の腫瘍については発生率の上昇は認められなかった。

MTV^+-マウス（乳腺腫瘍ウイルス発現）に推定レベル0.06～0.08 mg/kg/日または0.6～0.8 mg/kg/日の酢酸クロルマジノンが混餌投与された。低い方の用量では、雌または去勢雄で乳腺腫瘍の発生率（既に高かった）上昇と関連しなかったが、去勢後副腎腺腫の発生が抑制された。高い方の用量では雌における乳腺腫瘍発生までの潜伏期間がわずかに延長した

が、去勢雄ではこの影響はなかった。

マウスに酢酸クロルマジノン（97.5%）とエチニルエストラジオール（2.5%）とを合わせた調剤を推定用量20～30 μg/動物で混餌投与した。雌では、乳腺腫瘍の発生率も潜伏期間にも変化はなかったのに対し、雄では去勢の有無にかかわらず腫瘍発生率が有意に上昇し、潜伏期間が有意に短縮した。

ラットに推定用量0.02～0.05 mg/kg/日、0.5～1.5 mg/kg/日あるいは2～4 mg/kg/日を104週間混餌投与した。腫瘍発生率に差は認められなかった。

雌のビーグル犬に酢酸クロルマジノン250 μg/kg/日を26～52週齢まで混餌投与した。104週間後、20匹のうち6匹が乳腺組織に小さな結節（1 cm未満）を示し、投与しない対照動物4匹にも同様の、但し一時的な結節が認められた。後者を組織学的に検査すると、乳腺組織の異常増殖が明らかになった。さらに別の1匹はやや大きな結節を有し、剖検すると、結合組織と筋上皮組織の増殖を伴ういくつかの上皮要素からなる良性の腫瘍であることが確認された。

酢酸クロルマジノンを4年間投与した（用量は明記されていない）14匹のイヌに現れた22の乳腺結節の試験では、12は結節性過形成、4は良性の混合腫瘍、1は腺がんと分類された。7年後には、乳腺における総腫瘍性病変数が5から14に増加した（良性の混合腫瘍が4から9；管内乳頭腫が0から3；腺がんが1から2に増加）。対照動物では、良性の混合腫瘍1例が観察された。

IARCは1974年および1979年に同物質を評価し、酢酸クロルマジノンがイヌにおいて発がん性である証拠をあまり見いだせなかった。高用量の酢酸クロルマジノンが腫瘍を誘発する場合があるが、低濃度での影響は不明である。

1997年から1999年の間に、ステロイドホルモンの遺伝毒性や発がん性に関する新しいデータが得られるようになったが、これらに酢酸クロルマジノンに関するデータは含まれていなかった。これらのデータはまた、食品添加物に関するFAO/WHO合同委員会（JECFA）

によって 1999 年に、欧州委員会の Scientific Committee on Veterinary Measures Relating to Public Health (SCVPH) により 1999 年に、IARC により 1999 にレビューされた。これらデータは主に 17β-エストラジオールに関するものであったが、CVMP はこれらの審査後、ステロイドホルモンは *in vivo* において遺伝毒性を全く示さず、発がん作用が認められるのは、生理学的（ホルモン）反応を引き起こすのに必要なレベルよりも遙かに高いレベルに長期間暴露した場合のみである、と結論した。

酢酸クロルマジノンの免疫毒性については情報がない。

1970 年まで、酢酸クロルマジノンは女性のさまざまな生殖障害、たとえば、月経困難および子宮内膜症、の治療に使用された。1 日用量は最高 10 mg が推奨された。また、単独で経口避妊薬に、あるいは（エストロゲンと組み合わせて）逐次服用避妊薬に推奨用量 0.5 mg/日で組み込まれた。2 mg/日を 19 日間投与後に、卵管の閉塞が報告されている。

酢酸クロルマジノンは 1970 年代初期にヒト用医薬品としては使用されなくなった。酢酸クロルマジノンを投与したビーグル犬では他の合成プロゲスタゲンを投与したイヌよりも乳腺腫瘍の発生率が高いという証拠が得られて以来、同物質は使用されなくなった。しかし、パラグラフ 8～10 で導いた結論によると、これらの腫瘍形成作用は標的組織におけるホルモン受容体との gestagenic 相互作用によるものと考えられる。

ウサギ試験で得られた 0.007 mg/kg/日（7 μg/kg/日）という経口 NOEL に安全係数 100 を掛けることにより、薬理学的 ADI は 0.07 μg/kg、即ち 4.2 μg/人、と決定された。

200　酸化アルベンダゾール
EU
(A-EU-200) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Albendazole oxide Summary report (2) (1999)

酸化アルベンダゾールの経口バイオアベイラビリティー(%)に関するデータはなかった。齧歯類、ニワトリ、ウシ、ヒツジにおける薬物動態および代謝試験は、酸化アルベンダゾールが緩慢にアルベンダゾールスルホンに代謝され、その後アルベンダゾール-2-アミノスルホンへと代謝されることを示した。酸化アルベンダゾールの投与後に見いだされる多様な代謝物は、アルベンダゾールを投与後に検出されるものと同様であった。タンパク結合も一部には生じていると思われる。

酸化アルベンダゾールをラットあるいは食用家畜（ウシ、ヤギおよびキジ）に経口投与した際の急性毒性は弱かった。

酸化アルベンダゾールをラットに13週間反復経口投与した毒性試験の結果は、低用量でいくつかの血液学的パラメータに軽度の変化が認められたが、投与とは関連のない偶発的結果であると解釈された。肝臓毒性、精巣萎縮および免疫系の活性化は、酸化アルベンダゾール投与によるものと解釈された。34 mg/kg/日以上では、肝臓毒性および精巣萎縮が見られたが、12.9 mg/kg/日以下では見られなかった。ネトビミンおよびアルベンダゾールはいずれも同様の肝臓毒性および精巣毒性を引き起こした。免疫系への影響は、脾臓重量の増加と共に脾臓随外造血、脾臓網状細胞過形成およびリンパ節過形成を特徴とし、10.9 mg/kg/日以上では雄における脾臓重量増加が明白で、3.3 mg/kg/日以下では影響が見られなかった。この免疫系活性化が健康への有害影響を意味するものか否か明らかではないが、そのように仮定するのが賢明であろう。したがって、NOELは3.3 mg/kg/日とされている。酸化アルベンダゾールの反復投与毒性試験は、ラット以外の種では実施されていない。

ラットにおける催奇形性試験の結果によると、高用量の酸化アルベンダゾールは胚毒性を有し、低用量(7 mg/kg/日)では胎仔に発生障害を引き起こした(6 mg/kg/日では影響なし)。

試験報告書からは、この発生影響を催奇形性と見るべきか、単なる胎仔毒性と見るべきか明白ではないが、ネドビミンおよびアルベダゾールはいずれも明らかに催奇形性を示すことから、発生影響は催奇形性と仮定するのが妥当であろう。酸化アルベンダゾールは、ラット以外の種での試験は実施されていない。

受胎能力または周産期／出生後毒性に関する試験はなかった。ネトビミンもアルベンダゾールも生殖に有害影響をもたらすとされる（NOEL はそれぞれ 15 および 5.8 mg/kg/日）。

酸化アルベンダゾールは *in vivo* マウス骨髄小核試験で陽性の結果をもたらした。酵母試験では酸化アルベンダゾールが aneugenic potential を有することが示され、これは酸化アルベンダゾールがツブリンと結合できることを証明した *in vitro* 試験によって確認された。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 分裂中期分析では染色体異常誘発性の証拠は見られなかったが、使用した酸化アルベンダゾール濃度がさほど高濃度ではないので、明白な陰性結果としてのこの試験結果は信頼できない。しかし、構成がしっかりしたチャイニーズハムスター卵巣細胞による *in vitro* 分裂中期分析においてアルベンダゾールは陰性であったので、酸化アルベンダゾールも染色体異常誘発性を有さないと仮定することは妥当である。酸化アルベンダゾールの変異原性試験の結果とネトビミンおよびアルベンダゾールでの結果は、これら物質がいずれも体細胞において *in vivo* aneugens であることを示すものである。生殖細胞を用いた試験は実施されていないので、酸化アルベンダゾールが減数分裂期に異数性を誘発するか否か、ひいては遺伝性の突然変異を誘発するか否かは不明である。消費者に変異原性リスクをもたらさない酸化アルベンダゾール暴露レベルは確認されていない。

酸化アルベンダゾールについて、長期毒性／発がん性試験は実施されていない。但し、アルベンダゾールは発がん性バイオアッセイで適切に調べられており、ラットでもマウスでも腫瘍発生の形跡はない。

酸化アルベンダゾールはウサギの皮膚または眼に対し非刺激性であった。

モルモット maximization 試験での陽性の結果は、酸化アルベンダゾールが皮膚感作物質である可能性を示すものであった。

酸化アルベンダゾールは Rules Governing Medicinal Products in the European Community の Volume VI に挙げられたすべての試験で調べられているわけではないが、アルベンダゾールと酸化アルベンダゾールは代謝が極めて関連しているので、アルベンダゾールでの安全性に関する試験データを使用して酸化アルベンダゾールに関するデータを補完することは可能である、と考えられた。催奇形性、免疫修飾、肝臓毒性、精巣毒性など、さまざま影響を対象とする NOEL として 5 mg/kg/日が決定された。この NOEL に安全係数 1000 を掛け、酸化アルベンダゾールおよびアルベンダゾールの両方についての ADI、0.005 mg/kg (即ち 0.3 mg/ヒト)、を得た。アルベンダゾールによる催奇形性影響が重度であったことを補償するため、この大きな安全係数が必要であった。また、変異原性のリスクがない暴露レベルは特定されていないが、この大きな安全係数を使用したことでリスクを最小限にとどめていると思われる。

230　ジシクラニル
EU
(A-EU-230(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Dicyclanil Summary report (2) (2000)

ジシクラニルは双翅類種の脱皮および蛹化に干渉する長期持続的作用を有する。ただし、ジシクラニルの外部寄生虫に対する正確な作用機序は分かっていない。

ジシクラニルについては、さまざまな *in vitro* および *in vivo* 薬力学試験がラット、マウス、モルモットで実施された。*In vitro* において、濃度 3 mM 未満のジシクラニルは神経筋接合部に有意な影響を及ぼさなかった。0.1 mM 以上の濃度では、平滑筋に対する軽度の拮抗作用が報告された。ジシクラニルは、ラットを用いた循環器および呼吸器系への影響を調べる試験において、100 mg/kg で心拍数、一回換気量および毎分換気量に統計学的に有意な増加を引き起こした。さまざまな *in vivo* 試験が実施されているが、1 mg/kg のジシクラニルはマウスの行動に有意な影響を引き起こさなかった。

ラットに 0.5 または 20 mg/kg を 7 日間連続で反復経口投与後、^{14}C-標識ジシクラニルの吸収、分布、代謝および排泄プロファイルを調べた。性別および用量に関わりなく、投与量の少なくとも 80%が消化管から吸収された。投与量の約 93%が投与後の 7 日間で排泄された（80%が腎臓経由）。続く 48 時間に更に追加排泄されたのは 2～3%のみであった。生体内変換は、さまざまな位置でシクロプロピル環が酸化的に開裂することにより始まり、場合によっては更なる酸化も起こった。代謝物のほとんどは 2 以上の変換ステップの結果であった。ジシクラニルのシアノ基は代謝的に安定していた。尿中で記録された主代謝物は第二級プロピオン酸アミド - N-（4,6-ジアミノ-5-シアノ-ピリミジン-2-イル）-プロピオンアミドであり、投与量（低および高用量）の約 55～55%を占めていた。代謝物 2,4,6-トリアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリルが投与量の約 11%を占めていたのに対し、未変化のジシクラニルは投与量の 2%（低用量）および 7%（高用量）を占めていた。糞中代謝物は未変化ジシクラニルを含む 11 の画分として現れたが、総量の 3%以上を占める画分は 1 つもなかった。また、極性代謝物、2,4,6-トリアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリルは、肝臓

および腎臓中で記録された主代謝物であり、親化合物およびおそらくN-（4,6-ジアミノ-5-シアノ-ピリミジン-2-イル）-プロピオンアミドは、これよりも少なかった。筋肉および脂肪では非極性の代謝物が総残留物に占めるパーセンテージが高かった――特に脂肪において高かった――ことを除き、同様のパターンであった。

0.5または20 mg/kg/日の放射性標識ジシクラニルを連続7日間経口投与後、24時間および72時間目に組織中残留レベルを測定した。最終投与（0.5 mg/kg群）から24時間後、ジシクラニルの平均残留濃度は、肝臓（300 „g相当/kg）、血液（200 „g相当/kg）、腎臓（40 „g相当/kg）およびカーカス（20 „g/kg）を除き、4 „gジシクラニル相当/kgであった。血液中の残留放射能は赤血球と会合していた。高用量（20 mg/kg）では、組織中残留率もその分高い（10～60倍）が、分布パターンは同様であった。低用量の場合と同様、残留レベルが最も高かったのは肝臓（約5000 „gジシクラニル相当/kg）であった。最終投与から72時間後の残留物は、全血においてこの間残留レベルがほぼ一定であったことを除き、最初の測定時点の約30～80%の数値まで減少した。

ヒツジにおいて、噴射法および注入法（pour-on formulation）の両方を用い、放射性標識薬物動態試験が実施された。ジシクラニルは、35 mg/kgの用量でOxford Downヒツジに単回局所適用（噴射法）された。投与総量の約37～59%がヒツジにとどまり、残りは“流出液”として回収された。経皮吸収は残った放射能の約2%であった。全血中レベルは投与から4～6時間後に最高に達した。適用部位からの吸収が持続している形跡はなかった。投与後7日目までに、残留量の0.83%および1.05%が尿および糞中にそれぞれ排泄された。胆汁でも放射能が検出された。尿中の代謝物パターンは5分画から成り、各々は残留量の0.2%未満であった。親化合物および2,4,6-トリアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリルもこれら5分画に含まれた。糞中代謝物パターンは主に未変化ジシクラニルであった。放射能の多くは羊毛に結びついており、時間と共に大きく減少することはなかった。

その後の放射性標識試験において、^{14}C-ジシクラニルが約35 mg/kgの用量でGreyfaceヒツジに局所注入された。血液中濃度が最高に達したのは投与から12～48時間後であった。投与量の約4%が7日間で吸収された。低レベルにおいて経皮吸収が持続している形跡があったが、これは前の噴射試験では認められなかった点である。吸収された放射能は体内に

広く分布した。かなりの個体変動が見られたが、全体的には、組織からの残留物消失は緩慢であった。放射能は尿および糞の両方に排泄された。代謝物および代謝経路は以前の噴射試験の結果と同様であったが、各代謝物の総放射能に対する比率は2つの試験で幾分相違があった。

ジシクラニルは一連の急性毒性試験で調べられた。ラットにおける急性経口 LD_{50} は 520 mg/kg であった。急性経皮 LD_{50} はラットにおいて 2000 mg/kg を上回った。ラットで実施された急性吸入毒性試験でも、急性 LC_{50} は 3,184 mg/m^3 空気となった。毒性影響は呼吸困難および自発運動量の低下であった。

ラットおよびイヌで反復投与毒性試験が実施された。10 匹/性/群のラットに、雄において 0、0.31、1.6、8.05 および 32.7 mg/kg、雌において 0、0.31、1.65、8.38 および 34.1 mg/kg に相当する 0、5、25、125、500 mg/kg 飼料/日のジシクラニルを 90 日間混餌投与した。125 および 500 mg/kg 飼料/日において、体重、摂餌量、血液生化学パラメータ（血漿グルコースの低下）ならびに臓器重量の有意な変動が報告された。25 mg/kg 飼料/日群では、精巣上体の対体重比が統計学的に有意に上昇した。ただし精巣上体の絶対重量は生理学的に正常な範囲内で、この組織の病理組織学的検査に異常な所見はなかった。したがって、25 mg/kg 飼料/日という用量（1.6 mg/kg/日に相当）はこの試験の NOEL と考えることができる。

3ヶ月混餌投与毒性試験をビーグル犬で実施した。8 匹/群のビーグル犬に 0、20、100、500、1500 mg/kg 飼料/日——雄で 0、0.61、2.67、13.9、41.5 mg/kg/日、雌で 0、0.71、3.45、17、41.8 mg/kg/日に相当——のジシクラニルを混餌投与した。雌では上位 3 用量群で肝臓の相対および絶対重量が有意に上昇し、全用量で肝臓に鏡検変化が報告された。さらに、100、500 および 1500 mg/kg 飼料/日では、雄生殖腺への影響が報告された。この試験の NOEL は設定できなかった。

ラットにおいてジシクラニルの 28 日間反復投与経皮毒性試験が実施された。ジシクラニルは、0、5、30、300、1000 mg/kg/日の用量でガーゼパッチに付け、適用した。300 mg/kg 相当以上の用量では、雄の体重増加量および摂餌量が減少した。最高 300 mg/kg の雌で、肝臓の平均絶対および相対重量がわずかに増加し、高用量群雌雄では、肝細胞の肥大が記録

された。30 mg/kg 以上では、雌で脳重量の有意な増加が記録された。この試験の NOEL は 5 mg/kg であった。

ビーグル犬では 12 ヶ月混餌毒性試験も実施された。0、5、25、125、750 mg/kg 飼料/日（平均摂取量は雄で 0、0.16、0.71、4.38、22.5 mg/kg に相当、雌で 0、0.15、0.77、5.06、22.7 mg/kg に相当）のジシクラニルが 4～6 匹/群に混餌投与された。750 mg/kg 飼料/日において、肝臓の絶対および相対重量が増加した。150 および 750 mg/kg 飼料/日において、血液生化学検査および血液学的検査パラメータに可逆的な変化（雄で血漿コレステロール値の上昇、雌で血小板数の減少、血漿カルシウムの軽微な上昇）が認められた。この試験では NOEL は 25 mg/kg 飼料/日（平均 1 日摂取量は雄で 0.71 mg/kg/日、雌で 0.77 mg/kg/日に相当）と設定された。

ジシクラニルを滴下調剤として 1 週間おきに 3 回局所適用することにより、標的種での許容試験を実施した。ジシクラニルは推奨用量 42 mg/kg の 1、3、10 倍量を、動物は 1 群 8 匹を用いた。推奨用量の 10 倍を投与すると、肝臓および脾臓重量が有意に増加した。全体的には、推奨用量の 3 倍までは十分に耐容され、全身毒性の有意な症状は何もなかった。

ラットを用いてジシクラニルの 2 世代繁殖試験を実施した。60 匹（雌雄各 30 匹）/群のラットを設定濃度 0、5、30、200、500 mg/kg 飼料/日のジシクラニルに暴露した。投与は交配の 10 週間前から開始し、哺育期間の終了時まで継続した。200 mg/kg 飼料/日相当以上の用量で摂餌量および体重増加量が低下した。

しかし、F_0 および F_1 親世代の第一回、第二回いずれの交配でも、雄および雌の交配および受胎率、母動物の妊娠および出産率ならびに妊娠期間に投与の影響はなかった。F_1 および F_2 仔において、性比、身体標認点の発達、一般状態または剖検時の肉眼的所見に投与の有害影響は認められなかった。F_0 および F_1 世代とも、500 mg/kg 飼料/日の用量において、出生時の仔の平均体重が低下し、哺育期間中の仔の体重増加が遅延した。このため、この投与量では離乳時の仔の体重が低値であった。F_{1b} 世代の 30 mg/kg 飼料/日ならびに F_{1a} 世代の 500 mg/kg 飼料/日用量において、0～4 日目における仔の死亡率が上昇した。F_{1b} 世代における同腹仔死亡に用量依存性は認められず、主に 2 つの同腹仔で全仔が死亡したことによるものであった。F_{1a} 世代高用量群での仔死亡もまた 2 つの特定同腹仔に限定されていた。

ジシクラニルについて、この他の生殖毒性の証拠はなかった。全体として、この試験のNOELは30 mg/kg飼料/日（約1.5～6.0 mg/kg/日に相当）と決定することができる。

ラットおよびウサギを用いて実施した試験から、ジシクラニルの催奇形性データが入手できた。経口投与催奇形性試験では、ジシクラニルを1日用量0、1、5、25、75 mg/kgで妊娠6～15日のラットに強制経口投与した。75 mg/kg群において、体重、体重増加量および摂餌量が減少した。これらパラメータは25 mg/kg用量でも、より小さなしかし統計学的に有意ではない低下を示した。75 mg/kgでは、胎仔の体重が有意に低下した。高用量群の母動物の仔では、骨格発達に軽度の遅延が観察された。5 mg/kgを投与した母動物の胎仔では、骨格異常の発生率が有意に高かった。催奇形性影響の証拠はなかった。NOELは母動物について25 mg/kg、胎仔について1 mg/kgであった。

ウサギでの試験では、受精した雌ウサギ19匹から成る5群に0、1、3、10、30 mg/kg/日を妊娠7～19日目まで強制経口投与した。10 mg/kg以上の用量では、母動物毒性が明白であり、主に体重増加量の低下として現れた。30 mg/kgでは胎仔の体重が有意に低下した。軽度の骨化遅延を示す骨格変異が、この高用量（30 mg/kg）を投与した母動物からの仔で観察された。NOELは母動物について3 mg/kg、胎仔について10 mg/kgであった。催奇形性の形跡はなかった。

ジシクラニルは4つの*in vitro*試験（*Salmonella*-ミクロソーム試験、ラット肝細胞における*in vitro* DNA修復、V79チャイニーズハムスター細胞における遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞における*in vitro*細胞遺伝学的試験）および1つの*in vivo*試験（マウスにおける小核試験）で変異原作用を示さなかった。変異原性の証拠はなかった。

ラットにおける24ヶ月試験およびマウスにおける18ヶ月試験から、ジシクラニルの発がん性データが得られた。

24ヶ月長期毒性／発がん性試験では、0、5、25、125、500 mg/kg飼料/日という用量が使用され、平均摂取量は雄で0、0.19、0.97、4.83、21.8 mg/kg/日に、雌で0、0.23、1.18、6.01、26 mg/kg/日に相当した。500 mg/kg飼料/日で体重増加量および摂餌量が有意に減少した。125および500 mg/kg飼料/日を投与した雄で、相対肝重量の上昇および無機リン濃度の上

昇が記録された。500 mg/kg 飼料/日において、雌の肝臓嚢胞および雄の膵臓腫瘤の発生率に上昇が記録された。肝臓嚢胞を鏡検すると胆汁性のものであることがわかったが、膵臓の結節は過形成と分類された。25 mg/kg 飼料/日の雄およびこれより高用量の雌雄において、嗅上皮の色素沈着の発生率が高かった。色素沈着は嗅上皮の支持細胞あるいはボーマン腺に集中しているようであった。上皮層の神経細胞、脳の嗅覚神経束または嗅覚球に色素沈着が増加している形跡はなかった。嗅上皮における色素沈着の増加は毒性学的有意なものとは考えられなかった。発がん影響の形跡はなかった。この試験の NOEL は 25 mg/kg 飼料/日（雄で 1.0 mg/kg/日、雌で 1.2 mg/kg/日に相当）と設定することができる。

マウス 18 ヶ月間発がん性試験では、120 匹/群のマウスに、平均摂取量は雄で 0、1.11、11.3、57.7、210 mg/kg/日、雌で 0、1.08、11.5、63.2、199 mg/kg/日に相当する 0、10、100、500、1500 mg/kg 飼料/日を投与した。高用量群は死亡率が予想よりも高かったため、早期に屠殺した。他の用量では、生存率および一般状態に有害影響はなかった。最大耐容量は雄で 1500 mg/kg 飼料/日を超え、雌で 500 および 1500 mg/kg 飼料/日であった。良性肝腫が 500 mg/kg 飼料/日の雌で観察され、良性肝腫および肝細胞がんの両方が 1500 mg/kg 飼料/日の雌で記録された。100 mg/kg 飼料/日以上の雄では、肝臓病理の他の徴候が明白であった。500 mg/kg 飼料/日以上の雄では、肝細胞の肥大が見られた。100 および 500 mg/kg 飼料/日の雌雄両方で、嗅上皮への色素沈着の発生率が高かった。投与群雌（500 mg/kg 飼料/日以上）では肝臓に腫瘍形成影響が見られた。こうした影響を引き起こすために必要な投与量は雌での最大耐容量を超えていたが、こうした所見の正確な機序は明白ではない。これより高レベルで肝臓に影響が見られたことから、NOEL は 10 mg/kg 飼料/日（1.1 mg/kg/日に相当）と決定する。

イヌを用いた 90 日間反復投与経口毒性試験において、リンパ組織の萎縮の形跡が見られた（13.9 mg/kg 飼料/日以上）。ジシクラニルは眼および皮膚に対し非刺激性とみなすことができる。静脈内暴露後上皮惹起すると、ジシクラニルのモルモットにおける感作性は弱いことが示された（最適化試験）。

ジシクラニルの残留物の微生物学的特性については、情報がない。

ジシクラニルはヒト医薬品には使用されておらず、ヒトでの観察データ情報はない。

イヌにおける 12 ヶ月混餌毒性試験で観察された 0.7 mg/kg/日という NOEL に安全係数 100 を掛け、ADI は 0.42 mg/ヒトに相当する 0.007 mg/kg と決定される。

311　セファレキシン
EU
(A-EU-311) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Cefalexin Summary report (1999)

セファレキシンの薬物動態については数種の実験動物でのデータがある。

マウスでは、16 mg/kg の放射性標識を経口投与から 30 分後、6 „g 相当/ml が測定され、放射能の約 90%が 24 時間以内に尿中に排泄された。

ラットでは、16 mg/kg の放射性標識を経口投与後 24 時間以内に、放射能の 84%が尿中で、15%が糞中で回収された。T_{max} は 1 時間、C_{max} はそれぞれ 3.8 „g/ml および $t_{1/2}$ は 1.5 時間であった。ラット成獣における経口バイオアベイラビリティーは、90%であった。

イヌにおいて、10 mg/kg を経口投与してから 2 時間後の血液中では 17 „g 相当セファレキシン/ml が測定され、投与量の 50%以上が 6 時間以内に尿中抗生物質活性として回収された。経口投与したネコ (13～15 mg/kg) において、血清 t_{max} は約 1.5～2.5 時間、C_{max} は 13 „g/ml、$t_{1/2}$ は 1.5 時間であった。

セファレキシンをマウス、ラットおよびイヌに経口投与後、放射能または抗生物質活性が最も高かったのは肝臓および腎臓であった。セファレキシンは、ラットおよびイヌの乳汁中に排泄された。

数種の動物で急性毒性データが得られている。経口 LD_{50} 値はマウスで 1600 mg/kg から 6200 mg/kg 以上、ラットで 3000 mg/kg から 12 000 mg/kg 以上であった。モルモットおよびウサギでは、1000 mg/kg を単回経口投与して試験した雄 2 匹中 1 匹、雌 2 匹中 0 匹が死亡した。ネコおよびイヌでは、経口投与量最高 500～1000 mg/kg まで、死亡は観察されなかったが、嘔吐のためこれ以上の用量を試験することはできなかった。サルでは、450 mg/kg 以上および 1000 mg/kg 以上という経口 LD_{50} 値が報告されている。マウスおよびラットにおける

非経口(腹腔内、静脈内、皮下)LD_{50}値は400～1370 mg/kgおよび3700以上から12000 mg/kg以上であった。ラットおよびウサギでの腹腔内LD_{50}値はそれぞれ3700 mg/kg以上および4000 mg/kg以上であった。マウスはラットよりも感受性が高かった。マウスで観察された主な影響は多尿、脱水、眼瞼下垂、自発運動の抑制、食欲不振であった。多尿はラットでも観察されたが、マウスよりも高用量においてであった。

ラットおよびイヌにおける3ヶ月経口(強制)反復投与試験が実施されており、用量は0、160、400、1000 mgセファレキシン(一水和物として)/kg/日であった。

ラットにおいて、高用量(死亡、腎臓毒性、摂水量、副腎影響、血液学的検査、血液生化学検査)および中用量(副腎影響、血液学的検査、血液生化学検査)で毒性影響が見られた。血液生化学パラメータへの影響は腎臓および/または副腎毒性および/または摂水量への影響と関係しているかもしれない。低用量で認められた影響は軽微であった(流涎、雌でのヘモグロビン値、雌でのカリウム、雄での血漿タンパク)。このレベルはNOELに近いと考えることができる。ただし、ラット試験から明確なNOELを導くことはできなかった。

イヌの場合、中および高用量で血液生化学パラメータにわずかな影響が見られ、全用量で流涎および嘔吐が観察された。流涎や嘔吐はセファレキシンのまずさへの反応であることを考慮し、この試験でのNOELは160 mg/kg/日であった。

以前の経口反復投与試験からの要約データを編集したものも利用できた。

ラットに0、1000、2000、4000 mg/kg/日のセファレキシンを35日および6ヶ月間強制経口投与した試験において、投与に起因する副腎および腎臓毒性が中および高用量で認められた。全用量で摂水量の増加、血液および尿パラメータの変化および盲腸体積の増加が認められた。

ラットおよびイヌに0、200、400、600、800 mg/kg/日のセファレキシンを3ヶ月間経口投与(強制およびカプセル)した2つの試験によると、いずれの種でも400 mg/kg/日以上で

腎臓毒性が明らかであった。詳細な結果はないので、これらの試験でのNOELを決定することはできなかった。

ラットに0、150～250、300～500、600～1000 mg/kg/日のセファレキシンを投与した380日間混餌投与試験の要約、イヌに100、200、400 mg/kg/日を1年間経口投与（カプセル）した試験、および、アカゲザルに200、400 mg/kg/日のセファレキシンを1ヶ月間強制経口投与した試験の結果から、セファレキシンは、ラットを使った試験の全用量で血液学的影響を引き起こし、イヌを使った試験の中および高用量ならびにサルを使った試験の高用量で流涎、サルを使った試験の両用量で下痢を引き起こす、と結論することができた。報告が詳細でないため、NOELを決定することはできなかった。

ラット、イヌおよびサルのデータ全体から、反復投与毒性の全体NOELは160 mg/kgを下回ると推定される。

ウシ、ヒツジおよびブタを用いた筋肉内許容試験ならびにウシにおける乳腺内許容試験が実施されている。主な関連所見は、セファレキシンが局所刺激を引き起こし、ヒツジおよびウシにおいて油性のセファレキシンナトリウム製剤の可視的量が投与後少なくとも1～2週間、注入部位に止まることがある、ということであった。

ラットに0、250、500、1000 mg/kg/日のセファレキシン（一水和物として）を経口投与（強制）した2世代試験において、全用量で親への影響（流涎、摂餌量および体重への影響）が見られた。1000 mg/kg/日のセファレキシンは受胎能力に有害影響をもたらした（妊娠期間の延長、受胎率の低下、生仔出生率の低下）。受胎率への影響はF1世代でも中用量（有意、受胎率は75%）および高用量（有意でないが、受胎率は76%、陰性対照群での受胎率は95.8%）の雌で認められた。このため、中用量がNOELか否かは明白ではなかった。この試験における生殖毒性についてのNOELは250 mg/kg/日と確認された。

ラットおよびマウスにおける2つの経口（強制）催奇形性試験があり、ラットには0、300、600、1200 mg/kg/日のセファレキシン（一水和物として）が、マウスには0、100、200、400 mg/kg/日が投与された。

ラット試験では、全用量で母動物への影響（摂餌量の減少、軟便）が認められたが、胎仔毒性および催奇形性の証拠は1200 mg/kg/日まで認められなかった。
マウス試験において、母動物毒性（摂餌量および体重の減少）および胎仔毒性（体重低下）のNOELは200 mg/kg/日であった。催奇形性の証拠は400 mg/kg/日まで認められなかった。

催奇形性試験をまとめたものの中に、0、100、200、400、600、800 mg/kg/日のセファレキシンを経口投与したウサギ催奇形性試験の要約があった。これによると、400～800 mg/kg/日で母動物の死亡が見られ、600～800 mg/kg/日で流産が起こった。400 mg/kg/日以上では胎仔毒性（胎仔成熟の遅延）が認められた。この報告からは、母動物摂餌量および体重への影響が低用量でも起こったのかどうかは明確ではない。

マウスに0、200、400、800および1600 mg/kg/日のセファレキシンを経口投与した過去の催奇形性試験（影響：800および1600 mg/kg/日で母動物および胎仔毒性、催奇形性は観察されなかった）、0、100、および800 mg/kg/日を投与した試験（影響：高用量レベルで同腹仔数の減少、両用量で母動物および出生後仔毒性、即ち、体重および臓器重量に用量依存性の影響）、また、250および500 mg/kg/日での試験（影響は報告されていない）の結果は、マウスにおいてセファレキシンは催奇形性影響を示さないという完全試験 (complete study) からの結論を裏付けたが、100 mg/kg以上のセファレキシンはマウスで母動物毒性、胎仔毒性および出生後仔毒性を誘発し得る、ということをも示した。

ラットに0、500、4000 mg/kg/日のセファレキシンを経口投与した過去の催奇形性試験（影響：両投与量で母動物および胎仔毒性、体重および臓器重量への影響、催奇形性影響は認められなかった）、ならびに250または500 mg/kg/日を投与した試験（影響は報告されていない）をまとめると、セファレキシンはラットにおいて催奇形性影響を示さないが、500 mg/kg/日以上の用量では母動物毒性および胎仔毒性を誘発するかもしれない、という以前の結論を裏付けた。

全体的に見て、セファレキシンは、ラットでは少なくとも400 mg/kg/日まで、マウスでは1200 mg/kg/日まで催奇形性ではないが、試験したすべての用量——マウスの場合、最低用量は100 mg/kg/日——で母動物および胎仔毒性を誘発する可能性がある、と結論された。

代謝活性化の存在下および非存在下で原核生物を用いた2つの復帰突然変異試験があるが、変異原性の証拠は得られなかった。それらの1つは *Salmonella* の5菌株および最高40 „gプレートの濃度で、もう1つは *Salmonella* の4菌株および *Escherichia coli* の2菌株に最高1および2 „g/ml濃度であった。セファレキシンは代謝活性化系を用いた／用いない2つの哺乳動物点突然変異試験——1つはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞におけるHPRT遺伝子座で最高5000 „g/mlまで、もう1つはマウスリンフォーマのTK遺伝子座試験で最高3700 „g/mlまで——において突然変異の出現頻度を上昇させなかった。2つの *in vitro* 細胞遺伝学試験において代謝活性化系の不存在下で染色体異常誘発性の証拠が認められたが、存在下では証拠はなかった。その1つはチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（濃度、2000および2500 „g/mlまで）において、もう1つは培養ヒト抹消血液リンパ球（濃度618.3～3474 „g/ml）においてであった。しかし、CD-1マウスに最高1250 mg/kgを単回経口投与した小核試験において、*in vivo* 変異原性の証拠は認められなかった。したがって、セファレキシン残留物の変異原性が毒性学的に問題になることはない、と結論された。

発がん性試験は実施されていない。セファレキシンは変異原性ではないと考えられていること、反復投与毒性試験において前発がん性変化の証拠は認められないこと、セファレキシン分子は発がん性を警戒すべき構造を有していないことから、発がん性試験が必要とは考えられなかった。

免疫毒性試験は提供されなかった。反復投与毒性試験において、免疫学的影響の証拠は見られなかった。一般的に言って、セファロスポリンによるアナフィラキシー反応は稀であり、ペニシリンとの交差過敏症が起こるのは患者の5%未満である。

2つの試験において、ヒトの腸内フローラを代表すると考えられる以下の10属の細菌について *in vitro* MIC_{50} データが測定された：*Peptostreptococcus* spp, *Clostridium* spp, *Bifidobacterium* spp, *Eubacterium* spp, *Bacteroides* spp, *Fusobacterium* spp, *Clostridium* spp, *Enterococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Proteus* spp および *Escherichia coli* である。1つの試験では、接種レベル 10^7 cfu/mlにおける幾何平均 MIC_{50} および最低 MIC_{50} がそれぞれ4.0および

0.25 „g/ml であった。この試験において、接種物を 10^2 倍に希釈すると、MIC50 値は約 1/2 に低下した。もう 1 つの試験では、接種レベル 10^7 cfu/ml における幾何平均 MIC_{50} および最低 MIC_{50} がそれぞれ 5.9 および 1.0 „g/ml であった。幾何平均 MIC_{50} はこれら 2 つの実験で得られた 4.0 と 5.9 という 2 つの数値の幾何平均に基づくもので、全体推定値は 4.9 „g/ml となった。

1 つの試験において、セファレキシン 0.01 および 0.1 „g/ml が 39 種の発酵スターターカルチャーによる酸生成に対する影響を調べた。最低濃度の 1 つのスターターカルチャーでは、酸生産が 10%阻害された。2 つのスターターカルチャーは最高濃度における酸生成を 10～11%阻害した。もう 1 つの試験では、セファレキシン濃度が酸生成に及ぼす影響を 7 種の発酵スターターカルチャーにおいて試験した。1 つのスターターカルチャーでは、pH に 0.1 単位の変化をもたらす濃度は 0.043 „g/ml であり、別の培養細菌ではこの濃度が 0.6 „g/ml 以上であった。

10 の純粋発酵スターターカルチャー（市販されている混合スターターカルチャーから単離）に対するセファレキシンの MIC 値を、牛乳の存在および非存在下で測定した。試験した菌株はヨーグルト、チーズおよび発酵乳製品を生産する際に使用する培養細菌であった。1 菌株を除き、分離細菌のセファレキシンに対する感受性は牛乳の存在または非存在によって影響されなかった。最も感受性のある菌株は牛乳の存在下において 0.5 „g/ml 濃度のセファレキシンにより阻害された。市販の 6 種混合発酵スターターカルチャーをさまざまな濃度のセファレキシンに暴露し、生成される酸をモニターするため、連続的に pH を 測定した。0.1 „g/ml では阻害が起こらなかったのに 0.2 „g/ml のセファレキシンに暴露すると明白な阻害影響を示した 1 つの培養細菌を除き、スターターカルチャーの性能にセファレキシンによる阻害影響は全く認められなかった。

0.2 および 0.4 „g/ml において、セファレキシンは調べた 2 つのスターターカルチャーの酸生成を阻害しなかった。

提供された全データセットから、100 „g/L という牛乳中残留物が市販のスターターカルチャーの増殖に有害影響を及ぼすとは考えられない、と結論された。

セファレキシンは、成人 1～4 g/人/日、小児 25～50 mg/kg/日の（分割）経口用量でヒト医薬品に使用される。これら用量で副作用が認められたのは患者の極く一部（3～6%）である。最も多く報告されたのが胃腸への影響（下痢）および過敏性（発疹およびじんま疹）であった。

毒性学的 ADI 決定の根拠としては、マウスにおける催奇形性試験からの 100 mg/kg/日という用量（すなわち、試験した最低用量）を使用すべきである。この用量では依然として幾分の影響が観察されるので、200 というさらに大きな安全係数を用いて、0.5 mg/kg という ADI、すなわち、30 mg/人を求めた。

313　セフォペラゾン
EU
(A-EU-313(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Cefoperazone Summary report (2) (2000)

250～6000 mg/kg をマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびモルモットに静脈内投与または皮下投与した薬理学的試験において、セフォペラゾンは中枢神経機能、脳波、自律機能（呼吸、心臓血管系）、血液学的パラメータ、平滑筋機能、腎機能、胃液および胆汁の分泌などいくつかの薬理学的パラメータに影響を及ぼした。一般的にセフォペラゾンの作用はセファロスポリンと同様であったが、そのコリン作動性影響はごく軽微であった。これら影響が見られたのは極めて高用量であったため、報告された結果は ADI の評価に何ら影響しなかった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトに非経口的に投与した後の血漿排出半減期は、8～120 分であった。血漿排出半減期には、投与経路、つまり筋肉内、静脈内、皮下および腹膜内投与による有意な差は認められなかった。有意な種差がタンパク結合に認められた（ヒト、サルおよびウサギにおいて 86～89%に対し、イヌ、ラットおよびマウスでは 15~48%)。セフォペラゾン（放射性標識および非標識）は全身を通して急速に分布し（マウスにおいて 15 分以内)、肝臓および腎臓では高濃度が短時間（4～6 時間未満）であり、尿および腸内容物ではより長時間（4～6 時間以上）持続した。セフォペラゾンは中枢神経系ではほとんど検出されなかった。セフォペラゾンの排泄は迅速であった。1 日以内に、組織および器官中の濃度はもはや検出不可能となった。例外は腸内容物および尿であった。50 mg/kg をラットに経口投与後、バイオアベイラビリティーは低かった（約 10%)。

セフォペラゾンは尿、糞および胆汁経由で排泄された。排泄パターンは種によって異なった。非経口投与後のラットでは、セフォペラゾンの多くが胆汁（60～84%、一方尿中には 39%）に排泄されたのに対し、ウサギ、イヌおよびサルでは胆汁（8～21%）よりも尿（49~57%）に多くが排泄された。ラットに 50 mg/kg を 7 日間反復投与すると、100%が最後の投与から 2 日後に尿および糞中で回収された。ラットに経口投与後は、約 9%が胆汁

経由で、2%が尿経由で、約96%が糞と共に排泄された。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルおよびヒトにおいて、セフォペラゾンはほとんど代謝されなかった。マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルの尿には、親化合物以外の抗菌成分は含まれなかった。尿および胆汁には代謝物T-1551-AおよびT-1551-Fが少量（5%未満）存在した。糞中では、これら代謝物のパーセンテージがより高かった。T-1551-Fはラットで9%、マウスで17%であった。さらに、代謝物T-1551-Dは糞中にのみ存在し、ラットおよびマウスでそれぞれ9%および29%を占めた。これはおそらく腸内細菌のβ-ラクタマーゼによる加水分解生成物であろう。放射性標識代謝物をラットの十二指腸内に投与しても、この代謝物はほとんど吸収されないことが分かった。

ラットおよびマウスにおける急性経口毒性は弱い（LD_{50}値は12 g/kg以上）。これら種における非経口LD_{50}値は4～10 g/kgであった。

反復投与による経口毒性試験は入手できなかった。5つの反復投与毒性試験がラットで実施された。それらは、125～2000 mg/kgを1ヶ月および6ヶ月間皮下投与した試験、ならびに、500～4000 mg/kgを1、3、および6ヶ月間腹腔内投与した試験である。有害影響が試験した全投与レベルで観察された。最低用量で観察された影響は、軽度の発育阻害、腸内容物の水様性化、盲腸肥大および時折軟便が見られたことであった。5つの反復投与毒性試験がイヌで実施された。それらは、250～1000 mg/kgの35日間皮下投与試験、ならびに、100～500 mg/kgの3ヶ月および6ヶ月間筋肉内投与試験であった。用量75～4000 mg/kgで1、3、および6ヶ月間の3つの静脈内投与毒性試験が実施された。静脈内投与したイヌでは、75 mg/kg体重というNOELが確認された。

サルに0、100、200、および400 mg/kgを1ヶ月間筋肉内投与した試験では、注射部位の局所組織損傷、ならびに、おそらくこの組織損傷と関係した血液学的影響が主に200および400 mg/kgで見られた。

一般的に、さまざまな試験の反復高用量非経口投与による毒性影響は、注射部位の局所組織損傷、溶血性貧血、ならびに、赤血球凝集抑制試験での陽性反応（クームス反応）、胸腺

重量の低下、腎毒性および胃腸管系への影響であった。ラットにおける盲腸の肥大は腸内フローラに対する抗生物質の影響で説明された。

用量 125～1000 mg/kg をラットに皮下投与した２世代繁殖試験および周産期／出生後生殖試験において、生殖への薬剤関連性の影響はなかった。

経口投与による催奇形性試験は入手できなかった。アカゲザル（0、50、100、400 mg/kg）、マウス（0、125、250、500、1000 mg/kg）およびラット（0、125、250、500、1000 mg/kg）で静脈内投与後の催奇形性試験が実施された。これら試験で催奇形性または胎仔毒性の影響は認められなかった。母動物毒性はアカゲザル（胃腸管への影響、すなわち軟便）およびラット（盲腸肥大）において、調べた全用量レベルで認められたが、マウス試験ではいずれの用量でも認められなかった。

Escherichia coli および *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験、*Bacillus subtilis* 遺伝子組み換え試験、また、マウスを用いた筋肉内 *Salmonella typhimurium* 宿主媒介分析で調べたが、セフォペラゾンおよびその（別々に試験した）代謝物の変異原性は観察されなかった。マウスでの静脈内投与優勢致死試験、および雄のマウスにおける静脈内投与骨髄細胞遺伝学試験も、陰性であった。

発がん性試験は実施されていなかった。反復投与毒性試験では、セフォペラゾンが腫瘍前駆病変を引き起こす形跡はなく、変異原性試験は陰性であり、β-ラクタムは一般に変異原性でも発がん性でもないので、発がん性データは必要ない。

免疫毒性試験（ウサギ、モルモット、マウス、ラット）は、セフォペラゾンが単独でも補助薬との組み合わせても、ほとんど抗原性を示さないことを明らかにした。薬剤－ウシ血清アルブミン結合抗原（BSA）を皮下注射すると、ウサギの血清中で特異的抗体が生成された。赤血球凝集抑制試験では、その素価が同じ実験で比較した他の２つのセファロスポリンよりも低く、試験した他のセファロスポリンと交差反応しない、ということを示した。モルモットの皮内にウサギの抗セフォペラゾン-BSA 血清を注射すると、セフォペラゾン-BSA 錯体により受動皮膚アナフィラキシーが誘発された。セフォペラゾンはこの反応を

阻害するが、試験した他のいくつかのセファロスポリンは阻害しなかった。マウスにおいて抗体生成は見られず、モルモットにセフォペラゾンを静脈内投与しても、能動または受動的アナフィラキシーショックは誘発できず、ヒト血清では弱いクームス反応が見られた。提供されたデータから、セフォペラゾンは他のβ-ラクタム抗生物質よりも抗原性が強いということはない、と結論することができる。

非経口投与による反復投与毒性試験が提出された。セフォペラゾンは経口バイオアベイラビリティーが低いので、非経口試験で得られたNOELに基づいて毒性学的ADIを決定することが容認された。イヌにおいて被験薬関連性の影響が観察されなかった最低静脈内投与量は75 mg/kgであった。この後者の用量に安全係数100を掛けて、毒性学的ADIは0.75 mg/kg（すなわち45 mg/人）と算出できる。

接種レベル10^6および10^9 cfu/mlにおいて、ヒト腸内フローラを代表する10の属/種の*in vitro* MIC_{50}値が得られた。これら2種類の細菌密度における最低MIC_{50}値は0.031および0.063 „g/ml（いずれも*Bifidobacterium*について）であり、幾何平均MIC_{50}値は0.93および2.38（第10パーセンタイル：MIC_{50}の範囲をカバーするための0.85 „g/ml）であった。これらデータならびに入手可能な文献中のデータは、細菌密度が高くなるとセフォペラゾンのMIC_{50}値も高くなり、*in vivo*における細菌密度では、10^9 cfu/mlで見られたMIC_{50}値の少なくとも2倍の増加が予想できることを示した。シミュレートした腸内条件下でインキュベーションを行い、*Escherichia coli*の3菌株に対するセフォペラゾンの抗菌活性が調べられた。これら条件下で認められた活性低下は、せいぜい1/2とわずかな低下のみであった。利用できる文献データによると、細菌がセフォペラゾンに対して耐性であるのはプラスミドによるものばかりでなく、染色体によるものかもしれない。

標準培地および乳汁中でMIC値が測定されている22種類のスターター生物から4種類の発酵スターター・カルチャーを選定し、培養基中の必要最小MIC濃度でセフォペラゾンによる発酵スターターの阻害作用を調べた。乳汁中でインキュベーションした4種類のスターターの総tritable「？？」酸性度、細菌増殖、凝乳およびpHに対するセフォペラゾンの影響を測定した。データによると、250 „g/L以上の濃度では、発酵生物への阻害作用が予想されうる。しかし、データが不備で明白な無作用濃度を導くことはできない。最終pHへ

の影響とセフォペラゾン濃度との関係を外挿すると、無視できる影響を伴う濃度として50 „g/L が推定される。

ヒトでの観察結果を記した文献が提出された。既知の副作用（1～8 g/12 時間を非経口使用後）は、発疹、発熱、下痢、血清トランスアミナーゼの一時的上昇および一過性好酸球増加症であった。セフォペラゾンの副作用の一般的パターンは他のセファロスポリンと同様であったが、下痢など腸への影響はセフォペラゾンの方が他のセファロスポリンよりも頻繁に起こった。これは、セフォペラゾンの胆汁および糞中排泄率が高いこと、ほとんど代謝されないこと、したがって、腸内フローラに影響を及ぼすこと、で説明できる。

細菌学的 ADI は次のように計算した：

$$\text{ADI}=\frac{\dfrac{\text{幾何平均 MIC}_{50}\times\text{CF2}}{\text{CF1}}\ (\text{„g/ml})\times 1\text{ 日糞排泄量（150 ml）}}{\text{細菌が利用できる経口用量画分}\ \times\ \text{ヒト体重（60 kg）}}\quad(\text{„g/kg})$$

上の式から、細菌学的 ADI は次のように計算できる：

$$\text{ADI}=\frac{\dfrac{0.85\ \times\ 4}{3}\ \times\ 150}{1\ \times\ 60}\ =\ 2.8\ \text{„g/kg、すなわち}\ 170\ \text{„g/人}$$

以下の仮定を立てた：

- CF1＝3（染色体抵抗性およびプラスミド抵抗性メカニズムについて 1～5 の間の中間値）；
- CF2＝4（接種密度を補正するための係数 2、セフォペラゾンの細菌学的活性に対する腸内条件の影響を補正するための係数 2
- 150 g は 1 日糞排泄量；
- 細菌が利用する経口用量画分は 1 と仮定した；
- 幾何平均 MIC_{50}（第 10 パーセンタイル）＝0.85 „g/ml。

細菌学的 ADI は毒物学的 ADI よりも低かったので、細菌学的 ADI を全体 ADI と確定した。

389　トルツラズリル
EU
(A-EU-389(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Toltrazuril Summary report (1) (1998)

20 mg/kg の ^{14}C-トルツラズリルを雌雄のラットに単回経口投与したところ、血漿中放射能が雄において投与から 8 時間後に、雌では 24 時間後にピーク——25～36 „g 相当トルツラズリル/ml——に達した。放射能の排出半減期は雌雄で有意に異なった。すなわち、雌で 75 時間、雄で 23 時間であった。

投与した放射能の 83～90%が 168 時間以内に尿・糞中に排泄され、糞中排泄は回収された放射能の 84～96%を占めた。尿経由で排泄されたのは 2～6%だけであった。

未変化トルツラズリルは糞で検出される放射能の主成分で、糞中放射能の 64.4～92.8%を占めた。糞中で 4 種類の代謝物が同定された。主代謝物、つまり、トルツラズリル-スルホンは、糞中放射能の 4.6～16.0%を占めた。他の 2 つ、トルツラズリル-スルホキシドおよびトルツラズリルのヒドロキシメチル類似体の硫化物は、1%未満であった。トルツラズリルのヒドロキシメチル類似体のスルホンは、雄の糞中でのみ見いだされた。

生物変換の主な経路は、フェニレン部分のメチル基の段階的なスルホキシド化およびヒドロキシル化を経て進行した。

30 mg/kg のトルツラズリルを反復投与した雌ラットでは、血清中にトルツラズリルおよびその主代謝物が蓄積される形跡がある。

8 mg/kg/日の ^{14}C-トルツラズリルを 2 日間ニワトリに反復経口投与すると、投与した総放射能の 50%が最初の投与から 4.5 日後までに排泄され、15.5 日後には 90%に達した。血清中では、トルツラズリル-スルホンが投与終了から 4.5 および 8.5 日後に、全放射能のそれぞれ 97～99%を占めた。ニワトリの糞から分離された 9 種の代謝物のうち 3 種の主代謝物が

同定できた：すなわち、トルツラズリル、トルツラズリル-スルホキシドおよびトルツラズリル-スルホンで、投与終了から 24 時間後に測定された糞中放射能のそれぞれ 33.1%、15%および 16.4%を占めた。

血漿中では、投与終了後の放射能レベルが 21～29 „g 相当のトルツラズリル/ml であった。その後、放射能は減少し、最終投与から 8.5 および 14.5 日後にはそれぞれ 1 „g/ml および 0.2 „g/ml に達した。

シチメンチョウに 7 mg/kg/日の非放射性標識トルツラズリルを 2 日間反復経口投与したところ、血漿中トルツラズリル濃度は低く（C_{max} は最終投与後 0.62 „g/ml に相当）、投与終了から 24 時間後には親化合物はもはや検出できなかった。トルツラズリル-スルホキシド（投与終了直後の C_{max} は 2 „g/ml に相当）は投与終了から 72 時間後には検出できなかった。トルツラズリル-スルホンは血漿中主残留物で、投与終了後 24 時間 5 g„/ml という一定状態を保ち、120 時間後の 2 „g/ml までゆっくりと減少した。

トルツラズリルの急性経口毒性は低かった。すなわち、LD_{50} 値はラットで 2000 mg/kg に近く、マウスでは 5000 mg/kg を超えた。

ラットで実施された 3 ヶ月経口毒性試験では、0、15、60、240 mg/kg 飼料（雄で約 0、1.1、4.2、16.6 mg/kg/日、雌で 0、1.2、4.7、17.4 mg/kg/日）が投与された。最高投与量において、体重増加量および 1 日摂餌量が有意に減少した。血液学的検査パラメータに軽度の影響が見られ、肝臓機能にも障害が観察された。15 mg/kg 飼料におけるいくつかのパラメータの変動は、統計学的に有意ではあったが、用量依存性ではなかったので、投与に関係したものとは考えられなかった。15 mg/kg（1 mg/kg/日）飼料をこの試験の NOEL とすることができる。

2 番目の 3 ヶ月間経口毒性試験では、イヌに 0、1.5、4.5 および 13.5 mg/kg/日のトルツラズリルが投与された。最高用量では、心臓重量が有意に増加したが、組織学的変化も循環障害も認められなかった。精巣の平均重量および前立腺の重量が低下した。確認された NOEL は 1.5 mg/kg/日であった。

混餌濃度約0、0.3、1.25および5 mg/kg/日のトルツラズリルをラットに投与した2世代試験では、全投与群で死産仔数が増加したが、統計学的に有意であったのは最高用量と、最低用量群の第一世代だけであった。このように結果が曖昧であるため、0.3 mg/kg/日をLOELとした。

2つの催奇形性試験がラットで実施された。第一の試験では、Wistar系統ラットに0、3、10、30 mg/kg/日（チロース懸濁液）、および0、1 mg/kg/日（補足試験において）が投与された。最高用量において、長骨の形成不全、水症、口蓋裂、眼球縮小症などの催奇形性および胚毒性影響が見られた。対照群と比較すると、3および10 mg/kg/日において、生存胎仔数に統計学的減少が報告された。1 mg/kg/日では吸収胚数にわずかな増加が見られただけであったので、この試験から1 mg/kg/日のLOELを確認した。

第二の試験では、Sprague Dawleyラットに0、1、3、10および30 mg/kg/日のトルツラズリル（カルボキシメチルセルロース）を投与した。この試験では母動物毒性について3 mg/kg/日、胚毒性について10 mg/kg/日というNOELを確認した。

この他2つの催奇形性試験がウサギで実施された。第一の試験では、ウサギに0、1、3および10 mg/kg/日のトルツラズリルが投与された。3および10 mg/kg/日において、流産数の有意な増加が報告された。最低用量において3同腹仔群の動物が小型であったため、NOELは設定できなかった。

第二の試験において、0、0.5、0.75、1および2 mg/kg/日のトルツラズリルをウサギに与えた。2 mg/kg/日で、胸骨分節の融合数に有意な増加が報告された。0.75 mg/kg/日および1 mg/kg/日において胎盤重量の有意な増加が報告されたので、0.5 mg/kg/日という最低用量をNOELとして確認した。

トルツラズリルは、5つの*in vitro*試験（エイムズ試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞HGPRT遺伝子座における哺乳動物細胞突然変異、染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）およびラット一次肝細胞における不定期DNA合成）、ならびに1つ

の *in vivo* 試験（経口投与後の *in vivo* 小核試験）において結果は陰性であった。

300 または 600 mg/kg の単回経口投与または 30 mg/kg/日を 7 日間反復投与したときのラット子宮における DNA 付加体形成試験の結果は陰性であった。使用した試験は有効性が証明されておらず、不備があるため、これらの結果は慎重に扱うべきである。

トルツラズリルは変異原性ではない、と結論された。

マウス（約 0、2、6、18 mg/kg/日）およびラット（約 0、1、3、10 mg/kg/日）における発がん性試験が実施された。

マウスでは、最高用量を投与した雄においてリンパ腫発生率が有意に高かったが、これも背景対照の自然発生率の範囲内であった（雄で 18%、対照で 2%、背景対照で 0～333%）ため、結果はあいまいであった。雌におけるリンパ腫の発生率上昇（投与動物において 34%、対照において 22%）は背景対照の上限（33%）をわずかに上回ったが、有意ではなかった。

雌ラットにおいて、トルツラズリルは最高用量において子宮内膜腺がんの発生率を有意に上昇させた（10 mg/kg/日で 23/50 匹；0、1 および 3 mg/kg/日において 6/50 匹、4/50 匹および 8/50 匹）。最高用量では、これらラットにおいて、乳腺腫瘍および下垂体過形成の減少が認められた。しかし、上位 2 つの用量で子宮の前がん性病変およびがん性病変の総発生数が有意に高かった（10 および 3 mg/kg/日では 45 および 37 であったのに対し、最低用量および対照群においては 14 および 13）ことを考慮し、3 mg/kg/日をがん形成腫瘍の閾レベルとし、一方、1 mg/kg/日を腫瘍プロモーション、すなわち前がん性病変の閾レベルとした。

この腫瘍形成メカニズムには雌ホルモン系のアンバランスが関与している、と指摘されている。

トルツラズリル-スルホンの毒性評価において、この主代謝物は親化合物よりも毒性が弱いことが示された。これは、3 ヶ月毒性試験で得られた NOEL が高かったこと（ラットにお

けるトルツラズリルについて 11.2 mg/kg/日対 1.1 mg/kg/日；イヌにおけるトルツラズリルについて 8.3 mg/kg/日対 1.5 mg/kg/日)、また、ラットにおける催奇形性試験（トルツラズリルについて 30 mg/kg/日対 1 mg/kg/日）でも同様に高かったことに反映されている。2 世代繁殖および発がん性試験は実施されなかった。

トルツラズリルの抗菌活性は、*E. Coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Staphlococcus aureus, Streptococcus pyogenes* に対して 128 „g/ml の濃度まで証明された。*Trichophyton mengrophytes* および *Microsporum canis* に対するトルツラズリルの MIC 値は 4 および 64 mg/L であった。*Candida albicans, Aspergillus fumigatus* および *Penicillium communis* に対する抗菌活性は認められなかった。

以下を考慮し、

- 子宮腫瘍発生に遺伝毒性メカニズムが関与している証拠はない、
- 齧歯類はホルモン変化に対しヒトよりも感受性が高いことが知られている、
- 発がん性試験の所見はラット特異的なものと考えられる、
- ラットにおける毒性学的 ADI を決定するためのラット発がん性試験から、前がん性病変について 1 mg/kg/日という閾用量が確認された、

安全係数 500 を掛け、0.002/kg/日（120 „g/人に相当）の毒性学的 ADI を算出した。ADI を計算するために前がん性病変に関する閾用量を用いるという慎重なアプローチを採っている点をかんがみ、委員会はこの安全係数を適切と考えた。

390　トルフェナム酸
EU
(A-EU-390) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Tolfenamic acid Summary report (1997)

トルフェナム酸は非ステロイド抗炎症薬（NSAID）に特徴的な薬理学的プロファイルを有する。トルフェナム酸の2つのヒドロキシル化代謝物、つまりN-（2-ヒドロキシメチル-3-クロロフェニル）-アントラニル酸と、N-（2-ヒドロキシメチル-3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）アントラニル酸は、抗炎症性、鎮痛および潰瘍誘発活性という点で、親化合物よりもはるかに弱い。動物の場合、薬理学的NOELはイヌ（1 mg/kg）およびウサギ（5 mg/kg）を静脈内投与後の心臓血管および呼吸への影響から決定することができる。子どもでは、0.5 mg/kgの経口投与後、解熱作用が観察された。

ラットおよび標的種において、^{14}C-カルボキシル標識トルフェナム酸を使用すると、排泄物および組織中の代謝物を同定することができる。調べた全種において、トルフェナム酸はヒドロキシル化およびそれに続く代謝物の抱合により代謝される。

ウサギでは、ヒドロキシル化はきわめてわずかしか起こらず、トルフェナム酸はグリシンおよびトルフェナム酸のグルクロン酸抱合体としてほぼ完全に尿（約90%）に排泄される。

標的種において、主な排泄経路は尿（ブタの場合、投与から120時間後に、投与量の55%、ウシの場合48時間後に46%）であった。トルフェナム酸は尿中の主成分であった。

ヒトにおいて、トルフェナム酸200 mgを単回経口投与後、56%が24時間以内に尿中に排泄された。トルフェナム酸、およびその2つのヒドロキシル化代謝物であるN-（2-ヒドロキシメチル-3-クロロフェニル）-アントラニル酸と、N-（2-ヒドロキシメチル-3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）アントラニル酸が、尿中に検出された。

トルフェナム酸の急性毒性は比較的弱く、LD_{50}値は投与経路によって、また動物種によっ

て 200～1000 mg/kg の範囲である。2 つのヒドロキシル化代謝物および (2-カルボキシフェニル) -N-3-クロロアントラニル酸はトルフェナム酸よりも毒性が弱い。
反復投与経口毒性試験がいくつか齧歯類で実施された（90 日、6 ヶ月、9 ヶ月毒性試験；用量 0～200 mg/kg/日）。これらの試験はすべてが GLP を遵守して実施されているわけではないが、6 および 9 ヶ月毒性試験での NOEL は 25 mg/kg/日および 10 mg/kg/日であった。

イヌ（0、15、30、60 mg/kg/日）で実施された 4 週間経口毒性試験ならびにブタ（0、20、40、80、160 mg/kg/日）で実施した 6 ヶ月経口毒性試験では、NOEL は決定できなかった。

0、1、4、16、64 mg/kg/日を 1 ヶ月間ウサギに経口投与したとき、NOEL は 1 mg/kg/日であった。

これらの試験は、通常は潰瘍化し、またしばしば穿孔して、腹膜炎および死亡に至る胃腸病変の証拠を示した。

正式な 2 世代繁殖試験は提出されなかった。しかし、各生殖相への影響は調べられ、生殖機能に関するトルフェナム酸の評価のための良好なベースが提示された。

ラットに 0、10、20、40 mg/kg/日を投与した Segment I 試験：雌雄いずれの子孫の生殖能にもトルフェナム酸の影響はなかった：母動物毒性および胎仔毒性について NOEL は 10 mg/kg/日と決定された。

ラット（0、3.75、7.5、15 mg/kg/日）およびウサギ（0、3、6、12、48 mg/kg/日）における Segment II：トルフェナム酸はラットおよびウサギにおいて胎仔異常または発達変異を誘発しなかった。ラットでの NOEL は 3.75 mg/kg/日と決定できたのに対し、ウサギでは最低用量の 3 mg/kg/日で胎盤および胎仔重量に有意な増加が誘発された。

ラットにおける Segment III：40 mg/kg で妊娠期間のわずかな延長および分娩困難が観察されたが、20 mg/kg/日以下では観察されなかった。これらの影響はトルフェナム酸処理に起因するものと考えられた。

トルフェナム酸の変異原性を評価するため、4つの *in vitro* 試験（エイムズ試験（2アッセイ）、Rec 法試験、マウスリンパ腫突然変異アッセイ、チャイニーズハムスター卵巣細胞での染色体異常試験）および2つの *in vivo* 試験（骨髄における小核試験、肝臓における不定期 DNA 合成試験）が実施された。マウスリンパ腫アッセイの結果はあいまいであり、染色体異常試験は細胞毒性濃度において陽性であった。2つの異なる臓器部位を使用した *in vivo* 試験を含む他の変異原性試験はすべて明らかに陰性であり、トルフェナム酸が遺伝子毒性物質ではない、結論された。

ラット（混餌濃度 0、15、30、60 mg/kg/日で 104 週間）あるいはマウス（混餌濃度 0、15、30、60 mg/kg/日で 80 週間）のいずれにも、トルフェナム酸の発がん性を示す証拠はなかった。いずれの長期試験も NSAID で予想される典型的な毒性症状（腸潰瘍化および腎乳頭壊死）を示した。ラットにおける腎乳頭壊死またはマウスにおける腸潰瘍化についても、NOEL を決定することはできなかった。

許容試験の結果によると、18 および 20 mg/kg をウシに単回静脈内投与すると、一過性の神経障害を誘発したが、死亡には至らなかった。肝臓パラメータの変化と神経障害の間には関係が指摘された。これら副作用は治療用量の9ないし10倍という高用量で発現しており、ウシにトルフェナム酸を静脈内投与した場合、一般に良好な許容性を示した。トルフェナム酸をブタおよびウシに筋肉内投与すると、治療用量の最高4倍に相当する量までよく許容されるが、注射部位に局所反応が報告された。

トルフェナム酸は、抗炎症剤、鎮痛剤および解熱剤としてヒトでの医療使用を承認されている。炎症性疾患およびリュウマチ性疾患に 100～200 mg/日で 1 日 3 回経口投与される。16521 人の患者を対象に実施された有害影響の疫学試験結果によると、治療を受けた母集団の 3%が有害影響を経験している可能性があった。最も一般的な反応は消化器系の疾患であった（1.72%）。

毒性学的データセットを考慮し、ラットを用いた9ヶ月間毒性試験および Segment II 毒性試験で確認された NOEL はそれぞれ 10 および 3.75 mg/kg であったのに対し、ウサギでは4

週間毒性試験において 1 mg/kg という NOEL が得られ、ウサギが最も感受性が高い種であると結論された。したがって、ADI の計算には、1 ヶ月毒性試験ではあるがウサギでのデータを使用した。ウサギにおけるトルフェナム酸の代謝は他の実験動物およびヒトでの代謝とは異なるっているので、安全係数 100 は十分と考えられた。0.01 mg/kg という毒性学的 ADI が決定された。0.5 mg/kg の経口投与後、子どもに軽度の解熱影響が観察されたので、提出された薬理学的データから NOEL を決定することはできなかった。

ブタにおいて、2 mg/kg（カルボキシ標識トルフェナム酸の比放射能は約 2.7 „Ci/mg）を単回筋肉内投与したときの、^{14}C-トルフェナム酸の代謝および残留物動態を調べた。投与から 1 日後、最も高レベルの放射能が測定されたのは肝臓（トルフェナム酸 0.45 mg 相当/kg）であったのに対し、腎臓および筋肉では 0.25 および 0.01 mg 相当のトルフェナム酸が測定された。脂肪中濃度は放射能測定の定量限界以下であった。投与から 5 日後、放射能が測定できたのは肝臓（トルフェナム酸 0.13 mg 相当/kg）と腎臓（トルフェナム酸 0.02 mg 相当/kg）だけであった。

トルフェナム酸の濃度は HPLC で同時に測定した。投与から 1 日後、各可食組織で測定した濃度は以下の通りであった。すなわち、筋肉で 0.020 mg/kg、肝臓で 0.170 mg/kg、腎臓で 0.050 mg/kg、注射部位で 2.16 mg/kg であった。これら濃度はその後低下し、投与から 120 時間後にはいずれの可食部位でも定量限界に達した。

注射から 1 日後、トルフェナム酸は、筋肉、肝臓および腎臓中総放射能のそれぞれ 80%、40%、20%を占めていた。

419　バクイロプリム
EU
(A-EU-419(2)) **The European Agency for the Evaluation of Medical Products** **Committee for veterinary medical products. Baquiloprim Summary report (2) (1997)**

バクイロプリムは実験動物における経口バイオアベイラビリティーが高い。

バクイロプリムは体内に広く分布し、ゆっくりと排泄される。尿も胆汁も排泄の重要な経路である。

バクイロプリムは標的種のみならず、実験動物で広範に代謝される。個々の代謝物の濃度が低く、同定が不可能であるため、代謝に関する情報は完全ではない。利用できる情報は、実験動物および標的動物における代謝が定性的に同等であることを示している。

以下の代謝物が同定されている：デス-メチル-バクイロプリム、ビス-デス-メチルバクイロプリム、バクイロプリム-1-N-オキシド、バクイロプリム-3-N-オキシドおよび 6-ヒドロキシ-バクイロプリム。投与後に組織および乳汁中で検出される主な化合物は未変化のバクイロプリムである。

肝臓、腎臓および注射部位における総残留物のうち、高い割合（投与後最初の数週間は増加）が共有結合している。

共有結合した残留物のラットにおける経口バイオアベイラビリティーおよびウシ肝臓における総残留物のバイオアベイラビリティー（28 日後の中止時）は最高 15%と推定された。

バクイロプリムは中程度の急性毒性を有する。急性経口 LD_{50} 値は約 500～1000 mg/kg である。重大な毒性症状は中枢神経系毒性および肝臓障害である。

次の経口反復投与毒性試験が提出された：ラットにおける 6～10 日間 (0、6.25、25、100 mg

バクイロプリム/kg/日)、ラットにおける21日間（0、5、20、80 mg/kg/日)、イヌにおける2および4週間（予備試験、バクイロプリム10～20 mgバクイロプリム/kg/日)、ラットにおける90日間（バクイロプリム0、4、16および64 mg/kg/日）およびイヌにおける6ヶ月間（0、2、5、8～12.5 mg/kg/日）試験。ラットにおける別々の反復投与試験およびイヌにおける6ヶ月試験において、肝臓細胞（クッペル細胞）へのヘモジデリンの蓄積、炎症症状および壊死などの肝臓毒性が認められた。さらに、血漿酵素（たとえば、アルカリフォスファターゼ）ならびにその他の血液生化学検査パラメータ（たとえば、コレステロール、タンパク質、アルブミン）への影響が見つかった。6ヶ月間イヌ試験では、試験した最低用量の2 mg/kgで、肝臓に軽度の組織病理学的影響（たとえば、肝細胞変性、線維性瘢痕化）の形跡があり、血液生化学検査にも、小さいがこのレベルでは統計学的に有意ではない影響が認められた。影響が極く低い有意さであったことから、2 mg/kgをこの試験のNOELと決定した。90日間ラット試験では、試験した最低用量の4 mg/kgにおいて、血液生化学検査パラメータに小さいが統計学的に有意ではない用量依存性の影響が認められた（たとえば、雄における血漿コレステロール濃度の低下、雌における総タンパク質の低下)。これらの影響について有意差はほとんど認められなかったので、4 mg/kg/日がこの試験のNOELとして考えられた。これら影響は可逆的であった。

2つの用量設定生殖試験（用量：0～60 mg/kg/日；0～30 mg/kg/日）では、45および60 mg/kg/日で高度な母動物毒性が見られた。2世代試験においては、0、2、5および12 mg/kg/日が各世代2同腹仔群を用いて2世代にわたり試験された。高用量の30 mg/kg/日は母動物毒性が余りに重度であったので、第一世代の最初の同腹仔群が離乳後、中止した。正式な2世代試験では30 mg/kg/日において、用量設定試験では45 mg/kg/日において、口蓋裂の発生率が上昇したが、バクイロプリム30 mgの他にホリニン酸8 mg/kg/日を投与した母動物からの仔では口蓋裂は認められなかった。その他のこの2世代試験で見られた投与関連性の影響は、12および30 mg/kg/日における親動物での肝臓毒性、同腹仔群サイズおよび誕生時仔体重の減少、5～30 mg/kg/日での体重、成長および摂餌量の低下であった。2 mg/kg/日では、F2世代のみが、体重、成長および摂餌量にわずかな低下を示した。2 mg/kg/日での影響はほとんど有意なものではなかったので、2 mg/kg/日が全身毒性（離乳後、親）のNOELと見なされた。ラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、いずれも0、3、10、30 mgバクイロプリム/kg/日が経口投与されたが、胎仔毒性影響――おそらく母動物毒性と

関係する――のみが試験した最高用量の 30 mg/kg/日において観察された。催奇形性の兆候は見られなかった。これら繁殖および催奇形性試験の結果に基づき、催奇形性に関する NOEL は 12 mg/kg/日、繁殖毒性に関する NOEL は 5 mg/kg/日であった。

以下の容認できる一連の変異原性試験において、変異原性の証拠は認められなかった：エイムズ試験（*Salmonella typhimurium*, TA98, TA100, TA1535, TA1537）、*S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) および *E. coli* (WP2 pKM101 および WP2 uvrA-pKM101)を用いた彷徨変異アッセイ、CHO-HGPRT 試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常誘発性試験、*in vivo* マウス小核試験、マウス優性致死試験。代謝活性化の存在下／非存在下において細菌試験およびチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞試験が実施された。

発がん性に関するデータは提出されなかった。変異原性の証拠はなく、反復投与毒性試験での腫瘍性病変は報告されておらず、また、既知の発がん性化合物との構造的類似性もないので、発がん性データは必要ない。

バクイロプリムはモルモットを用いた皮膚感作性試験において過敏症の症状を誘発した。反復投与経口毒性試験において、免疫毒性の証拠はなかった。したがって、バクイロプリムの免疫毒性に関する更なる特異なデータは必要ない。

イヌ 6 ヶ月試験における NOEL2 mg/kg/日、ならびに安全係数 200（この用量レベルにおいて認められた限界影響を補正するため）に基づき、毒性学的 ADI として 10 „g/kg を確定した。これは総摂取量 600 „g/人に相当した。

432　パロモマイシン
EU
(A-EU-432) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Paromomycin Summary report (2) (2000)

経口投与後、硫酸パロモマイシンは消化管からあまり吸収されず、投与量のほとんどが未変化のまま糞中に排泄される。

非経口投与後、腎皮質および蝸牛に蓄積が生じ、排泄はほぼ全量が未変化のまま尿中に起きる。OECD の GLP ガイドラインを全て遵守した薬物動態試験がウサギ、家禽、ウシおよびブタで実施された。種による大きな差は観察されなかった。他のアミノグリコシドと同様、パロモマイシンは消化管からあまり吸収されない。

異なる齢の仔ウシ 26 匹に 50 mg/kg の硫酸パロモマイシンを経口投与した。投与前ならびに投与から 0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間後に、血液サンプルを採取した。微生物学的検定で、血液中パロモマイシン濃度を測定した。結果を見ると、新生仔ウシでは硫酸パロモマイシンの吸収がより高齢な仔ウシよりも明らかに良好であった。生後 1 時間以内の仔ウシに硫酸パロモマイシンを経口投与すると、投与量の 24%が吸収された。吸収率はコンスタントに低下し、生後 30 日目には 1%未満であった。血漿中濃度は齢に関わりなく、2～6 時間後にピークに達した。

6 匹の反芻前仔ウシ（生後 3～4 週齢）に 21 mg/kg/日（これをベースラインとして）を反復静脈内および筋内注射後、腎クリアランスおよび尿中回収率など硫酸パロモマイシンの薬物動態を調べた。反復静脈内注射しても、血漿へのパロモマイシンの蓄積は起こらない。薬物動態分析の結果、分布半減期（約 1 時間）は比較的長く、排出半減期は約 5 時間であった。筋内注射後、パロモマイシンは急速に吸収された。吸収半減期は 7 分より短かった。注射後 0.5 時間以内で C_{max} に達し、範囲は 22.0～28.4 „g/ml であった。尿中でのパロモマイシン回収率は 80.2～107.9%であった。腎臓を定量分析すると、腎臓内残留物は最長 30 日間持続した。内耳および蝸牛膜組織にパロモマイシンは検出されなかった。

硫酸パロモマイシンを 1000 mg/kg または 2000 mg/kg の濃度で飼料または飲水に混入し、合計 26 匹のブタに経口投与した。1000 mg/kg を混餌投与したブタにおける血清中濃度はバイオアッセイの定量レベル以下（検出限界：0.2 „g/ml）であり、飲水中 1000 mg/kg および飼料中 2000 mg/kg を投与した動物では 0.2 „g/ml を幾分上回った。

合計250羽のニワトリの雛に、パロモマイシン43 mg/kgに相当する硫酸パロモマイシンを、生後 1、3、5、8 および 15 日目に胃管により投与した。投与から 1、2、3、4、5、6、12、24 時間後に血液サンプルを採取し、微生物学的検定で調べた（検出限界：0.125 „g/ml)。結果は、パロモマイシンがわずかに吸収されることを示していた。パロモマイシン濃度は雛が若いほど高く、生後 1 日の雛では投与後 24 時間目まで測定可能な濃度であったのに対して、より高齢の雛では投与 6 時間後までしか測定できなかった。

ウサギ 9 匹に連続 7 日間、80 mg の硫酸パロモマイシンを経口投与した。最後の投与から 48 時間後、微生物学的方法の検出限界（検出限界：0.16 „g/ml）に近いレベルが血清中で測定されたのは 1 匹だけであった。投与量の 80%以上が糞中に排泄された。

硫酸パロモマイシンは急性経口毒性が低く、ラットにおける最低致死量は 10000 mg/kg であった。非経口投与（訳注：原文は parental treatment であるが、parenteral treatment の誤りと思う。）した場合では、筋内注射したラットでの最低致死量が 670 mg/kg、静脈内注射で 620 mg/kg であった。これは、アミノグリコシド系抗生物質の特徴である低い経口バイオアベイラビリティーを反映するものである。

非経口反復投与毒性試験がラットおよびマウス（2 ヶ月、皮下）、ウサギ（1 ヶ月、筋肉内）およびネコ（1 ヶ月、皮下）で実施された。尿細管のネフロパシー病変が、マウスでは 400 mg/kg、ラットで 200 mg/kg、ウサギでは 60 mg/kg で、それぞれ誘発された。NOEL は決定できなかった。ネコでは 50 mg/kg において、前庭および神経学的変性が誘発された。

経口投与を用いた試験は入手できなかった。

生殖器系に関するデータは、マウス、ラットおよびウサギで得られた。

100、200、400 mg/kg/日のパロモマイシンを妊娠7～13日目のICRマウス（20匹/群）に筋内注射した。パロモマイシンの胎仔に対する催奇形性影響を妊娠18日目に評価し、正常に生まれた新生仔を対照群と比較した。最高用量まで有害影響は観察されなかった。

ラットでは、2つの異なった実験が実施された。最初の試験では、100および200 mg/kg/日のパロモマイシンがSDラット（15匹/群）に妊娠0日目から19日目まで皮下投与された。10匹の追加母動物には最高用量を投与し、出産させた。新生仔は生後3ヶ月までフォローアップし、完全な血液学的検査および血液生化学検査を実施した。この後、動物を屠殺し、完全な形態学的および組織学的検査に供した。実験パラメータおよび組織学的所見はすべて正常であり、パロモマイシンがF1世代の生殖器官を含め、いかなる臓器系にも影響を及ぼさないことを示した。

第二の試験では、パロモマイシンが100、200、300 mg/kg/日の用量レベルでDonryuラット（20匹/群）に妊娠7日目から13日目まで筋内注射された。妊娠ラット5匹から生まれた新生仔を6週間飼育した。4週齢の雄および5週齢の雌において、生殖器官に異常は見いだせなかった。

ニュージーランド白ウサギ（25/30匹/群）では、12.5および25 mg/kg/日の用量レベルでパロモマイシンを妊娠0～28日目まで皮下投与した。硫酸パロモマイシン12.5 mg/kg/日を投与しても、対照動物と同様、母動物に死亡は起こらなかった。また、25 mg/kgでも、死亡率は対照群と差がなかった。流産および受胎の出現頻度ならびに正常妊娠の割合は投与による影響を受けなかった。黄体および着床の平均数ならびに正常胎仔の割合は対照動物で得られた数値と差がなかった。投与群母動物の胎仔の体重および身長は正常で、対照動物の胎仔と同様であった。

胎仔毒性試験がラットにおいて実施され、最高400 mg/kgまでの用量が妊娠7日目から13日目まで筋内注射により、最高200 mg/kgまでが皮下注射により、妊娠期間中を通して投与された。高用量でも、発生毒性は観察されなかった。

皮下投与試験では、仔の全身健康状態および聴覚機能の発達も調べられた。影響は何ら観察されなかった。腎発生が障害される可能性については調べられなかったが、腎臓は齧歯類において、耳よりもパロモマイシンの毒性影響に感受性の高い標的臓器であるように思われる。

一連の遺伝毒性試験が GLP 条件下で実施されており、これには、*in vitro* 細菌変異原性分析（エイムズ試験）、哺乳動物細胞（CHO）における遺伝子突然変異に関する *in vitro* 分析、*in vivo* マウス小核試験が含まれた。試験結果はすべて陰性であった。

GLP を遵守した 2 つの 2 年間試験——Sprague-Dawley ラットにおける慢性毒性 - 発がん性統合試験とビーグル犬における慢性毒性試験——が実施されていた。いずれの試験でも動物は、0、100、2000 および 50 000 mg/kg 飼料（ラットでは約 3.9、78.5 および 1950 mg/kg；ビーグル犬で 3.4、6.8、1700 mg/kg）の硫酸パロモマイシンを混餌投与した。

ラットにおいて、最高暴露レベルでは、体重増加量および摂餌量が減少し、尿 pH が一貫して低かった。尿 pH は、その他の投与群でも、一時的な低下を示した。新生物性または非新生物性変性に、用量依存性の増加の証拠は認められなかった。NOEL は 2000 mg/kg 飼料（約 78.5 mg/kg）であった。

イヌは、ラットと比べパロモマイシンの毒性に対する感受性が顕著に高いように思える。2000 mg/kg 飼料（約 68 mg/kg）から、白内障および尿細管の病変に用量依存性の増加が観察された。NOEL は 100 mg/kg 飼料（約 3.4 mg/kg）であった。

パロモマイシン 1000 mg/kg 飼料を 2 ヶ月間与えたニワトリでトリコレラワクチンへの反応に影響はなかった、という情報を除き、免疫機能に関する特別な試験はなかった。標準的な毒性試験のいずれでも、免疫反応への毒性影響を示唆する証拠は認められなかった。

パロモマイシン残留物がヒトの腸内フローラに及ぼす影響が調べられた。

Escherichia coli、*Proteus* および *Lactobacilli* は特に感受性が高いことが確認されたのに対し、*Klebsiella*、*Clostridia* および *Enterococci* は相対的な上昇傾向を示した。適切な *in vitro* 試験では、*Escherichia coli* および *Lactobacilli* の高い感受性が確認された：これら感受性が最も高い細菌での MIC_{50} 値は 10 „g/ml であった。

パロモマイシンは授乳中の動物への使用を想定していないので、スターターカルチャー培養に対する残留物の影響は調べなかった。

パロモマイシンのヒトへの使用に関するあらゆる出版物のレビューを実施した。パロモマイシンの臨床関連文書は膨大であるが、生殖機能への有害影響は報告されていない。パロモマイシンは生殖系への副作用はない、という一般的合意は、妊娠女性、子ども、幼児、青少年など病理学的条件がさまざまに異なる人々への広範な臨床使用により裏付けられている。

パロモマイシンは妊娠中のジアルジア症治療用の選択的薬剤と考えられている。パロモマイシンは消化管からほとんど吸収されないので、妊娠中にも極めて高用量を投与できる。パロモマイシンは子どもや幼児に臨床使用されており、その広範な記録は、パロモマイシンが幼い子どもに安全に使用できることを示している。結果はすべて、パロモマイシンが授乳期間中にも使用でき、母親および幼児への有害影響を伴わないことを明白に示している。パロモマイシンを若い男性および成人男性の淋疾性尿管炎の治療に使用し、男性の生殖機能にも有害影響がないことが報告されている。

報告された有害影響は他のアミノグリコシドで誘発されるものと同様で、過敏反応や尿細管ネフロパシーなどが含まれる。しかし、ヒトにおいて有害影響がないレベルを決定するための詳細なデータは提示されていない。

ヒトボランティアでの試験では、試験した低用量群でさえパロモマイシンの腸内フローラへの影響が観察された（0.75 g/日、すなわち、12.5 mg/kg で、糞中パロモマイシン濃度が少なくとも 300 mg/L となった）。

イヌを用いた経口慢性毒性試験で得られた NOEL 3.4 mg/kg/日に基づき、安全係数 100 を適用して、毒物学的 ADI 0.034 mg/kg（つまり 2mg/人）を決定した。

微生物学的リスクを評価するには、CVMP が推奨する以下の式を使用した：

$$\text{ADI}\ (\mu\text{g/kg}) = \frac{\dfrac{\text{最も感受性が高い細菌の } MIC_{50} \times CF2}{CF1}\ (\mu\text{g/ml}) \times 1\text{ 日糞排泄量 (150 ml)}}{\text{細菌が利用できる経口用量画分} \times \text{ヒト体重 (60 kg)}}$$

上の式に基づき、細菌学的 ADI を以下のごとく算出できる：

$$\text{ADI} = \frac{\dfrac{10 \times 1}{3} \times 150}{0.95 \times 60} = 25\ \mu\text{g/kg}、\text{すなわち}\ 1500\ \mu\text{g/人}$$

以下の仮定を立てた：

- CF1＝1、最も感受性の高い細菌での MIC_{50} 値を使用したので；
- CF2＝1、*in vitro* 条件を *in vivo* 条件に訂正するための情報がないので
- 150 g は 1 日糞排泄量；
- 腸内フローラが利用する経口用量画分 ＝ 0.95、経口暴露の際の全身バイオアベイラビリティーは極くわずかで、正確な推定値がない状況では、投与量の 95%が吸収されないまま、と慎重な仮定を使用する。

端数を切り捨てて出した 25 μg/kg の微生物学的 ADI は、毒物学的 ADI 34 μg/kg より低いので、この微生物学的 ADI がパロモマイシンの安全評価であると考えられた。

445　ピペラジン
EU
(A-EU-445(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Piperazine Summary report (1) (1999)

γ-アミノ酪酸（GABA）様物質としてのピペラジンとその塩は、線虫寄生虫に可逆的な弛緩性麻痺を誘発する。これは、細胞膜の過分極と、これに続く、自然発生スパイク電位の抑制によって引き起こされるものである。麻痺した線虫は、通常の蠕動運動により腸管内腔から押し出される。

哺乳動物種では、ピペラジンは脳波に変化を引き起こすことがある。分離した平滑筋に誘発される用量依存性の収縮は、アトロピンによって抑制されることから、ムスカリン性コリン作動性受容体により媒介されていると思われる。最も感受性が高い動物種であるウサギでは、50 mg/kg/日以上を反復経口投与した際に、用量依存性の脳波の変化を引き起こし得る。ピペラジンは、15～300 mg/kg を静脈内投与すると、平滑筋、心筋（筋活動の低下）および骨格筋（増強）に影響を及ぼす。高用量（100～500 mg/kg）を静脈内投与すると、やはり感受性が高い動物種であるネコにおいて、コリン作動性効果、筋肉収縮抑制および呼吸停止を誘発する。

ヒトへ経口投与後、ピペラジンは急速に吸収され、主にかつ急速に尿へ排泄されることが分かっている。投与後の最初の 24 時間で、投与量の 40%近くが排泄された。尿中ピペラジン排泄曲線の形を見ると、排泄に少なくとも 2 つの相が認められる。最も急速で支配的な相は、半減期が数時間である。胃液中では投与後の 30 分で既に、N-モノニトロソピペラジンへの部分的代謝が起こっており、これは血液では検出されず、主に最初の 6 時間以内に――半分は 3 時間以内に――尿に排泄された。

産卵鶏 4 羽にピペラジン（^{14}C-ピペラジン二塩酸塩 300 mg/kg、ピペラジン塩基では 154.5 mg/kg に相当）を経口投与後、ピペラジンは急速に吸収された。血漿中放射能濃度のピークは投与から 1 時間後に現れた（ピペラジン 26.72 „g/ml 血漿）。主な排泄経路は排泄物で

あり、血漿中放射能濃度の急速な低下と一致していた。排泄物中での放射能の定量的回収率は、投与から 168 時間後で投与量の約 85%に達し、投与から 24 時間後には既に 70%が回収されていた。排泄物中の主成分は未変化ピペラジンであった（24 時間後に約 60%、投与から 7 日後に約 50%）。

ブタ雄 1 匹および雌 1 匹に経口投与後、ピペラジンは急速に吸収された（ピペラジン塩基では 154.5 mg/kg に相当する 300 mg/kg の ^{14}C-ピペラジン二塩酸塩）。血漿中放射能濃度のピークは投与から 1 時間後に見られた（ピペラジン塩基 22.75 μg/ml 血漿）。主な排泄経路は尿経由であり、血漿中放射能濃度の急速な低下と一致して、ピペラジンおよびその代謝物は急速に排泄された。投与から 24 時間以内に、投与量の 46%が尿中で回収された。尿および糞中の主成分は未変化のピペラジン（尿中において、投与から 24 時間後には 82%、168 時間後には 61%）であったが、いずれの排泄物中にも同定されない代謝物が数種存在した。投与から 168 時間後、投与した放射能の合計 55.7%および 15.9%が尿および糞中で回収された。

ピペラジンとその塩数種を用いて、急性毒性試験が実施された。塩は急速に加水分解されてピペラジンを生成するが、溶解度が低くなるにつれて毒性も低下するという相関を示す。経口投与後のマウスでは以下の LD_{50} 値が観察された：リン酸ピペラジン 22 350 mg/kg（ピペラジン塩基で表示すると 9500 mg/kg）、クエン酸ピペラジン 13 2000 mg/kg および 8500 mg/kg（ピペラジン塩基では 5280 mg/kg および 3400 mg/kg）、ピペラジン二塩酸塩 6200 mg/kg（ピペラジン塩基では 4360 mg/kg）、ピペラジン六水和物 7000 mg/kg（ピペラジン塩基では 3100 mg/kg）、リン酸ピペラジンおよび塩化ピペラジン 6900 mg/kg（ピペラジン塩基では 2900 mg/kg）。マウスを用いた 2 つの異なった試験において、ピペラジン塩基は 1900 mg/kg と 2730 mg/kg という LD_{50} 値を示した。ラットにおける経口 LD_{50} は、ピペラジン塩基で 2050 mg/kg、クエン酸ピペラジンで 11 200 mg/kg（ピペラジン塩基で表記すると 4500 mg/kg）であった。低リポタンパク性の化合物で、動物薬では使用しないスルトシル酸ピペラジンでは、LD_{50} がラットでもマウスでも 11 000 mg/kg（ピペラジン塩基で 2200 mg/kg に相当）を超えた。

反復投与毒性については、ラットに最高 150 mg/kg/日のピペラジン六水和物（66 mg ピペ

ラジン塩基/kg/日に相当）を強制経口投与した30日間試験で、ピペラジンは有害影響を及ぼさなかった。しかし、投与群において、肝臓、筋肉、心臓、腎臓、肺および血清の平均脂質含有量が対照群を有意に下回ったが、両群とも全体重量増加量には差がなかった。

3群のラット（各群に雄6匹、雌6匹）に0、150および1500 mg/kg/日のスルトシル酸ピペラジンを6週間にわたり強制経口投与した。3群動物の体重曲線、血液および尿検査値、臓器重量、臓器の病理組織学的検査結果に異常は認められなかった。

ラット80匹から成る2つの群を雌雄各10匹から成る4つの下位群に分け、0、40、400および1200 mg/kg/日のスルトシル酸ピペラジンを経口投与した。A群は26週間、B群は52週間の投与を受けた。1200 mg/kg/日を投与したラットでは、最初の数週間、流涎の増加が観察された。B群の1200 mg/kg/日群では、26週目に雌1匹が死亡した。B群では、40 mg/kg/日の雌の脾臓、および1200 mg/kg/日雌の腎臓の相対重量に低下が認められた（それぞれ15.2%、10.8%）。雄では、3用量群すべてで前立腺の相対重量が低下し（それぞれ27.6%、33.3%、38.1%）、40 mg/kg/日および400 mg/kg/日で脳相対重量が低下した（それぞれ17.7%、14%）。しかし、影響は用量依存性ではなく、スルトシル酸ピペラジンの明白な影響は確認できなかった。

3群のビーグル犬（各群雄4匹、雌4匹）にピペラジン二塩酸塩を低用量および中用量群として（混餌濃度）92.3 mg/kg飼料（3 mgピペラジン二塩酸塩/kg/日に相当）および369.2 mg/kg飼料（12.3 mg/kg/日）で、また、高用量群として1476.8 mg/kg飼料（49.7 mg/kg/日）を第1～5週目まで、3692 mg/kg飼料（121.8 mg/kg/日）を第6～13週目まで経口投与した。第4群は対照群とした。外観、行動、体重変化、眼科学的所見、臓器重量、肉眼的および顕微鏡的病理など、ピペラジンに関連する全身毒性症状はいずれの動物にも観察されなかった。4週目および13週目に、対照群の血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ値が低下したが、投与群では一定であった。ピペラジン二塩酸塩121.8 mg/kg/日という高用量は投与期間を通して投与したわけではないので、ピペラジン二塩酸塩49.7 mg/kg/日（ピペラジン塩基として25 mg/kg/日に相当）をイヌにおけるNOELと見なした。

ピペラジンは使用歴が十分であることを考慮すると、これが標的動物の耐容性に有意な懸

念をもたらすとは考えられない。若齢動物（例えば、4 週齢の仔ウシ）にも有害な影響を与えることなく投与できる。ウマ成獣および家禽類は、副作用を示すことなく、110 mg/kg という治療量の 6～7 倍を許容する。仔ウシに治療量の 4 倍のアジピン酸ピペラジン（110 mg/kg）を投与すると一過性の下痢、鼓脹（tympany）および食欲不振を引き起こした。治療量の 4 倍をイノシシに強制経口投与すると、糞が半液状となり、食欲が落ちたが、持続影響はなかった。家畜では、ピペラジン塩基で計算した場合、治療指数は少なくとも 3 倍（ネコ）～6 倍（ウマ）である。但し、スルトシル酸ピペラジンについての倍数は決定されていない。過剰摂取による望ましくない影響のリスクは、誘発された嘔吐反射によって吸収量が減少するため、自己限定性である。

一方、GLP 試験において、4 匹のブタにピペラジン二塩酸塩 300 mg /kg を連続 3 日間、強制経口投与した。雄 2 匹に 1500 mg/kg/日（推奨用量の 5 倍）を、別の雄 2 匹には 3000 mg/kg/日（10 倍）を与えた。ブタはすべて 11～13 週齢であった。高用量群および中用量群のブタは死亡した。これらの動物は最初の投与から 0.5 時間以内に、嘔吐、食欲不振、異常な呼吸、運動失調、平伏、筋肉振戦、痙攣、鮮黄色尿および死亡など、主に中枢神経系に関連する有害な症状を呈した。死亡した動物はすべて、空胞性腎尿細管性腎症を示した。300 mg/kg 用量群では一時的尿変色（鮮黄色）が認められ、雄 1 匹が食欲不振、身震いおよび鎮静（subdued）を示した。予想しなかった重度の影響は、飲水への混入投与ではなく、丸薬を使用したことが原因と思われた。

生殖および催奇形性試験が実施された：

ピペラジン二塩酸塩を用いた 2 世代繁殖試験では、以下の濃度でラット（32 匹/性/群）に 17 週間、混餌投与された：5000 mg/kg 飼料（性別および試験週により 278～780 mg/kg/日に相当）、12000 mg/kg 飼料（669～1923 mg/kg）、25000 mg/kg 飼料（1476～4353 mg/kg/日）。この試験の NOEL は、278～780 mg/kg/日に相当する 5000 mg/kg 飼料であった。

最初の試験では、ラット（n=5）に 250～5000 mg/kg/日のリン酸ピペラジンが 1 日 1 回、妊娠 6～15 日目まで強制経口投与された。着床痕数および生存胎仔数、着床前および着床後の胚損失率、性比は全群とも同様であった。いずれの用量でも催奇形性の証拠は認められ

なかったが、最高用量では母動物毒性および胎仔体重増加の遅延が観察された。この試験では少なくとも 1000 mg/kg/日という NOEL が安全に受け入れることができた。同じ試験をラット 24 匹の群で繰り返し、1000 mg/kg/日という NOEL が再度確認された。

リン酸ピペラジン 100、250、500 mg/kg を強制経口投与したウサギ（n=5）の生殖試験では用量依存性の母動物毒性が最高に達し、最高用量群で雌の死亡（2）、流産（1）および仔における重大異常の増加（対照群での 1.7%に対して 23%）が認められた。観察された主な異常は口蓋裂、臍ヘルニアで、これらは使用した系統のウサギではあまり見られないものである。したがって、100 mg/kg/日よりも高用量のピペラジンは母動物毒性を誘発し、これが結果として（高用量での）催奇形性影響に寄与しているようである。

原核細胞および真核細胞での GLP を遵守した一連の変異原性試験が、*in vitro* および *in vivo* の両方で実施されているが、変異原性の証拠は得られなかった。リン酸ピペラジンを代謝活性化の存在下または非存在下で調べた細菌突然変異試験；同様に、最大で溶解限界（400 „g/ml）までのリン酸ピペラジンを用いた、マウスリンパ種細胞における試験、最高 110 „g/ml のリン酸ピペラジンで処理した *in vitro* 試験（代謝活性化の存在／非存在下）でも、染色体異常を誘発しなかった；リン酸ピペラジン 5000 mg/kg を用いたマウスにおける *in vivo* 小核試験は小核の発生を誘発しなかった。

ピペラジンは亜硝酸塩と相互作用して、発がん物質である可能性があるニトロソアミンを生成することのできる二級アミンであることが知られているため、この生化学的リスクが、いくつかの試験で得られたデータに照らして評価されてきた。

マウスでは、約 625 mg のピペラジン塩基/kg 体重（6250 mg/kg 飼料）が 28 週間にわたり、0.1%亜硝酸塩と共に飲水に混入して投与された。さらに、ピペラジンも亜硝酸塩も加えない基礎飼料を 12 週間与えた後、肺腺腫の数が対照群の 10 倍に増加した。同じ期間ピペラジンだけを投与したマウスでは、その後腫瘍発生率の上昇は見られなかった。

別の試験では、1250 mg/kg/日のピペラジンと 5 mg/kg/日の亜硝酸ナトリウムまたは 138 mg/kg/日のピペラジンと 200 mg/kg/日の亜硝酸ナトリウムを経口投与したマウスにおいて、

肺腺腫の発現頻度が上昇した。1250 mg/kg/日のピペラジンと 1 mg/kg/日の亜硝酸ナトリウムを投与しても、腫瘍の発現頻度は上昇しなかった。
30 mg/kg/日のピペラジンと 70 mg（0.05%）の亜硝酸塩を 1 日 1 回、75 週間にわたって投与したラットでは、腫瘍発生率に上昇は認められなかった。

3 つの試験において、ヒトに経口投与したピペラジンはそれぞれ 0.1、1 および 5%が N-モノニトロソピペラジンへとニトロソ化した。N-モノニトロソピペラジンは実験動物において発がん物質であると考えられるが、N-モノニトロソピペラジンが現実的な暴露条件下でヒトに対して発がんリスクを有するか否かについては、まだかなり異論がある。N-モノニトロソピペラジンの発がん作用は高用量の N-モノニトロソピペラジンと 1,4-ジニトロソピペラジンの不均衡による、と推測されている。N-モノニトロソピペラジンは水溶性であるのに対し、1,4-ジニトロソピペラジンは脂容性である。1,4-ジニトロソピペラジンは細胞膜を通過し、発がん活性にとって重要な反応部位（たとえば、酵素）に達する。つまり、おそらく 1,4-ジニトロソピペラジンは N-モノニトロソピペラジンと異なり、ピペラジンの発がん性ニトロソアミンである。ピペラジン摂取後に、ヒトの胃液、血液、尿を分析したが、1,4-ジニトロソピペラジンを検出することはできなかった。さまざまな数学的モデル（たとえば、米国環境保護庁の発がん物質評価グループによるモデル）を用い、また、これに関連して存在する留保事項を十分に考慮し、ピペラジンのヒトに対する発がんリスクを定量すべく算定（N-モノニトロソピペラジンはヒトに対し発がん性であるという仮定において）した結果、こうしたリスクは、もし存在するとしても、極めて小さいものであろうと思われる。

ヒトにおいて、深刻な有害影響は稀であり、認められた場合は一般に、過剰摂取ないし排泄障害を示すものである。これらは大きな 3 つのカテゴリーに分類される：消化器系、神経系およびアレルギー性。悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、皮膚発疹、じんま疹が時折発生する。重度の神経毒性および脳波異常は、傾眠、めまい、眼振、筋協調不能および筋力低下、運動失調、間代性筋収縮、振戦、痙攣、反射消失などの症状と共に報告されている。ピペラジンは呼吸器系感作剤である。さらに、多形性紅斑および血管浮腫などの過敏反応が数人で発生した。23 年にわたる臨床報告で、ヒトにおける神経学的事象が報告されたのは、233 件だけであった。これらはほとんどすべてが 6 歳以下の子どもおよび 3 g という

限度量を超える過剰摂取によるものであり、したがって、これらの症例を治療量での薬理学的作用として受け入れることはできない。
ジヒドロ塩酸ピペラジンのイヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験から導かれたピペラジンの 25 mg/kg/日という NOEL に基づき、安全係数の 100 を掛けて、毒性学的 ADI は 0.25 mg ピペラジン塩基/kg 体重（60 kg のヒトについて 15 mg ピペラジン塩基に相当）と決定することができる。

12 羽の産卵鶏に放射性標識したピペラジン二塩酸塩（30 mg/kg、154.5 mg ピペラジン塩基/kg に相当）が単回経口投与された。投与から 12、24、48、96 時間後、3 羽ずつの群を屠殺した。ラジオークロマトグラフィー（蛍光検出による TLC および HPLC、定量限界は 25 „g ピペラジン塩基/kg）により残留物を測定した。投与から 12 時間後、放射能の組織中濃度が最も高かったのは肝臓（14140 „g/kg）であり、筋肉、皮膚および脂肪ではそれぞれ 4564、2797、624 „g ピペラジン相当/kg が検出された。ピペラジン塩基での相当値は筋肉において 2210 „g 相当/kg、皮膚において 1421 „g 相当/kg、脂肪において 161 „g 相当/kg、肝臓において 3271 „g 相当/kg であった。

投与から 96 時間後、総残留量は筋肉で、307 „g 相当/kg、皮膚において 457 „g 相当/kg、脂肪において 356 „g 相当/kg、肝臓において 1346 „g 相当/kg であった。ピペラジン塩基残留物での相当値は、皮膚および肝臓中で 28 および 35 „g 相当/kg であるのに対し、筋肉および脂肪での同値は定量限界である 25 „g/kg を下回った。

投与から 12 時間後、産卵鶏の可食組織への総取り込み量は 3035 „g で、ADI の 20%を占めている。

468　ピルリマイシン
EU
(A-EU-468(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Pirlimycin Summary report (2) (2000)

29 mg/kg の ^{14}C-塩酸ピルリマイシンを 5 日間経口投与したラットにおいて、投与終了時、平均濃度が最も高かったのは肝臓（18000 „g/kg）であり、次いで腎臓（7500 „g/kg）、筋肉（1500 „g/kg）および脂肪（1000 „g/kg）であった。親化合物は肝臓中放射能の 57～76%を占め、ピルリマイシンスルホキシドは 21～42%を占めていた。代謝物のレベルは雄の方が高かった。投与終了時、尿中排泄は投与量の約 5%を占めたのに対し、糞中に排泄されたのは約 60%であった。

in vitro で調べたヒト血清タンパク結合率は約 45%であった。

男性ボランティアに約 1.8 mg/kg の塩酸ピルリマイシンをカプセルに入れ、あるいは溶液として、単回経口投与した。血漿中濃度の平均ピークは、使用した微生物学的分析での検出限界（0.156 „g/ml）を下回る（カプセル）か、またはほぼ同じ（溶液）であった。カプセル投与および溶液経口投与について、48 時間以内の尿中排泄の平均は総投与量それぞれ 4.4%および 7.3%であった。

続く試験において、男性成人ボランティア（処理あたり 5 人）に約 0.83、2.1、4.15 および 8.3 mg/kg のピルリマイシンを経口投与した。投与から 4 時間後に現れた血漿中ピルリマイシン濃度のピークは、0.83、2.1、4.15 および 8.3 mg/kg を投与後の 0.01、0.1、0.2 および 0.6 „g/ml よりも低かった。24 時間の尿中排泄率は総投与量の 2.8～6.9%であった。便中排泄（72 時間に及ぶバイオアッセイで測定）は総投与量の平均 32%であった。

便中回収データに基づき、ヒトの消化管中に残留するピルリマイシンの未吸収画分は控えめに推定して 50%である。

ラットでの経口 LD_{50} は 2524 mg/kg（1976～4414 mg/kg）であった。死亡したラットを剖検すると、腺胃および腎臓髄質にうっ血が認められた。

30 日経口毒性試験において、ラットに 50、160、500 mg/kg/日のジヒドロ塩酸ピペラジンを投与した。500 mg/kg/日では、肝細胞において、ミエロイド小体が少なく、リソソーム数のわずかな増加が認められた。グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼおよびグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの血中濃度は、いずれの用量群でも幾分上昇した。局所刺激性を思わせる胃の組織学的変化が 500 mg/kg および 160 mg/kg で用量依存的には観察されたが、50 mg/kg では組織学的検査は実施されなかった。対照動物では、胃の病変は観察されなかった。より低用量で組織学的検査を実施していないため、NOEL を決定することはできなかった。

13 週間経口毒性試験において、ラットに 10、30、100、300 mg/kg/日の塩酸ピルリマイシンを投与した。30 mg/kg 以上の用量では、雄に血液学的変化（高い平均赤血球ヘモグロビン濃度）および血漿の生化学的変化（総タンパク、グロブリン、アルブミン、クレアチニンの低下など）が認められた。30 mg/kg/日以上の雄では、肝臓の相対重量も低値を示した。NOEL は 10 mg/kg であった。

30 日間経口毒性予備試験において、ビーグル犬に 30、100、300 mg/kg が経口投与された。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの血中濃度の上昇、肝細胞の水腫性変性が 100 および 300 mg/kg で観察された。これらの投与量では、電子顕微鏡により肝細胞中にミエロイド小体も検出された。30 mg/kg/日では、影響は全く検出されなかった。

13 週間毒性試験において、ビーグル犬に 4、16、40、160 mg/kg/日の塩酸ピルリマイシンをゼラチンカプセルに詰めて経口投与した。最高用量群では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの血中濃度が高かった。160 および 40 mg/kg の動物において、流涎および嘔吐が観察された。胃刺激性を思わせる組織学的変化（炎症、リンパ球過形成）が 160 および 40 mg/kg の雌で認められた。NOEL は 16 mg/kg/日であった。

ラットに 100、200、400 mg/kg/日の塩酸ピルリマイシンを強制経口投与した 2 世代繁殖試験において、受胎率または仔の生存率および成長に影響は観察されなかった。200 および 400 mg/kg の成獣では、流涎、過敏症、体重増加量の低下が観察された。全身毒性影響の NOEL は 100 mg/kg/日であった。

胚毒性／胎仔毒性試験において、200、400、800 mg/kg/日の塩酸ピルリマイシンを妊娠 6～15 日目のラットに強制経口投与した。投与期間中における軟便、流涎および体重増加量の減少など母動物毒性が 400 および 800 mg/kg で観察された。400 および 800 mg/kg では、同腹仔あたりの平均着床数がわずかに減少し、高用量では吸収胚率がわずかに上昇した；その結果、800 mg/kg では、同腹仔あたりの生存胎仔数がわずかに減少したが、統計学的に有意ではなかった。胸骨分節の軽微な骨格異常については、すべての用量で、用量依存性の有意な増加が観察された。胚毒性／胎仔毒性の NOEL は特定できなかった。

その後の試験では、妊娠 6～15 日目の妊娠マウスに 100、400、1600 mg/kg を強制経口投与した。高用量では、少数の死亡を伴う中等度ないし重度の下痢により、母動物毒性の証拠が示された。この用量では、投与に起因する唯一の影響は、中等度の、ただし統計学的に有意な、胎仔体重の低下であった。マウスにおいて、母動物毒性および胎仔毒性の NOEL は 400 mg/kg であった。

ピルリマイシンは催奇形性を全く示さない、と結論される。

以下の *in vitro* 試験では、代謝活性の存在下または非存在下で、陰性の結果が得られた：*Salmonella* ミクロソーム試験（TA97、TA98, TA100, TA102、TA1535, TA1537、TA1538 菌株を用いた 2 つの試験）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞および AS52 細胞系における哺乳動物細胞前進遺伝子突然変異試験（HPRT 遺伝子座）、一次ラット肝細胞における不定期 DNA 合成試験（UDS）。

ラットおよびマウス（それぞれ遊離基 90～360 mg/kg および 150～320 mg/kg）を用いた腹腔内投与による小核試験、また、*Drosophila melanogaster*（キイロショウジョウバエ）を用いた伴性劣性致死試験でも、結果は陰性であった。

塩酸ピルリマイシンについては、広範な一連の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性分析において、陰性の結果であったので、ピルリマイシンが変異原性も遺伝毒性も示さないという、十分な証拠が、*in vitro* および *in vivo* で試験したさまざまなエンドポイントにより得られている。

発がん性試験は実施されていない。しかし、ピルリマイシンは変異原性も遺伝毒性も有しないので、また、既知の発がん物質と類縁関係はないので、発がん性に関する更なる情報は必要ない。

ピルリマイシンの腸内細菌に対する阻害活性を調べる *in vitro* 試験が実施された。ピルリマイシンは、*Escherichia coli* などのグラム陰性菌に対して活性が低いないしほとんど不活性であったのに対し、グラム陽性嫌気性菌については最も低い MIC_{50} 値が得られた。

標準的接種密度（10^8 cfu/ml）において、以下の MIC_{50} 値が得られた：*Lactobacillus* では 0.50 „g/ml、*Bacteroides* および *Eubacterium* では 0.25 „g/ml、*Fusobacterium*、*Peptococcus/Peptostreptococcus* では 0.06 „g/ml、*Bifidobacterium* では 0.03 „g/ml。

ヒト腸内条件により近い 10^{10} cfu/ml 接種密度でも同じ活性スペクトルが観察され、*Bifidobacterium* は最も感受性が高く、MIC_{50} 値は 0.12 „g/ml であった。

したがって、細菌学的 ADI を導くためには、感受性が最も高い微生物である *Bifidobacterium* の高い接種密度における MIC_{50} 値が選択された。

塩酸ピルリマイシンおよびその主代謝物であるピルリマイシンスルホキシドの *in vitro* 活性を調べた。塩酸ピルリマイシンの MIC_{50} 値が最も低かったのは、*Bifidobacterium* 種および *Eubacterium* 種であった（0.06 „g/ml）。ピルリマイシンスルホキシドは、かなり活性が低く、*Eubacterium* 種で、最も低い MIC_{50} 値、1.0 „g/ml であった。

つまり、これら分析条件において、親化合物はピルリマイシンスルホキシドに比べて、16

倍高い抗菌活性を示した。

健康な男性ボランティア（処理あたり 5 人）に約 0、0.83、2.1、4.15、8.3 mg/kg のピルリマイシンを経口投与した。投与の 1 および/または 6 日後、50、125、250 または 500 mg のピルリマイシンを投与した被験者でそれぞれ 2、4、5、3 人、対照者でそれぞれ 0、0、1、0 人において *Clostridium difficile* が便中で検出された。*Clostridium difficile* はヒト腸内フローラへの影響を評価するために関連性のあるパラメータではあるが、データは非常に限られており、*in vivo* におけるヒト腸内フローラに影響を及ぼさないピルリマイシンレベルについて、決定的な結論を導くことはできない。

5 種類の乳製品スターターカルチャー（ヨーグルトスターター1、イタリアチーズスターター3、バターミルク／サワークリームスターター1）とインキュベーションした後、40～2400 „g/L のピルリマイシン乳汁中濃度が pH 低下に及ぼす影響を調べた。これらスターターに基づき、生産工程への有害影響は平均濃度 140～590 „g/L で予測することができる、と算出された。数学モデルを使用し、pH が 4.6 となるまでの時間を陰性対照の 2 倍にする個々のスターターカルチャーに対するピルリマイシンの平均レベルを予測した。さらに、平均値に関する 95%予測限界の下限を算出した。各スターターでの 95%予測限界値で最も低かったのは 130 „g/L であった。

追加の試験では、市販のイタリアチーズ培養、HC-13 を用いて、20～1280 „g/L という乳汁中ピルリマイシン濃度がインキュベーション後に pH 低下に及ぼす影響を調べた。培養 HC-13 での平均ピルリマイシン濃度および下方 95%予測限界はそれぞれ 200 および 155 „g/L と決定された。

さらに別の試験では、7 種類の乳製品スターターカルチャーにおける乳汁中リンコマイシンの影響を評価した。3 タイプのヨーグルトスターターおよび 2 タイプのイタリアチーズ培養を調べた。ヨーグルトスターターカルチャーは、平均リンコマイシン濃度（160 „g/L）が最も低く、凝固時間の比が 2 であった。従って、これらスターターカルチャーはリンコマイシンに対して最も感受性が高いと確認された。平均リンコマイシン濃度の比較を実施すると、凝固時間の比が通常スターターカルチャータイプにおけるピルリマイシンでの平

均に対して2となった。これらのデータは、同じスターターカルチャーおよびメーカーを比較した場合、リンコマイシンの平均レベルがピルリマイシンでの平均レベルよりも高いことを証明した。

免疫毒性に関する試験は提出されなかった。しかし、反復投与毒性試験において、ピルリマイシンは白血球および免疫機能に関わる器官に有意な影響を及ぼさなかった。リンパ球の過形成と局所刺激性との併発が、最低40 mg/kgを13週間経口投与した雌イヌの胃において観察された。こうした影響のNOELは16 mg/kgであった。

ヒトにおいて、125 mgの塩酸ピルリマイシン（約1.8 mg/kg）を単回経口投与した被験者10人のうち1人で、軽度の頭痛が観察された。胃腸障害は観察されなかった。健康な男性ボランティア（処理あたり5人）に約0、0.83、2.1、4.15、8.3 mg/kgのピルリマイシンを経口投与した。いかなる臨床症状（胃腸症状を含む）も誘発されなかった。ピルリマイシンを与えた被験者では、好酸球、血清無機リンおよび尿比重に統計学的有意な増加が認められた。

13週間ラット試験では肝臓の相対重量の低下、血液学的変化および血液生化学的変化が30 mg/kg以上の用量で発生したが、この試験のNOELである10 mg/kgに基づき毒性学的ADIを決定することができる。データは良質で、また、ピルリマイシンでは生殖、催奇形性または変異原性／遺伝毒性への影響に対する証拠がないので、ADIを求めるための安全係数100は適切である。このデータに基づき、0.100 mg/kg（即ち6 mg/ヒト）という毒性学的ADIが確認された。しかし、*in vitro*におけるヒト腸内フローラに対する影響については、これよりも低いADIを導くことができる。

480　フェノキシメチルペニシリン
EU
(A-EU-480) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Phenoxymethylpenicillin Summary report (1999)

フェノキシメチルペニシリンは、ベンジルペニシリン（6-アミノペニシリン酸のベンジル誘導体）と、抗菌スペクトルを初めとする多くの特性を共有している。グラム陽性好気性および嫌気性菌に優れた活性を示すが、少なくとも通常の治療濃度では、少数の例外を除き、グラム陰性菌種にはほとんど効果がない。β-ラクタム環の開裂は抗菌活性の喪失に至る。ベンジルペニシリンと同様、ペニシリナーゼ／β-ラクタマーゼに感受性である。

フェノキシメチルペニシリンは酸分解に対し比較的耐性があり、したがって、ベンジルペニシリンよりも消化管から良く吸収される。等しい経口投与量では、ヒト成人血漿中濃度がベンジルペニシリンの2～5倍以上となる。フェノキシメチルペニシリンカリウム500 mgを経口投与すると、3～5 „g/mL の血漿中濃度のピークは、投与後30～60分以内に現れる。フェノキシメチルペニシリンのいったん吸収された後の薬物動態は、ベンジルペニシリンのそれと基本的に同じである。

単回投与毒性、反復投与毒性、標的種における許容性、生殖毒性、変異原性また発がん性に関する実験データは提出されていない。しかし、ペニシリンが動物およびヒトに対して及ぼす直接的毒性影響はごく軽微であることは、確認されている。治療指数は100以上であり、非アレルギー性の毒性影響（骨髄機能低下、顆粒球減少症および肝炎）が出現するのは、極めて高用量を投与した場合だけである。非アレルギー性急性毒性影響が動物およびヒトでときどき報告されているが、これらの多くは、医薬品（プロケイン、カリウム）中でペニシリンが会合している化合物の毒性影響によるものである。いずれのペニシリンについても、催奇形性影響は記録されていない。フェノキシメチルペニシリンは変異原性および発がん性を持たない、と考えられる。

フェノキシメチルペニシリンの免疫毒性に関する試験は提出されていない。グループとしてのペニシリンでは、過敏性反応が最も多い有害影響であり、ヒトにおける薬物アレルギー性の原因として最も多いのがペニシリン類であると考えられている。真のアレルギー反応を引き起こす可能性について、いずれかのペニシリンがグループの他とは異なる、というはっきりした証拠はない。すなわち、ペニシリンはすべて交差感作し、交差反応する。ペニシリン療法と関連するアレルギー反応の発生率は、試験によって 0.7%から 10%まで、さまざまである。ペニシリンの主な有害影響は急性アナフィラキシーと虚脱である。これらの発生率はペニシリンで治療したヒトにおいて 0.015～0.04%と考えられている。より軽度の過敏反応（掻痒症、発熱、血管神経浮腫）はこれよりも多く発生する。ヒトにおけるペニシリン・アレルギーの全体有病率は 3～10%の間と推定されている。

食品中のベンジルペニシリン残留物による感作の証拠はまだない。ペニシリンが、感作したヒトにおいてアレルギー反応を惹起する力に関して、反応を引き起こすペニシリン製剤の圧倒的多数が非経口的に投与されている。しかし、文献を調べると、40μg 未満の摂取で過敏反応が生じた 4 例がある。

フェノキシメチルペニシリンのヒト腸内フローラに対する活性を証明する実験データは報告されていない。しかし、ペニシリンを経口投与した患者全員で腸内フローラの変化が生じることは良く知られている。変化の程度は投与する量と比例している。この影響は通常、臨床的には重大ではなく、治療を止めると、ただちに正常なミクロフローラが復帰する。まれに、フローラの変化の結果として *supra*-感染が起こることもある。

フェノキシメチルペニシリンは数十年間、ヒトの医療に広く使用されてきた。成人への推奨用量は 1000～3000 mg/日を 2 ないし 4 回に分けて投与し、子どもでは 30～70 mg/kg を 2 ないし 3 回に分けて投与する。フェノキシメチルペニシリンは一般に良く許容されるが、一過性の悪心、下痢およびアレルギー反応を引き起こすこともある。経口投与の場合、真のアナフィラキシー反応は極めて稀である。

CVMP は前にベンジルペニシリンを評価し、アレルギーが食品中残留物の安全評価の決定要因である、と結論した。アレルギー作用に関する NOEL を決定するための適切なデータ

は提示されていないため、ヒト臨床データを使用して安全レベルを推定した。食品中に残留するベンジルペニシリンがヒトにおいて感作性を有するという証拠は見いだせなかった。したがって、食品中安全レベルは、ベンジルペニシリンが既に感作しているヒトにアレルギー反応を惹起する活性に基づいて決定することとした。10 単位（6μg）という少量のベンジルペニシリンでも場合によってはアレルギー反応を引き起こすと報告されているが、最高約 50 単位 (30μg) の経口投与に伴う消費者へのリスクはさほど重大ではない、と CVMP は結論した。

1990 年に開催された第 36 回会議において、食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門家委員会 (JECFA) は、ベンジルペニシリンの安全評価において CVMP と同じ方法を採用した。しかし、NOEL を決定できるだけの十分なデータがなかったため、ベンジルペニシリンに関する MRL を確立することはせず、代わりに、食品からの 1 日ベンジルペニシリン摂取量を可能な限り低く抑え、いかなる場合も 30 „g 以下にすることを推奨した。

フェノキシメチルペニシリンでも状況は、ベンジルペニシリンについて前に記したと同様である。すなわち、ADI の設定に必要な NOEL を確定するために利用できる適切な実験データがない。こうしたデータがない状況において、フェノキシメチルペニシリンはベンジルペニシリンで使用したものと同じ方法で評価するのが望ましいと思われる。これら 2 つのペニシリンが該当するすべての面において非常に似ているからである。すなわち、動物由来の食品中に存在するベンジルペニシリン残留物の消費者への安全評価について前に出した結論を、ブタ組織中残留物に関するフェノキシメチルペニシリンにも適用する。

580　ベダプロフェン
EU
(A-EU-580(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Vedaprofen Summary report (1) (1995)

最終ゲル製剤中ベダプロフェンの単回および反復経口投与後における吸収は、急速（血漿中レベルは投与後 2 時間以内に最高に達する）かつほぼ完全である（バイオアベイラビリティーは 80～90%)。ベダプロフェンは血漿タンパクとの結合能が高い（≧99%)。血漿での排出半減期は 350～500 分である。反復投与後の薬物動態は、投与開始後ただちに定常状態に達し、蓄積は起こらないことを示している。1～2 mg/kg の用量範囲において、動態は用量に依存して線形であるように思われる。

Phase I－ベダプロフェンの生物変換は分子の芳香族部分には起こらず、主にシクロヘキサン環に起こる。血漿中の主要な成分は親化合物であり、代謝物 VII（モノヒドロキシル化誘導体）がこれに続く。尿中では、親化合物はほとんど検出されず、最も多量に見いだされるのは代謝物 VII である。

尿中排泄は投与量の約 70%を占め、糞中排泄は 10～14%を占める。代謝物の活性はすべて、トロンボキサン B2 生成阻害で比較すると、ベダプロフェンの 1/2.5～1/20 である。最も多量の代謝物 VII の活性はベダプロフェンの 1/20 以下である。

ベダプロフェンは、ラットおよびマウスに経口投与した場合、中程度の急性毒性を示す（LD_{50} はラットで 222～317 mg/kg、マウスで 401～519 mg/kg)。モルモットに皮内および経皮投与したが、アレルゲン性は認められなかった。

反復投与毒性試験および許容試験（13 週間ラット、13 週間ミニブタ、3 週間ウサギ、4～21 日イヌ、13 週間イヌ）の結果によると、主な毒性影響は、他の NSAID とまったく同様に、消化器（胃と消化管の潰瘍／腹膜炎）であった。この他の毒性影響としては、体重および摂餌量の減少、再生低色素性貧血および白血球増加症、生化学的障害、脾臓、胸腺、

肝臓および腎臓への影響などが挙げられる。これら影響はすべて、おそらく、ベダプロフェンの薬力学的活性、すなわち、プロスタグランジン合成阻害に起因するものと考えることができる。ベダプロフェンについて、経口 NOEL は 13 週間イヌ試験から 0.125 mg/kg/日と決定することができた。

ウマでの許容試験は実施されていない。しかし、雌ウマを用いた生殖安全性試験において、推奨用量の 2 倍を最大投与期間中に投与したが、副作用はなかった。

いくつかの試験において、ベダプロフェンが妊娠率、生殖に及ぼす影響、胚／胎仔毒性および催奇形性（ラット／ウサギ／雌イヌ／雌ウマ）に与える影響について調べられた。これらの試験で観察されたのは母動物毒性だけ（体重、摂餌量、排便量、巨脾、腸間膜リンパ節肥大）、であり、NOEL は 5 mg/kg/日であった。2 世代繁殖試験は実施されていない。実施した試験において、ベダプロフェンは妊娠率への影響を及ぼさず、胚毒性および催奇形性を示さず、また、個々の動物の非定期的治療用としてしか使用されないので、2 世代繁殖試験は必要ないと考えられた。また、化学的に類縁である NSAID は生殖への影響を及ぼさない。

ベダプロフェンは分娩時に重要な役割を果たす PGF_2 の活性および合成を阻害するので、出産の直前にはベダプロフェンによる治療を中止すべきである。

ベダプロフェンは *in vitro*（細菌、哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験、哺乳動物細胞における染色体異常試験で陰性）および *in vivo*（小核試験で陰性）において変異原性を示さなかった。慢性毒性／発がん性試験は実施されていない。ベダプロフェンは、発がん性であることが既知の薬剤クラスには属しておらず、また、変異原性および毒性試験ではベダプロフェンの発がん性を疑わせる症状はなかったので、上記の試験は不必要と思われる。

ベダプロフェンは最初ヒト用として開発されたので、薬物動態および許容試験が健康なボランティアで実施されてきた。血漿レベルは投与後 2 時間以内にピークに達し、半減期は 2～3 時間と、血漿からの排出は急速である。100 および 200 mg のベダプロフェンを反復

投与しても、血漿への蓄積は起こらない。上腹部不快感（特に高用量で）を除き、許容性は良好である。

他に、ヒトボランティアにおける 4 つの臨床試験が提出された。これらの結果によると、有効量のベダプロフェンはあまり許容されない。非有効量でも、有害影響が認められた（NOEL 50 mg/人）。被験者が少数であるため、また、データの質が不十分であるため、ADI の決定にこれら試験を使用することはできない。

13 週間イヌ試験で得られた 0.125 mg/kg/日という全体 NOEL に基づき、安全係数 100 を用いて、ベダプロフェンの毒性学的 ADI は 1.25 „g/kg（体重 60 kg のヒトで 75 „g/日に相当）とすることができる。

581 ベタメタゾン
EU
(A-EU-581) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Betamethasone Summary report (1999)

ベタメタゾンの薬理活性はデキサメタゾンのそれと非常に似ていた。ラット・ヘパトーマ組織培養細胞における糖質コルチコイド受容体の親和性（log K_D）は、デキサメタゾンで8.47、ベタメタゾンで8.55であった。いくつかの試験において、両物質の抗リューマチ能は同等であった。ベタメタゾンは、最高0.004 mg/kgを経口投与したラット肝臓において、チロシンアミノトランスフェラーゼ活性を有意に上昇させることはなかった。さらに用量が高くなると、チロシンアミノトランスフェラーゼ活性が用量に依存して統計学的に有意に上昇した。薬理学的NOELは0.004 mg/kgであった。

ベタメタゾンの薬物動態はヒト、妊娠および授乳ラット、および*in vitro*試験で調べられた。リン酸二水素ナトリウムベタメタゾンは*in vivo*で急速に脱エステル化し、ベタメタゾンに変わった。3種類の錠剤を2 mg/人の用量でボランティアに経口投与したところ、血漿C_{max}は投与後約2時間で24～25 ng/mLであった。もう1つ別の試験では、経口投与量の58～80%が、投与から48時間以内に、未代謝ベタメタゾンと6種の代謝物の混合物として尿から回収された。ヒトにおける経口バイオアベイラビリティーは少なくとも70%と推定された。ヒト、イヌ、ラットおよびウシの血漿を用いた*in vitro*試験において、ベタメタゾンは多くが血漿タンパク質と結合した。ベタメタゾンは組織に広く分布した。1 mg/kgを皮下投与した妊娠ラットでは、母動物の肝臓、腎臓および副腎、ならびに胚体外膜中での放射能濃度が、母動物の血漿中レベルよりも高かった。同じ用量を授乳中ラットに投与すると、乳汁中の放射能濃度が投与から6時間後に122.3 ng/mLというピークに達した。代謝経路は他のコルチコステロイドと同様で、11β-ヒドロキシル基のケトンへの酸化、C-20ケトンの還元によるアルコール生成、C-6位におけるヒドロキシル化、C-17側鎖の喪失と17-オキソステロイドの生成が関与する。

吉草酸ベタメタゾンについてもリン酸水素二ナトリウムベタメタゾンについても、ラット、

マウスおよびイヌでの急性経口 LD_{50} 値は 1000 mg/kg 以上と報告された。

Pre-GLP 反復投与経口毒性試験がラットで実施され、0.024～3 mg/kg/日のベタメタゾン（フリーアルコール）および 0.24～30 mg/kg/日のベタメタゾン-17-吉草酸が投与された。対照群には溶媒である蒸留水またはカルボキシメチルセルロース水溶液を投与した。これらの試験は 28 日～9 ヶ月間にわたり実施された。影響としては、体重増加量の低下、白血球減少症、リンパ球減少症、好酸球減少症、胸腺および副腎の萎縮などが見られた。NOEL は決定されなかった。

2 匹/性/群のビーグル犬に 0、0.5、1、2 mg/kg/日のベタメタゾン-17-吉草酸をゼラチンカプセルに入れ、週に 6 日、6 週間にわたり投与した。もう 1 つの群には、同じ投与スケジュールで、1 mg/kg のベタメタゾンフリーアルコールを経口投与した。全投与群で、筋肉消耗、腹部膨満および多渇症、リンパ球減少症および好酸球減少症、副腎および胸腺萎縮が認められた。肝臓の絶対重量が有意に高値であった。NOEL は決定されなかった。肝臓変化を調べるため、2 匹／群のイヌに溶媒または 0.45 mg/kg/日のベタメタゾンを 28 日間筋内注射する特別な試験が実施された。投与期間の終了時、投与動物の肝臓重量は対照動物の肝臓の 3 倍で、3 倍のグリコーゲンを含んでいた。

アカゲザルを用いた 12 ヶ月反復投与毒性試験が実施され、0、0.2、0.4、0.8、2 mg/kg/日のベタメタゾンアルコールが投与された。影響としては、ベタメタゾンの薬理活性によるもので、体重増加量の低下、リンパ球減少症、好酸球減少症、肝臓毒性および副腎、リンパ節の萎縮が認められた。この試験については簡単な要旨しかなく、結論を導くことはできなかったので、NOEL は決定しなかった。

最近の生殖試験において、Wistar 系ラットの群に 0、0.01、0.1、1 mg/kg/日の酪酸プロピオン酸ベタメタゾンを投与した。雄には交尾前の 9 週間、雌には交尾前の 2 週間とその後妊娠 7 日目まで、投与した。雄では、1 mg/kg/日において体重増加量および摂餌量が減少し、投与終了時には多数の臓器で重量が有意に低下した。0.1 mg/kg 以上において、胸腺の重量が雌雄とも有意に低下した。1 mg/kg では、着床率が有意に低下し、吸収胚の発生率が有意に上昇し、雌胎仔の平均体重が有意に低下した。雄および雌の生殖率、黄体数には、い

ずれの用量レベルでも影響はなかった。胸腺重量が次の0.1 mg/kg/日で低下したことから、全体NOELは0.01 mg/kg/日であった。

ウサギに非経口的に投与した、4 つの催奇形性試験が実施された。2 つの試験では群サイズが不適切であり、簡単な報告しかない。両試験とも、口蓋裂を有する胎仔が観察され、NOEL は決定しなかった。3 番目の試験では、群サイズの記述がなく、肉眼的および軟組織の異常に関する詳細な記述がない。また、この試験では簡単な要旨しか入手できなかった。4 番目の試験は適切に実施され、各 17 匹の妊娠 JW-KBL ウサギに 0、0.0001、0.001、0.003 または 0.01 mg/kg/日の酪酸プロピオン酸ベタメタゾンが妊娠 6 日目から 18 日目に皮下注射された。0.01 mg/kg/日で母動物の体重増加量が有意に低下した。0.01 mg/kg において、胎仔体重が有意に低下し、奇形および骨格変異を有する胎仔の発生率が有意に上昇した。0.01 mg/kg/日の胎仔 4 匹が口蓋裂を有し、8 匹が手根関節の屈曲拘縮を示した。催奇形性についても胎仔毒性についても NOEL は 0.003 mg/kg/日であった。コルチコステロイドベクロメタゾン（9α-位にフッ素ではなく塩素原子を持つ）を用いた試験の結果によると、ウサギにおいて、皮下経路は経口経路よりも生殖への影響を検出する感度が高かった。したがって、経口投与後のベタメタゾンの NOEL は更に高いものと推定される。

簡単な要約によると、0.05、0.2、0.3 mg/日のベタメタゾンが交尾した雌ラットに妊娠 12 日目から 15 日目まで皮下注射され、胎仔のそれぞれ 17%、46%、85%で口蓋裂が認められた。もう 1 つの試験では、妊娠した雌 Wistar ラットに 0、0.05、0.4、3.2 mg/kg/日の酪酸プロピオン酸ベタメタゾンが妊娠 7 日目から 17 日目まで皮下注射された。用量群あたり 23 匹の母動物を、妊娠 21 日目に帝王切開した。0.4 および 3.2 mg/kg/日群では、母動物の体重増加量が有意に低下し、全投与群で副腎、脾臓および胸腺の絶対および相対重量が用量に依存して有意に低下した。0.4 および 3.2 mg/kg 群では吸収胚が有意に増加し、全投与群で胎仔体重が有意に低下した。3.2 mg/kg 群では、胎仔 8 匹が胸骨分節に奇形を有した。用量群あたり 10 匹の別の母動物には、出産させ、離乳時まで仔を育てさせた。0.4 および 3.2 mg/kg において、仔の体重および生存率に有害影響が認められた。発達および行動検査においてベタメタゾンに起因する影響は観察されず、また、仔の生殖能に有害影響はなかった。催奇形性の NOEL は 0.4 mg/kg/日であった。

妊娠の異なる時期に0.1～10 mg/kg/日のベタメタゾンアルコールをマウスに皮下注射した、

実施と報告が貧弱な2つの催奇形性試験からは、NOELに関する結論を出すことはできなかった。最初の試験では、0.1または0.2 mg/kg/日のベタメタゾンが使用され、各群の仔のそれぞれ81%および71%に口蓋裂が認められた。コルチコステロイドベクロメタゾン（9α-位にフッ素ではなく塩素原子を持つ）を用いた試験の結果によると、皮下経路はマウスにおける生殖影響を検出する上で経口経路よりも感受性が高かった。ベクロメタゾンについて、経口投与および皮下投与したときICRマウスにおける催奇形性に関するNOELは、それぞれ0.08および0.04 mg/kg/日と決定された。

周産期／出生後試験において、各群23匹の妊娠Wistarラットに0、0.004、0.04、0.4 mg/kgの酪酸プロピオン酸ベタメタゾンを妊娠17日目から授乳21日目まで皮下投与した。0.4 mg/kgでは、母動物の体重増加量が低下し、生産仔数が有意に減少した。仔の体重増加量、仔の発達または生殖能にベタメタゾンの影響はなかった。NOELは0.04 mg/kg/日であった。

Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102および*Escherichia coli* WP2 uvrAにおける遺伝子突然変異を見る*in vitro*アッセイ、ならびに、チャイニーズハムスター（CHO）卵巣細胞における*in vitro*前進点突然変異アッセイ（HPRT遺伝子座）で陰性の結果が得られた。ヒト末梢血液リンパ球における*in vitro*染色体異常試験では、代謝活性化系の存在下で処理し、20時間後にサンプルを採取した細菌培養で、構造および数的異常を有する細胞数が有意に増加した。投与から44時間後に採取した培養では、構造または数的異常を有する細胞数の増加は認められず、代謝活性化の非存在下で実施した検査はすべて陰性であった。*In vivo*小核試験が実施され、各群雄5匹、雌5匹のマウスに0、250、500、1000 mg/kg/日を24時間置いて2回、腹腔内注射し、投与から24時間後および48時間後に屠殺した。48時間後のサンプル採取時、250および500 mg/kg/日（1000 mg/kg/日ではない）の雄（雌にはない）において、小核化した多染性赤血球が統計学的に有意に増加した。小核化した多染性赤血球の増加は雄だけで観察され、依然として背景対照の範囲内であるがめ、これは陰性の結果と見なした。

ベタメタゾンの発がん性に関するデータはない。ただし、ベタメタゾンの化学構造には何らの構造変化も含まれなかった。プレドニゾロンおよびその前駆物質であるプレドニゾンについて発表されたデータ、ならびに、トリアムシノロンを用いたラット(0.00005、0.0002、

0.001 mg/kg/日を強制経口投与）およびマウス（0.0001、0.0006、0.003 kg）を用いた発がん性試験の非常に短い報告書は、発がん性の証拠を報告していない。ヒト疫学調査でも、数種の糖質コルチコイドを投与したとき、がんの発生率の上昇は報告されなかった。ヒトのデータの質は低いが、ベタメタゾンが発がん性を有するとは考えられなかった。

ベタメタゾンがヒト腸内フローラまたは食品加工に使用される微生物に影響を及ぼす可能性について、データはなかった。しかし、ベタメタゾンの性質を考慮すると、こうしたデータが必要とは考えられなかった。

他の糖質コルチコイドと同様、ベタメタゾンは免疫系に対し抑制作用を持つ。特殊な試験において、デキサメタゾンとベタメタゾンがナチュラルキラー細胞による細胞毒性分析において比較された。両者の MIC_{50} 値はそれぞれ 5×10^{-6} および 4×10^{-6} mg/mL であった。

ベタメタゾンはベタメタゾンアルコールや多様なエステルとして、長年にわたりヒトの医療に広く使用されてきた。リュウマチ性関節炎、重度の過敏反応、クローン病、溶血性貧血、白血病および悪性リンパ腫などの症状を治療するために、経口用、静脈内投与、または筋肉注射用の製剤がある。アレルギー症状または炎症症状を治療するための局所用製剤、さらには、喘息治療用として吸入投与する製剤もある。通常の経口用量は、最初の数日間1.5～5 mg/日とし、その後 2～5 日置きに 0.25～0.5 mg/日ずつ、維持量である約 0.5 mg/日まで減量する。用量の減量は、副腎不全を避けるため、数段階に分けて実施しなければならない。ベタメタゾン製剤は一般に良く許容されるが、免疫系を抑制するので患者の感染感受性が高まる。ベタメタゾンは、胎児に口蓋裂や子宮内成長遅延が生じるおそれがあるため、妊娠中は禁忌である。ただし、早産の場合には、胎児の器官および組織の成熟を早め、周産期死亡率を抑えるため、ベタメタゾンを妊娠期間中に投与することもある。こうした子どもを最高 12 才まで検査した疫学調査において、有害影響は認められなかった。

ベタメタゾンがラットにおいて肝チロシンアミノトランスフェラーゼ活性を誘導する NOEL として 0.004 mg/kg が確認され、これから 0.00004 mg/kg/日という ADI が導かれた。しかし、ベタメタゾンとデキサメタゾンとでは、16-メチル基がベタメタゾンではステロイド部分の面上に突き出ており（16β-エピマー）、デキサメタゾンでは面下に突き出ている

（16α-エピマー）という配座の違いを除き、化学構造が同じであり、両者は非常に良く似た毒性学的特性および等しい糖質コルチコイド活性を有する。したがって、ベタメタゾンでのADIは前にデキサメタゾンについて決定された0.000015 mg/kg体重と同じであろうと思われた。

583-1　ペネタメート
EU
(A-EU-583(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Penethamate (hydriodide) Summary report (1)

ペネタメートは急速にベンジルペニシリンに変換される。37℃および pH7.3（生理条件）では、水溶液中のペネタメートの半減期は 23 分である。32℃の組織ホモジネート中ではペネタメートの半分は 2 時間以内に加水分解され、20 時間後にはペネタメートは残留していなかった。

ベンジルペニシリン自体の毒性は低い。そのため、そのペニシリンエステルの毒性作用は、加水分解により放出されるアルコールに依存し、そのアルコールが決定因子である。プロカインペニシリンおよびpenethamate hydriodide は共に加水分解により放出されるエステル化ジエチルアミノエタノール基を持つため、それら 2 種類の化合物は同様の毒性プロフィールを示す。

実験動物における penethamate hydriodide の急性期 LD_{50} は、経口または皮下投与後では 2000 mg/kg 以上、腹腔内投与後では 300～1650 mg/kg、静脈内投与では 30～90 mg/kg である。

反復投与毒性試験では、ラットに 200 mg/kg/日を 7 週間皮下投与したが、成長率には変化はなく、血液パラメータが有意に上昇することもなかった。また、試験期間終了時の剖検で投与に関連する異常も検出されなかった。ウサギに 25 または 50 ml/kg/日の用量を、20 または 36 日間筋内注射した試験でも、同様の結果が得られた。

ラットにおけるジエチルアミノエタノールの急性経口 LD_{50} は、1300～5600 mg/kg である。腹腔内投与後の LD_{50} は 1220 mg/kg である。他のいくつかの脂肪族アミンと同様に、ジエチルアミノエタノールは、眼および粘膜に対する刺激物質である。ペネタメートの加水分解により放出されるジエチルアミノエタノールは少量であるため、この化合物に何らかの毒性リスクがある可能性は低いと思われる。

ペネタメート投与動物における残留物の生殖毒性、変異原性／発がん性、免疫毒性、ならびに微生物特性に関して正式な試験は行われていない。ペネタメートは体内で急速に加水分解されてベンジルペニシリンになるため、ペネタメートがベンジルペニシリンと有意に異なる作用を発揮すると仮定する根拠はほとんどない。ベンジルペニシリンの作用はよく知られている。

ペネタメートは急速にベンジルペニシリンに変換されるため、残留物試験を提出しなかった。

複数の試験において penethamate hydriodide は 400 例を超えるヒトに投与されている。その結果に基づき、penethamate hydriodide の毒性は低く、プロカインペニシリンと同程度と思われる。ペネタメートは、ヨーロッパ数ヶ国および米国でヒトへの使用が認められている。

食用牛肉組織および牛乳中のベンジルペニシリンを検出するための、有効性が確認されている分析方法がある。その定量限界は、牛乳では 3 „g/L、食用組織では 10 „g/kg である。その検出限界は、牛乳では 0.9 „g/L、食用組織では 2 „g/kg 未満である。

615-2　マルボフロキサシン
EU
(A-EU-615(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Marbofloxacin Summary report (2)

マルボフロキサシンは、経口および非経口投与後に十分に吸収された。C_{max}および曲線下面積（AUC）の値は投与量と比例した。経口バイオアベイラビリティは、いくつかの種で100%に近かった。マルボフロキサシンは組織中に広く分布した。ラットおよびイヌでは、マルボフロキサシンの肺、肝臓、腎臓等の組織中濃度は、その血漿中濃度より高かった。ヒト、実験動物、ならびにブタでは、マルボフロキサシンはわずかに血漿中のタンパク質と結合した（10%未満）。ウシではやや高い結合率（30%程度）が認められた。マルボフロキサシンは、ほとんどが尿中に排泄された。いずれの種でも、マルボフロキサシンの未変化体が組織および排泄物中の残留物の主成分であった。マルボフロキサシン抱合体の残留物の一部は、少量のデスメチルおよびN-オキシド代謝物と共に認められた。生体内変換度はきわめて低く、代謝に有意な種差はなかった。

マルボフロキサシンの急性経口毒性は低かった。急性経口LD_{50}値は、1781 mg/kg（雄ICRマウス）から3772 mg/kg（雄Sprague-Dawleyラット）であった。急性皮下LD_{50}は、972 mg/kg（雌ICRマウス）から2094 mg/kg（雄Wistarラット）であった。毒性の徴候は、活動性低下、振戦、痙攣などであった。この物質は、皮膚および眼に対する弱い刺激物質であった。

ラットにおける13週間反復投与試験では、マルボフロキサシンを、0、4、50、600 mg/kg/日となるような濃度で混餌投与した。600 mg/kg/日の最高用量で認められた死亡率の上昇は、閉塞性尿路疾患と関連していた。この用量を投与された2匹のラットの腎臓に硝子滴が認められた。50および600 mg/kgでは、マルボフロキサシンは雄の生殖器に毒性影響をもたらし、精巣および精巣上体の重量減少、精巣細管萎縮、精子過少症、ならびに精子肉芽腫を引き起こした。50および600 mg/kgの用量では、関節症も誘発された。実験終了時に6週間にわたり未処理飼料を与えた600 mg/kg群の一部の動物にも、精巣に対する作用、ならびに関節症が認められた。

13 週間反復投与試験では、成犬にマルボフロキサシン 1、4、または 40 mg/kg/日を経口投与した（ゼラチンカプセルに入れて投与）。40 mg/kg/日では、関節軟骨に典型的なキノロン誘発性変化が認められた。40 mg/kg/日を投与した 1 頭の動物（4 頭中 1 頭）に精巣細管萎縮が認められた。また、この用量の 1 頭（4 頭中 1 頭）には精子肉芽種も認められた。NOEL は 4 mg/kg であった。

未成熟のイヌに最大 6 mg/kg/日を 13 週間投与した反復投与試験では、マルボフロキサシンに関連した影響は認められなかった。

催奇形性試験では、妊娠ウサギの妊娠 6 日～18 日目にマルボフロキサシンを 10、30、あるいは 80 mg/kg/日の用量で経口投与した。いずれの用量でも催奇形性の証拠はなかった。マルボフロキサシンは、80 mg/kg/日で胎仔毒性を示し、骨化遅延の発生率を上昇させた。そのため、胎仔毒性の NOEL は 30 mg/kg であった。母動物の毒性は、30 および 80 mg/kg では認められたが、10 mg/kg では認められなかった。

ラットの催奇形性試験では、妊娠 6 日～15 日目にかけて母動物に 10、85、あるいは 700 mg/kg を経口投与した。いずれの用量でも催奇形性の証拠はなかった。700 mg/kg では、マルボフロキサシンは胎仔毒性を示し、吸収の発生率を上昇させ、それに伴って一腹仔あたりの生存胎仔数が減少し、胎仔の体重が低下した。胎仔毒性の NOEL は 85 mg/kg であった。母動物毒性は、85 および 700 mg/kg では認められたが、10 mg/kg では認められなかった。

2 世代試験では、10、70、あるいは 500 mg/kg/日を含む飼料をラットに与えた。500 mg/kg/日では明らかな毒性の徴候が認められ、雄の受精能力が損なわれた。10 週間の回復期間を設定したところ、この影響が可逆的であることが明らかになった。生殖組織の顕微鏡検査を行わなかったため、この影響の原因は不明である。500 mg/kg では、着床率、同腹子数、仔の体重低下とそれに伴う仔の死亡率の上昇、および性成熟発現の遅れも認められた。70 mg/kg では、重症度は低いが同様の変化が認められた。NOEL は 10 mg/kg/日であった。

マルボフロキサシンは、代謝活性化の有無にかかわらず、*Salmonella typhimurium* の除去修

復欠損菌株 TA102 に突然変異を誘発した。別の 6 菌株では陰性の結果が得られた。また、マルボフロキサシンは、酵母菌の *Saccaromyces cerevisae* でも遺伝子変換、遺伝子突然変異、ならびに有糸分裂交差に関連して突然変異を誘発した。マルボフロキサシンは、中程度の細胞毒性を示す用量で、代謝活性化のない状態でのみ、培養チャイニーズハムスターV79 細胞に点突然変異を誘発した。*in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験およびヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、陰性の結果が得られた。マルボフロキサシンは、マウス骨髄の *in vivo* 小核試験、ならびにラット肝臓における *in vivo* 不定期 DNA 合成試験において、突然変異を誘発しなかった。結論として、マルボフロキサシンは *in vivo* で遺伝子毒性を示さなかった。

発がん性に関するデータはなかったが、マルボフロキサシンを用いた変異原性試験の結果と他のフルオロキノロンについて得られた結果を比較することにより、発がん性のデータがなくてもよいことが正当化された。同様の結果が得られていた。いくつかのキノロンについては、それらの真核性トポイソメラーゼ II に対する阻害作用が、原核生物の酵素に対する作用の少なくとも 1/100 であったことを示すデータが得られた。他のフルオロキノロンに発がん性はなかった。結論として、マルボフロキサシンに発がん性があると疑う理由はなかった。

食品加工産業に使用される微生物に対するマルボフロキサシンの影響を、ヨーグルト抑制試験で検討した。*Streptococcus thermophilus* および *Lactobacillus bulgaricus* に対する許容閾値（NOEL）は、それぞれ 1.6 „g/ml および 50 „g/ml 超であった。

イヌにおける 13 週間反復投与試験で確立した 4 mg/kg/日の NOEL に安全係数 100 を適用した結果、毒性 ADI は 0～0.04 mg/kg と算出された。

634-2　メチルプレドニゾロン
EU
(A-EU-634(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Methylprednisolone Summary report (2) (2001)

メチルプレドニゾロンの薬理活性の持続期間は、ヒドロコルチゾンより長いが、デキサメタゾン等の長時間作用型グルココルチコイドよりは短い。メチルプレドニゾロンの糖新生能力はヒドロコルチゾンの 500%およびプレドニゾロンの 125%に相当するが、デキサメタゾンの約 17%にすぎない。メチルプレドニゾロンには鉱質コルチコイド活性はほとんどない。Crl:CD BR ラット群に 1～16 „g/kg のメチルプレドニゾロンを経口投与した特別試験を実施した。投与の 5 時間後にラットを屠殺し、肝臓を摘出してチロシンアミノトランスフェラーゼ活性を測定した。しかし、16 „g/kg までは、いずれのメチルプレドニゾロン投与群にもチロシンアミノトランスフェラーゼ活性の有意な上昇は認められなかった。

ヒト、実験動物、ウシ、ウマを対象とした薬物動態試験では、酢酸塩、コハク酸ナトリウム、ヘミコハク酸塩、リン酸塩等のメチルプレドニゾロンのエステルが *in vivo* で急速にメチルプレドニゾロンに変換され、メチルプレドニゾロンがその薬理活性に関与していたことが明らかになった。それらのエステルの血漿中半減期は、おおむね 10 分未満であった。

ヒトでは、経口バイオアベイラビリティは全般的に高かったが（80～99%）、剤形に依存していた。メチルプレドニゾロンは組織中に広く分布しており、血液脳関門を通過し、乳汁に分泌された。ヒトに約 1 mg/kg を経口投与した後、消失半減期は 1～3 時間であった。分布容積は 1～1.5 L/kg であった。ピーク血漿濃度到達時間は 1～2 時間であった。10～3000 mg の用量範囲で、血漿クリアランスは約 6.5 ml/分/kg であった。血漿タンパク結合率は約 77%であった。

ヒト、実験動物、家畜では、メチルプレドニゾロンはメチルプレドニゾンに可逆的に代謝される。このメチルプレドニゾンは薬理学的に不活性であり、C11 ヒドロキシル基のケトンへの酸化により形成される。ヒトでは、メチルプレドニゾンの血漿中濃度は親化合物で

あるメチルプレドニゾロンの10%前後である。メチルプレドニゾロンの代謝は、メチルプレドニゾロンがC6位置で水酸化されないことを除き、プレドニゾロンと同じ経路をたどる。ヒトおよびイヌの両方において、メチルプレドニゾロンは、プレドニゾロンと同様に、コルチコステロイド活性を欠いた血漿および尿中代謝物に代謝された。

雄および雌のSprague-Dawleyラットにおけるmethylprednisolone aceponateエステルの急性経口LD_{50}値は、2000 mg/kgを超えた。最高用量の2000 mg/kgを投与した5匹中1匹の雌が死亡した。methylprednisolone aceponateをラットに皮下投与すると、LD_{50}値は、投与した最高用量である3000 mg/kgを超えた。

14週間反復投与毒性試験を実施し、methylprednisolone aceponateをSprague-Dawleyラットに0、0.4、4、40、あるいは400 „g/kg/日の用量で皮下投与した。40 „g/kg以上を投与した雄および400 „g/kg以上を投与した雌で体重増加量および摂餌量が減少した。400 „g/kgを投与した雄および雌のラットで白血球数が減少し、400 „g/kgを投与した雄および4 „g/kg以上を投与した雌で骨髄リンパ球が減少した。400 „g/kgにおける血液生化学検査値の変化は、肝臓および腎臓への影響を示していた。剖検時に400 „g/kg群で胸腺および副腎の萎縮が認められた。NOELは0.4 „g/kg/日であった。

同じ系統のラットを用いて52週間反復投与毒性試験を行い、methylpredonisolone aceponateを0、0.16、0.8、4、20、あるいは100 „g/kgの用量で皮下投与した。100 „g/kgで認められた主な影響は、体重および摂餌量の減少、赤血球、ヘマトクリット、リンパ球値の低下、ならびに脾臓および副腎の萎縮であった。20 „g/kgでは、体重増加量および摂餌量が減少し、臓器重量および血液生化学検査値に対するわずかな影響が生じた。NOELは4 „g/kg/日であった。

イヌを用いてメチルプレドニゾロンの反復投与毒性試験を実施し、0、2.5、5 mg/kg/日を42日間経口投与し、また、1.1～1.5 mg/kg/日を5週間筋内注射した。副腎機能を調べた特別試験では、イヌに2または4 mg/日を経口投与するか、あるいは2.5 mg/kg/週を筋内注射した。これらの試験で認められた主な影響は、体重の減少、骨格筋の萎縮、肝臓におけるグリコーゲン沈着の増加、ならびに副腎の萎縮であった。これらの試験ではNOELは特定

されなかった。

繁殖試験を実施し、性別および用量あたり 22 匹ずつのラットに methylprednisolone aceponate を 0、0.004、0.02、あるいは 0.1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。交配の 60 日前から雄への投与を開始した。雌への投与は交配の 14 日前から開始し、妊娠 7 日目まで続けた。妊娠 21 日目に母動物を屠殺し、胎仔を検査した。受精能力に対する影響はなかった。0.02 mg/kg/日以上の用量で母動物の体重増加量および摂餌量が減少し、同じ用量で死亡胎仔数が有意に増加した。NOEL は、0.004 mg/kg/日であった。

周産期および出生後の試験では、24 匹の雌 Sprague-Dawley ラットに、妊娠 17 日目から産後 21 日目まで methylprednisolone aceponate を 0、0.04、0.2、あるいは 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。母動物には自然に出産させ、出生仔の成長および機能発達を観察した。1 mg/kg では、母動物の体重増加量および仔の体重が減少したが、仔の行動あるいは発育に対する影響はなかった。NOEL は 0.2 mg/kg/日であった。

交配した雌 Sprague-Dawley 由来ラット 36～40 匹からなる群に、妊娠 7 日～17 日目に methylprednisolone aceponate を 0、0.1、0.3、あるいは 1 mg/kg/日で皮下投与した。妊娠 21 目に母動物の 2/3 を屠殺し、子宮の内容物を検査した。残りの母動物は自然に出産させ、出生仔を育てさせた。最高用量の 1 mg/kg では、母動物の体重増加量および摂餌量の減少、胎仔体重の減少、ならびに骨化遅延の増加が生じた。0.3 mg/kg でも胎仔体重は減少した。1 mg/kg では、心室中隔欠損の胎仔の発生がわずかではあるが、有意に増加した。自然に出産させた雌では、1 mg/kg/日投与群で仔の体重が減少し、眼瞼開裂が遅延した。NOEL は、胎仔毒性に関して 0.1 mg/kg/日、母動物への毒性および催奇形性に関して 0.3 mg/kg/日であった。

ウサギを対象とした催奇形性試験の極めて簡単な報告書が提供された。妊娠雌ウサギに、妊娠 7 日～18 日目に酢酸メチルプレドニゾロンを 0、0.004、0.02、0.1、0.15、あるいは 0.25 mg/kg/日の用量で筋内注射した。妊娠 29 日目に母動物を屠殺し、子宮内容物を検査した。群の大きさ、あるいは母動物に対する影響に関して詳細な情報は得られなかった。0.15 および 0.25 mg/kg 群では、吸収率が有意に上昇し、胎仔の生存率が有意に低下した。0.1 mg/kg

以上の用量で奇形の発生率が有意に上昇した。認められた奇形は、水頭症、四肢欠損、二分脊 634-2 椎等であった。発表された情報が限られていたため、NOEL に関して結論を出すことはできなかった。

交配した雌マウスの群に対し、コハク酸ナトリウムメチルプレドニゾロンを 330 mg/kg、あるいは同用量の酢酸塩、あるいは溶媒賦形剤を妊娠 10 日目に単回筋内注射した。酢酸塩の投与により生存胎仔数が減少し、眼を開いた状態で生まれた胎仔数、ならびに口蓋裂の胎仔の数が有意に増加した。コハク酸ナトリウムメチルプレドニゾロンの投与後に口蓋裂が認められた胎仔はいなかった。一方、胎仔の外脳症の発生率が有意に上昇した。この試験では NOEL は確定しなかった。

ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1538 における遺伝子突然変異の *in vitro* 試験において、スルホン酸メチルプレドニゾロンを 250～2000 „g/プレートの濃度で使用した場合、陰性の結果が得られた。また、スルホン酸メチルプレドニゾロンを 2000～10000 „g/ml の濃度で使用した、チャイニーズハムスターの卵巣細胞における hprt 遺伝子座での遺伝子突然変異の *in vitro* 試験も行われた。これら両方の試験は、代謝活性化の存在下および非存在下において実施した。methylprednisolone suleptanate の濃度が 5～1000 „g/ml のとき、一次ラット肝細胞における不定期 DNA 合成は増加しなかった。メチルプレドニゾロンは、DNA 細胞結合試験において変異原性ではなかった。いずれの試験でも染色体異常誘発性は十分に検討されなかったが、プレドニゾロン、プレドニゾロンの 6α-メチル誘導体を用いた既報の試験からは染色体異常誘発性の証拠は得られなかった。したがって、これ以上の変異原性のデータは必要ないという点で合意した。

メチルプレドニゾロンを用いた発がん性試験は行われていない。メチルプレドニゾロンの化学的構造に発がん性を示唆する特徴がないこと、変異原性試験で陰性であったこと、およびプレドニゾロンを用いた発がん性試験で陰性であったことを考慮し、メチルプレドニゾロンの発がん性データは不要であるという点で合意した。

メチルプレドニゾロンは、雄 Hartley モルモットにおいて皮膚感作性の証拠を示さなかった。

メチルプレドニゾロンの微生物学的影響に関するデータは得られなかった。このクラスの物質には、そのようなデータは必要ないという点で合意した。

ヒトでは、メチルプレドニゾロンは遊離アルコール、コハク酸ナトリウム、酢酸塩、ヘミコハク酸塩、ならびに aceponate として投与されている。通常の経口 1 日用量は、メチルプレドニゾロンとして 4～96 mg/人である。通常の筋内注射または静脈注射 1 日用量は、10～500 mg/人である。有害影響は他のコルチコステロイドの有害影響と同じであり、急性副腎機能不全、ならびに丸顔（ムーンフェイス）および四肢の脱力感（wasted limbs）等のグルココルチコイド過剰活性の徴候などである。子供では成長遅滞が生じる場合がある。感染への抵抗性が低下する。

毒性作用は主にメチルプレドニゾロンの薬理活性によるものであったため、薬理学的 NOEL に基づいて ADI を確定することが適切と考えられた。ラットにおけるチロシンアミノトランスフェラーゼ活性を調べた試験において確定した 16 „g/kg/日という NOEL に安全係数 100 を使用して、0.16 „g/kg（すなわち、9.6 „g/人）の許容一日摂取量を確定した。

648-2　メベンダゾール
EU
(A-EU-648(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Mebendazole Summary report (2) (2001)

メベンダゾールの薬物動態をラット、マウス、イヌ、ヒト、ならびにいくつかの標的種で検討した。

^{14}C-メベンダゾールを 0.06～10 mg/kg の用量範囲で経口投与したラットでは、放射能のほとんどは消化管の臓器から回収され、ほとんどが未代謝のメベンダゾールであった。投与した放射能の 1%未満が血液中で検出された。主要な排泄経路は糞便で、糞便中の放射能の 70～90%が未代謝のメベンダゾールであった。ラットの肝臓では、投与の 1 時間後に放射能の 15%は未代謝のメベンダゾールであった。投与 4 時間後にはメベンダゾールの割合は 1%に低下していた。ヒトにおける吸収は、同用量を食事と共に投与したときに増加した。2～4 時間後の血漿中濃度は 27～42 „g/L の範囲内にあった。胆汁鬱滞の患者では有意に高い濃度が認められた。

ヒトでは ^{14}C-メベンダゾールの経口用量の約 9%が尿中に排泄され、残りは便中に排泄された。この試験では用量レベルが記載されていなかった。1.7 „g の ^{3}H-メベンダゾールを成人志願者に静注および経口投与したところ、経口バイオアベイラビリティは 17%と推定された。別の 5 例の志願者では、経口バイオアベイラビリティは 22%であった。より高い治療用量レベルでは、経口バイオアベイラビリティは約 2%に過ぎなかった。

ラット、イヌ、ヒトでは尿中の主要代謝物は、メベンダゾールのカルバメート加水分解により生成される 2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニルメタノンであった。ラットの胆汁中に認められた主要な代謝物は、メベンダゾールの ketoreduction（訳注：keto reduction、ケトン還元？）により形成されるメチル[5-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] カルバメートであった。ブタ、ラット、イヌの肝臓から得られたサンプルを用いた *in vitro* 試験では、主要な代謝物はメチル[5-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] カルバメートであり、それぞれ抽出物中の総放

射能の 50%、58%、93%を占めた。代謝物である(2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)フェニルメタノンがブタの肝臓抽出物中に存在した。ラット、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、ウシ、ヒトの肝細胞および肝細胞下画分を用いて、別の *in vitro* 試験が行われた。2 種類の主要な代謝経路が特定された。すなわち、ラット、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、ウシの細胞下肝臓画分中の主要代謝物であるメチル[5-(1-ヒドロキシ-1-フェニル) メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル] カルバメートに至る ketoreduction、ならびに、ウマおよびヒトの肝細胞をインキュベーションした後の重要な代謝物である(2-アミノ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) フェニルメタノンに至るカルバメートの加水分解である。

メベンダゾールの代謝は、そのフルオロ誘導体であるフルベンダゾールと類似しており、主要な代謝経路として ketoreduction、カルバメート加水分解、および抱合がある。

雌および雄の Wistar ラットにおけるメベンダゾールの経口 LD_{50} 値は、それぞれ 714 および 1434 mg/kg であった。Swiss Albino マウス、モルモット、New Zealand White ウサギにおける急性経口 LD_{50} 値は、全て 1280 mg/kg を上回っていた。経口投与試験で最も高頻度に認められた毒性の徴候は下痢および嘔吐であった。Wistar ラットに最高 350 mg/kg を筋内注射して、ビーグル犬に最高 2000 mg/kg を筋内注射しても、死亡した動物はいなかった。これらの試験における明らかな毒性の徴候は、頭部の攣縮、引掻き、眼球突出、ならびに立毛等であった。

13 週間の試験において、Wistar ラット群の雄には 0、7.8、32.1、あるいは 127.3 mg/kg/日、雌には 8.4、33.7、あるいは 151.6 mg/kg/日に相当する量を混餌投与した。最高用量では死亡が増加し、体重増加量が低下し、血液学的検査値に貧血を示す変化が認められた。最高用量では血清アルカリホスファターゼ濃度が有意に上昇した。最終屠殺時、平均性腺重量は中および高用量の両群で有意に減少していた。最高用量群の精巣には細管変性、落屑等の病理組織学的変化、ならびに精子形成の欠如が認められた。中および高用量群では相対肝重量が有意に増加していた。病理組織学的検査から、小葉腫脹、肝細胞空胞形成、胆管増殖が明らかになった。NOEL は、雄では 7.8 mg/kg/日、雌では 8.4 mg/kg/日であった。

ゼラチンカプセルに入れたメベンダゾールを、ビーグル犬に 0、2.5、あるいは 10 mg/kg/

日の用量で、6日／週の頻度で13週間経口投与した。別のイヌの群には、第1週から第7週は0.63 mg/kg/日の用量で、8週目から13週目は40 mg/kg/日の用量で投与した。10 mg/kg/日を投与した群では、ヘモグロビンおよび赤血球数が減少し、血清アルカリホスファターゼ、ビリルビン、コレステロール、ならびに総タンパク濃度が有意に上昇し、相対肝重量が有意に増加した。最初に0.63 mg/kg/日を投与し、後に40 mg/kg/日を投与した群では、それほど顕著ではないが同様の作用が認められた。被験物質に起因する病理所見はなかった。NOELは2.5 mg/kg/日であった。

別の試験では、ビーグル犬に、ゼラチンカプセルに入れたメベンダゾールを0、2.5、10、あるいは40 mg/kg/日の用量で、6日／週の頻度で24ヵ月間経口投与した。1週目に雌のイヌが1頭死亡した。この死亡は腸炎によるものであり、メベンダゾールと関係があるとは思われなかった。明らかな毒性の徴候はなく、体重、心電図、心拍数、あるいは血圧にメベンダゾール関連性の影響はなかった。血液学的検査値および血液生化学検査値にかなりの増減があったが、一貫した用量関連性の傾向はなかった。肝重量は、10 mg/kg群では有意に増加したが、40 mg/kg群では増加しなかった。投与に起因する病理所見はなかった。これらの試験では血中薬物濃度をモニターしなかったため、一貫しない結果の説明はつかない。

生殖試験では、ラットの群に、メベンダゾールを0、5、10、20、あるいは40 mg/kg/日に相当する量で混飼投与した。投与した雄と投与していない雌とを交配させ、また、投与していない雄と投与した雌とを交配させた。雌への投与は妊娠22日目まで継続し、その時点で子宮内容物を検査した。生殖能に対するメベンダゾール関連性の影響はなく、胚致死性の証拠はなかった。

ラットを用いた3世代試験では、F0およびF1の母動物に対し、妊娠6日目から15日目に、メベンダゾールを0、2.5、あるいは10 mg/kg/日に相当する量で混飼投与した。母動物毒性、胎仔毒性、あるいは催奇形性の証拠はなかった。しかし、投与法に制限があったために、この試験は多世代試験としては不十分であった。

周産期および出生後試験では、妊娠雌ラットに対し、妊娠16日目から授乳終了まで、メベ

ンダゾールを 0、5、10、20、あるいは 40 mg/kg/日に相当する量で混餌投与した。40 mg/kg/日の用量は母動物に対して毒性を示し、体重増加量の低下を引き起こした。母動物毒性の NOEL は 20 mg/kg であった。20 mg/kg の用量は胎仔に対して毒性を示し、同腹仔数の減少、死産発生率の上昇、ならびに仔の体重の減少を引き起こした。胎仔毒性に基づく NOEL は 10 mg/kg/日であった。

交配させた Wistar ラットに対し、妊娠 6 日目から 15 日目にメベンダゾールを 0、2.5、10、40、あるいは 160 mg/kg/の用量で混餌投与した。他のラット群には、妊娠第 7、8、9、あるいは 10 日に 0.63、2.5、5、10、あるいは 40 mg/kg を胃管投与した。メベンダゾールを混餌投与したとき、10 mg/kg/日が胎仔毒性および催奇形性の NOEL であった。しかし、10 mg/kg を胃管投与したときに明らかな催奇形性の証拠が認められ、9 日目および 10 日目の投与後に奇形の胎仔がそれぞれ 5 匹および 17 匹認められた。奇形の内訳は外脳症、尾の奇形、胸膜臓器突出、肋骨および脚の奇形、ならびに側弯であった。催奇形性は妊娠 10 日目の投与後に最も顕著になった。2.5 および 5 mg/kg 群では対照群と比較して奇形数に有意差はなかった。

2 番目のラット催奇形性試験では、母動物に妊娠 6 日目から 15 日目に 0、2.5、10、あるいは 40 mg/kg/日を投与した。全投与群で母動物に対する毒性が認められた。40 mg/kg 群では生存している胎仔はなかった。10 mg/kg では同腹仔数および仔の体重が減少した。10 mg/kg 群の胎仔 133 匹中 31 匹に奇形が認められた。奇形の内訳は胸膜臓器突出、肋骨癒合、側弯、短尾、あるいは無尾あった。NOEL は 2.5 mg/kg/日であった。

妊娠マウスに対し、妊娠 6 日目から 15 日目にメベンダゾールを 0、2.5、5、10、あるいは 40 mg/kg/日の用量で経口投与した。40 mg/kg の用量で母動物に重度の毒性が生じ、8 匹が死亡した。5 mg/kg 以上で母動物の体重増加量が低下した。40 mg/kg 群では全胎仔が吸収され、10 mg/kg で胎仔吸収率が上昇した。5 mg/kg 以上の用量で胎仔体重が減少した。10 mg/kg 群で奇形の発生率が有意に上昇した。奇形の内訳は、外脳症、水頭症、脳室拡張、口蓋裂、ならびに心臓、肝臓、腎臓、骨格の奇形であった。母動物毒性および胎仔毒性に基づき、NOEL は 2.5 mg/kg/日であった。

ハムスターに対し、妊娠6日目から18日目にメベンダゾールを投与したとき催奇形性、あるいは胎仔毒性の証拠はなかったが、母動物への投与が器官発生の全期間を通じては行われなかったため、この試験は不十分であった。

受精させたウサギに対し、妊娠6日目から18日目にメベンダゾールを0、10、40 mg/kg/日の用量で経口投与した。40 mg/kgを投与した1羽の母動物が死亡し、10および40 mg/kgを投与した母動物では対照より体重増加量が低下した。40 mg/kgでは同腹仔数が減少したように思われたが、統計解析は行われなかった。催奇形性の証拠はなかった。骨格変異の詳細は報告されておらず、胎仔毒性に関するNOELに関して結論を出すことができない。

イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ウマにおいてメベンダゾールの生殖毒性を試験した。明らかな催奇形性の証拠はなかった。しかし、試験の意義は少なく、群サイズが小さいこと、対照が設定されていないこと、記録の保管が不十分であったこと等の試験計画上の欠陥が数多くみられた。

既報の短い要約によれば、ラットの胆汁および尿、ヒツジの肝臓中、あるいはブタおよびイヌの肝臓サンプルを用いた *in vitro* 試験で認められたメベンダゾールの代謝物（メチル[5-(1-ヒドロキシ-1-フェニル)メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]カルバメート)には催奇形性があり、7.4および9.9 mg/kgを妊娠ラットに対して妊娠8日目から15日目に経口投与した場合、胎仔のそれぞれ5.4%および100%に外部奇形が生じた。

Salmonella typhimurium のTA100およびTA98菌株で実施した遺伝子突然変異の *in vitro* 試験では、代謝活性化の実施時に弱い突然変異誘発性が検出されたが、同じ条件下で試験を繰り返したとき、明らかな陰性の結果が得られた。また、これらの菌株に加えてTA1530、TA1535、TA1538、TA1537、TA97を用いた他の試験でも明らかな陰性の結果が得られた。既報の短い報告によれば、メベンダゾールは経口投与したラットから得られた培養細胞および骨髄において染色体異常を誘発した。用量レベルは記載されておらず、この実験に関する詳細は不明であった。

別の既報の報告によれば、メベンダゾールは、1～100 „g/mlの濃度範囲において培養ヒト

末梢血リンパ球に用量関連性の核分裂停止を誘発した。既報の *in vitro* 試験では、メベンダゾールは、小核を持つ二核リンパ球の、有意な用量関連性増加を誘発した。メベンダゾールをマウスに 2.5、10、あるいは 40 mg/kg の用量で単回経口投与した *in vivo* 小核試験では陰性の結果が得られた。しかし、この試験では使用した最大用量が低すぎた。4 件の異なるマウス優性致死試験、1 件の精母細胞試験、ならびに 1 件の最大 640 mg/kg を投与したマウス F1 転座試験では陰性の結果が報告された。後者の 2 件の試験は、認定された有効な試験ではない。これらのデータは、メベンダゾールが胚細胞突然変異誘発物質ではないことを示唆している。

メベンダゾールの異数性誘発能（aneugenic potential）を検討する試験が行われた。マウスで 2 件の *in vivo* 骨髄小核試験が行われた。最初の試験では、8 匹の雄からなる群に、メベンダゾールを 0、500、1000、あるいは 2000 mg の単回経口用量で投与し、投与の 24 時間後に動物を屠殺し、大腿骨髄塗抹標本から正染色性赤血球（NCE）に対する多染色性赤血球（PCE）の比率、ならびに小核発生率を求めた。500 mg/kg 群の動物 2 匹から得られた追加のスライドで、全マウス動原体について特異的なプローブを用い、FISH 試験としても知られている蛍光 *in situ* ハイブリッド形成法を実施した。メベンダゾール投与群は対照より低い PCE/NCE 比を示し、小核 PCE の頻度が統計的に有意に上昇していた（対照群 0.38、500 mg/kg 群 22.5、1000 mg/kg 群 27.63、2000mg/kg 群 18.0)。FISH 分析から、ほぼ全てのメベンダゾール誘発性小核が動原体を持ち、それらの小核が無動原体画分ではなく全染色体から異数体により形成されたことが明らかになった。2 番目の試験では、小核誘発の閾値用量を確定するために、7 匹の雄の群に 2.5～320 mg/kg のメベンダゾールを単回経口投与した。2.5 および 10 mg/kg 群では（それぞれ 0.64、0.43)、対照（0.29）と比較して小核 PCE の統計的に有意な増加は認められなかった。10～320 mg/kg の用量では統計的に有意な増加が認められた（1.36～10.86)。

女性の培養末梢血リンパ球におけるメベンダゾールによる小核誘発を検討するために、2 件の *in vitro* 試験が行われた。1 件目の試験では、178.5、422.5、あるいは 650 ng/ml のメベンダゾールを投与した細胞培養において、小核二核細胞の発生率をもとめた。培養開始から 24 時間後に被験物質を添加し、さらに 20 時間後にサイトカラシン B を添加し、72 時間後に培養の採取、染色、評点を行った。178.5 ng/ml (2.45%) では小核頻度は対照（1.75%）

と有意には異ならなかったが、422.5（11.6%）および650 ng/ml（17.3%）では有意に上昇していた。汎動原体プローブを用いて422.5 ng/mlを投与した細胞のFISH分析を実施した結果、メベンダゾール誘発性小核の大半が動原体分画ではなく全染色体に由来することが明らかになった。この試験の第3期では、染色体特異的（17およびX）プローブを用いたFISH分析から、メベンダゾールにより染色体の非分離が生じ、178.5 ng/mlでは対照と比べて発生率が明らかに上昇したが、2.403、あるいは20.71 ng/mlでは上昇しなかったことが明らかになった。2番目の*in vitro*試験では、無影響量を特定するために用量反応データを作成した。メベンダゾールを10～250 ng/mlの17段階の濃度で投与し、特異的プローブを用いたFISH分析により染色体17およびXを検査した。この試験でも、非分離が異数体の最も感度の高いインジケータであることが証明され、染色体17およびXから、それぞれ85および115 ng/mlの無影響濃度が決定された。これらの結果は、メベンダゾールは直接作用する突然変異あるいは染色体異常誘発物質ではないが、哺乳類の体細胞では異数性誘発性（aneugenic）であることを示している。*in vivo*試験からは異数性誘発能（aneugenicity）のNOELを特定することはできなかったが、*in vitro* FISH試験の結果から異数性誘発能（aneugenicity）の閾値濃度が特定され、無影響濃度は85 ng/mlであった。

メベンダゾールの発がん性試験を行い、Wistarラットの雌雄50匹ずつの群に0、10、20、あるいは40 mg/kg/日の用量に相当する量を23ヵ月間混餌投与した。また、別の発がん性試験では、マウスの雌雄50匹ずつの群にメベンダゾールを0、10、20、あるいは40 mg/kg/日の用量に相当する量で22ヵ月間混餌投与した。いずれの試験でも発がん性の証拠は認められなかったものの、どちらの試験も生存率が低く、病理組織学的検査が不十分であったため、不十分であると考えられた。

ヒトにおいては、通常100 mgの用量を単回投与し、2～3週間間隔で繰り返す場合がある。一部の熱帯病では、100 mgを1日2回、3日間投与する場合がある。あるいは、500～600 mgを単回投与する場合がある。有害影響は腹痛および下痢等である。過敏症反応は稀である。長期間高用量を投与すると肝臓障害および骨髄抑制が生じることがありうる。メベンダゾールは、催奇形性のリスクがあるため妊娠している可能性がある女性では禁忌である。

メベンダゾールの NOEL は、イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験、ならびにラットおよびマウスの発生毒性試験に基づき 2.5 mg/kg/日であることが確定しており、その NOEL に 200 の安全係数を用いることにより 0.0125 mg/kg の ADI が確定した。イヌは週に 6 日間しか投与されなかったので、この安全係数は妥当と考えられる。メベンダゾールは 40 mg/kg/日で混餌投与したとき、ならびに 10 mg/kg/日で経口投与したとき、催奇形性を示すことが言及されており、この ADI は、メベンダゾールの催奇形性に関して十分な安全マージンを持つと考えられた。また、ウサギに 40 mg/kg までの経口用量を投与後に、催奇形性が生じなかったことも言及された。ヒトに 25 mg/kg のメベンダゾールを経口投与した試験では、2～4 時間後に 27～42 ng/ml の血漿中濃度が報告された。これらの濃度は、異数性誘発作用（aneugenic effect）に関する *in vitro* の NOEL の 1/2～1/3 であり、提案された ADI の 2000 倍の用量において閾値の 1/3～1/4 であった。そのため、メベンダゾールの異数性誘発作用（aneugenic effect）は、毒性 ADI に完全に含まれていると結論することができる。

649-2　メロキシカム
EU
(A-EU-649(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Meloxicam Summary report (2) (1999)

ラットおよびヒトで認められるメロキシカムの 3 種類の主要代謝物（5-ヒドロキシメチル代謝物、5-カルボキシ代謝物、ならびにオキサリル代謝物）は、抗炎症活性およびシクロオキシゲナーゼ阻害に関して試験したとき、無視できるほどの活性しか示さなかった。

非標識および ^{14}C 標識メロキシカムの薬物動態試験を、ラット、マウス、イヌ、ミニブタ（静脈内投与または経口経路による単回および反復投与）、ならびに標的動物であるウシ（仔ウシへの 0.5 mg/kg を静脈内投与または皮下経路による単回投与、ならびに仔ウシへの 0.7 mg/kg を 5 日間反復投与）において実施した。
メロキシカムは、マウスおよびイヌにおいて経口投与後に十分に吸収され、経口バイオアベイラビリティはマウスで 70%以上、イヌで 100%であった。仔ウシでは、皮下投与後のアベイラビリティは定まっておらず、計算した平均値は静脈内投与後のバイオアベイラビリティの 92%であった。血中薬物濃度は低下しており、マウスおよびミニブタにおける消失半減期は約4～6時間、ラットおよびイヌで20～58時間、仔ウシで24～28時間であった。ヒトでは、ラットおよびイヌの場合と同様に、メロキシカムは経口投与後に広範に吸収され、バイオアベイラビリティは高く、半減期は比較的長かった。

ラットにおけるメロキシカムの薬物動態に性差および系統差が認められた。定常状態で単回投与後の雌ラットにおける血中薬物濃度は、雄ラットの 2～4 倍高かった。薬物の半減期は、雌の方が雄より長く（38～58 時間 vs. 13～36 時間）、排泄は雄より雌の方が遅かった。このような性差の証拠は、試験した他の実験動物種でも、標的種でも認められなかった。

有色ラットにおける血中薬物濃度はアルビノラットの 1/6 から 1/10 であり、また、有色ラットではアルビノラットよりはるかに速く C_{max} に到達し（0.5～1 時間）、薬物の排泄もはるかに急速であった。

オートラジオグラフィーおよび総放射能の測定から、メロキシカムがラットの全組織に分布しており、中枢神経系（少量）、筋肉層、ならびに炎症が生じた関節に浸透していたことが明らかになった。単回または反復投与後に色素沈着組織を含む何らかの組織への鬱滞、あるいは蓄積を示す証拠はなかった。

メロキシカムは妊娠ラットの胎盤を通過し、胎盤内と同程度の濃度で胎仔組織において検出され、その濃度は血漿中薬物濃度よりは低かった。メロキシカム、あるいはその代謝物はラットの乳汁に排泄され、乳汁中の濃度は投与後 1～24 時間にわたり血漿濃度よりも高かった。仔ウシを対象とした単回および反復投与試験では、放射能濃度は全ての屠殺時点（8 日目まで）において肝臓で最も高く、次いで腎臓、胆汁（単回投与試験）の順であった。骨格筋および脂肪では比較的低い濃度が検出された。

メロキシカムは、ラット（99%超）、マウス、イヌ、ミニブタ（96%超）で血漿タンパク質と高度に結合することが明らかになった。仔ウシでは、血漿タンパク質結合率は、*ex vivo* で 96.5%超、*in vitro* で 98%超であった。

放射能標識メロキシカムは、尿および糞の両方に排泄された。主要な排泄経路は、ラットおよびマウスでは尿であり（投与量の約 65～70%）、ヒト、ミニブタ、ウシでは尿および糞中にほぼ等しく排泄された。経口投与と静脈内投与後の薬物排泄に差はなく、ミニブタおよびラットでは反復投与後の薬物排泄にわずかな差が認められた。排泄された薬物の大半は、マウス、ミニブタ、ウシでは 2～3 日以内に回収され（反復投与試験の最後の投与後）、ラットでは 1～4 日以内に回収された。

メロキシカムはラット、マウス、ミニブタ、ヒト、ウシでは広範に代謝され、血漿および排泄物中の代謝物プロフィールは、ラット、ミニブタ、ウシにおいて質的に類似している（食用組織を含む）。投与量の 10%未満がメロキシカムの未変化体として尿中に排泄された。全ての種に認められた主要代謝物は、5'-ヒドロキシメチル代謝物（放射能の 10～50%）、ならびに 5'-カルボキシ代謝物（放射能の 4～35%）であった。オキシリル代謝物は、ヒト（30～35%）、ラット（25～30%）、ならびにウシ（4～10%）では認められたが、ミニブタ

およびマウスでは認められなかった。きわめて極性の高い代謝物がウシの尿中から検出されたが、他の種の尿中には検出されなかった。メロキシカムの反復投与後には、単回投与後と比較して代謝の質的変化は認められなかった。ラットの乳汁には血漿中より 20%高い濃度の代謝物が検出された。ラットにおける 5'-ヒドロキシメチルおよび 5'-カルボキシ代謝物の試験から、両代謝物が急速に排泄され、いずれも大半が 1～2 時間以内に排泄されたことが明らかになった。

メロキシカムの急性経口毒性を、ラット（系統：Sprague Dawley および Chbb: THOM）、ミニブタ、マウス、ウサギにおいて検討した。Sprague-Dawley ラットの経口 LD_{50} は、雄では 200 mg/kg を上回り、雌では 98.4 mg/kg を上回った。Chbb: THOM ラットの経口 LD_{50} は、雌雄ともに 83.5 mg/kg であった。ミニブタの経口 LD_{50} は約 1600 mg/kg、マウスでは 470 mg/kg、ウサギでは 320g/kg であった。

3 系統のラット（Chbb: THOM、Sprague Dawley、Wistar；静脈内投与では 4 週間、経口では 4、13、26、52、78 週間）、マウス（経口で 13 週間）、超ミニおよびミニブタ（静脈内投与で 4 および 5 週間、経口で 13 および 52 週間）において、反復投与後の毒性を評価した。イヌを対象とした、より短期間の許容試験も実施した（経口で 3 および 4 週間）。ラット、マウス、ブタ、イヌにおける用量は、それぞれ 0.2～10 mg/kg、8～35 mg/kg、1～10 mg/kg、0.1～1.2 mg/kg の範囲内にあった。毒性の主な標的臓器は消化管および腎臓であった。メロキシカム投与中の死亡は、胃および腎臓毒性と関連していた。胃腸病変は、特に胃の幽門部および十二指腸の潰瘍、さらには一部の動物では小腸の潰瘍、胃腸管内の凝固血液、腹膜炎、胃の糜爛、胃の拡張、および／または callous 肥厚等であった。腎臓の変化は、瘢痕形成、顆粒状表面、ざらざらした結石の存在、壊死、腎盂腎炎等であった。臓器重量の分析から、脾臓および腎臓の重量増加が明らかになった。投与中止後の毒性の重症度および可逆性の程度は用量および投与期間に依存していた。雌ラットは雄ラットより強い影響を受けたが、それは雌では雄よりメロキシカムの血中濃度が高かったことと一致する。感受性の性差は、ミニブタおよびマウスでは認められなかった。

Wistar ラットを用いた 52 週間混餌試験および Chbb: THOM ラットに対する 4 週間の静脈内投与により、ラットの経口 NOEL は 0.2 mg/kg であることが確定された。ミニブタはメロ

キシカムに対する感受性が比較的低く、13 および 52 週間の経口投与試験から NOEL は 1 mg/kg とされた。イヌでは、4 週間の試験に基づき NOEL は 0.4 mg/kg であることが明らかになった。しかし、3 週間の試験では、最低用量（0.4 mg/kg）でも潜血が認められ、NOEL を特定することができなかった。

ウシで許容試験を実施した。メロキシカムを仔ウシに対して 0.5～1.5 mg/kg の用量で 5 日間静脈内投与した。試験した用量では、メロキシカムに対する仔ウシの耐容性は良好であった。

Sprague Dawley ラットを対象とした生殖毒性試験では、第 I 期から第 III 期までの生殖サイクルの全段階を評価したが、各期の試験を異なる投与法で別々に実施した。メロキシカムの投与は、着床数の減少、吸収率の上昇、妊娠期間の延長、ならびに仔の生存能力の低下と関連していた。第 I 期試験（雄の用量：交配の 9 週間前および交配中の 3 週間に 0、1、2.5、9 mg/kg/日、雌の用量：交配の 2 週間前から妊娠 7 日目まで 0、1、2.5、5 mg/kg/日）では、着床率が用量依存的に低下し、吸収率が上昇した。受胎率は影響を受けなかった。第 II 期試験では、器官形成期（妊娠 7～17 日目）に 1～4 mg/kg を投与した。この試験では投与群における妊娠期間の延長、ならびに胎仔死亡（死産）数の増加が認められた。第 III 期試験（妊娠 17 日目から哺育期の 21 日目までに 0、0.125、0.25、0.5 mg/kg）では、用量依存的な母動物毒性および胎仔毒性（投与した母動物の妊娠期間および出産時間の延長、死産、新生仔の死亡、新生仔の生存能力の低下、ならびに胃腸病変）が認められ、メロキシカムによるプロスタグランジン合成の阻害によるものと考えられた。2 種類の方法を用いて統計解析を実施した。これらの解析から、試験した最低用量で妊娠期間の延長についてのみ有意な影響が認められた（対照群の 21.35±0.29 日に対して 21.94±0.61 日）。この用量（0.125 mg/kg）を LOEL とみなすことができる。Sprague Dawley ラットにおける胚毒性影響の NOEL は、1 mg/kg であった。

催奇形性試験を、ラット（系統：Sprague Dawley および Chbb: THOM）では 1～4 mg/kg の用量で、ウサギ（Chbb: HM）では 1～80 mg/kg の用量で実施した。これらの試験では催奇形性の証拠は認められなかった。しかし、メロキシカムは、Chbb: THOM ラットおよびウサギにおいて、試験した最低用量（1 mg/kg）で胚毒性影響を示した。母動物に対する毒性

に関しては、Chbb: THOM ラットおよびウサギにおいて、それぞれ 1 および 20 mg/kg の NOEL が特定された。

メロキシカムは、適切に行われた遺伝子突然変異試験（*Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* 大腸菌復帰突然変異試験、ならびにチャイニーズハムスター肺線維芽細胞における HGPRT 遺伝子座）、あるいは染色体損傷試験（*in vitro* ヒトリンパ球、ならびに *in vivo* マウス小核試験）において遺伝毒性を示さなかった。また、メロキシカムは宿主媒介性遺伝子突然変異試験でも陰性であったが、この試験は、陽性対照にも活性が認められなかったことから信頼性が低いと考えられた。DNA 損傷試験は行われていない。結論として、実施した試験においてメロキシカムは変異原性を示さなかった。

マウスに 2、4、8 mg/kg/日を、ラットに 0.4、0.6、0.8 mg/kg/日を投与した 2 年間混餌試験では、発がん性の証拠は認められなかった。この結果は、変異原性試験の陰性の所見と一致している。

ヒト赤血球溶解試験、ラット肥満細胞脱顆粒試験、ならびにマウス線維芽細胞の細胞毒性試験において、メロキシカムの光毒性を評価した。メロキシカムは、前者の 2 試験では光毒性を示さなかったが、3 番目の試験では用量依存的な中等度の光毒性を示した。結論として、メロキシカムは、光毒性物質の基準に合致しなかった。すなわち、3 試験中 2 試験で陽性であった。

メロキシカムは、メロキシカムの非経口製剤、あるいはゲル製剤を用いた Magnusson and Kligman 試験において感作性を示さなかった。また、メロキシカムをマウスの後足に注射した後、メロキシカムの免疫抗原性は認められなかった。

メロキシカムの微生物学的特性に関する試験は提出されなかったが、この物質の性質を考慮すれば不要と考えられる。

メロキシカムは、慢性関節リウマチおよび変形性関節症の治療薬としてヒトに使用されている。推奨 1 日経口用量は、7.5 mg、あるいは 15 mg/ヒトであり、これは約 0.125 または

0.25 mg/kg/日に相当する。約 6000 例の患者または健常ボランティアを対象とした臨床試験が提出されている。しかし、これらの試験からはヒトにおける薬理学的 ADI を確立できるほど十分なデータは得られなかった。

提出された動物、またはヒトのデータから薬理学的 NOEL を導き出すことはできなかった。しかし、提出されたデータに基づき、ラットがメロキシカムに最も感受性の高い種と考えられ、Sprague-Dawley ラットは Wistar ラットおよび Chbb: THOM ラットより感受性が高い。Sprague-Dawley ラットを用いた第 III 期試験では、メロキシカムを投与した最低用量群において妊娠期間の統計的に有意な延長が記録された（対照群の 21.35±0.29 日と比較して 21.94±0.61 日）。妊娠期間の差は最低用量群で有意に大きくなったが、かろうじて認められる影響にすぎなかった。そのため、0.125 mg/kg を ADI の確立のための LOEL とみなすことができる。LOEL は用量依存的影響に基づいており、その影響は生物学的重要性がないと考えられるため、100 の安全係数を使用することができる。メロキシカムについては、毒性 ADI を 1.25 μg/kg（60kg のヒトに対して 75 μg に相当）と確定することができる。

658-2　ラフォキサニド
EU
(A-EU-658(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Rafoxanide Summary report (2) (2001)

感染ラットに 2 mg/kg の ^{14}C-ラフォキサニドを単回静脈内投与した 3 時間後に、血漿中放射能は、総投与量の 16.8～19.9%を占め、ラフォキサニドは血漿中放射能の 95%を超えていた。注射から 3 時間以内に胆汁中で総投与量の 3.9～2.7%が、肝臓中で 10～14%が回収された。

Sprague-Dawley ラットに 12 mg/kg の ^{14}C-ラフォキサニドを単回経口投与したとき、雄、雌共に投与から 168 時間以内にほぼ全ての放射能が排泄された。大半（99%）は糞中に排泄され、投与量の 0.15%のみが尿中に排泄された。糞中への排泄のほとんどは、0～24 時間に発生した（雄で投与量の 84.8%、雌で 78.5%）。糞中の放射能のほとんどは、親化合物と関連していた（HPLC により定量された放射能の 65.3～68.2%）。HPLC により糞中で 3 種類の代謝物を定量化した。すなわち、14%に達する極性代謝物、ならびに 1.7%および 3.2%に相当する 2 種類の代謝物である。これらの同定は行わなかった。

ラットに 12 mg/kg の ^{14}C-ラフォキサニドを単回経口投与した後、4～6 時間後に血漿中放射能濃度が最高値に達した（雄で 12000 „g 相当／kg、雌で 17500 „g 相当／kg）。投与の 168 時間後の屠殺時には、肝臓（195 „g/kg）および消化管（15 „g/kg）において低濃度の放射能のみが測定された。肝臓では親化合物および極性代謝物が検出されたが、プールしたサンプルの放射能濃度が低すぎたために定量不能であった。静脈内投与試験を行わなかったため、ラフォキサニドの経口バイオアベイラビリティを推定することはできない。

ヒツジに ^{14}C-ラフォキサニドを 11.25 mg/kg の用量で経口投与した後、投与量の約 0.12%が 3 日以内に尿中に回収された。主要な代謝物は 3,5-ジヨードサリチル酸であり、排泄された放射能の 91%に相当した。ラフォキソニドはわずか 9%であった。糞中に排泄された放射能の割合に関する情報は得られなかった。放射能の血漿中濃度は投与から 1.4～1.8 日後

に最高値（ラフォキサニド 19750 „g 相当／kg）に達した。見かけの放射能消失半減期は 8.9±1.2 日と計算された。ラフォキサニドの残留物の滞留は、ラフォキサニドが血漿タンパクと強く結合しているためであった（99%超）。血漿中の総放射能に対する親化合物の比率に関する情報はなかった。

ウシに推奨治療量である 11.25 mg/kg の ^{14}C-ラフォキサニドを経口投与した後、6 日以内に尿中から回収されたのは投与量の 0.6%未満であった。検出された主な物質は、ラフォニソニドの未変化体および 3,5-ジヨードサリチル酸であった。しかし、これらの化合物の濃度が低く、また、クロマトグラフ分析の系が異なると異なる分離結果が得られたため、数値を提示することはできない。糞中に排泄された放射能の割合に関する情報はなかった。投与の 1.8 日後に血漿中最高濃度（ほぼラフォキサニド 20000 „g 相当／kg）が得られた。見かけの放射能消失半減期は 3.87±0.59 日であった。総放射能に対する親化合物の比率に関する情報はなかった。

GLP に従った急性毒性試験は行われなかった。既報のデータから、経口 LD_{50} 値は、ラットでは 2000 mg/kg を上回り、マウスでは 232 mg/kg を上回った。腹腔内 LD_{50} 値は、ラットではほぼ 1700 mg/kg であり、マウスではほぼ 100 mg/kg であった。

13 週間経口反復投与試験において、ラフォキソニドを 0、12、24、48 mg/kg/日の用量でラットに強制経口投与した。全ての用量で、カルシウムおよびコレステロール濃度の低下、ならびに肝臓、甲状腺、副腎の相対重量の上昇等、用量と関連した所見が報告された。全投与群の雄、ならびに 48 mg/kg を投与した雌において小葉中心性肝細胞肥大および甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められた。4 週間の回復期間後、最高用量群の所見の一部は可逆性であった。この試験からは NOEL を導き出すことはできなかった。

イヌに 100 mg/kg のラフォキサニドを 3～11 回投与したとき、両側赤道部白内障、乳頭浮腫、視神経、視神経交差、脳および脊髄白質の空胞形成、ならびに座骨神経の限局性空胞形成などの神経毒性および他の影響が誘発された。

イヌを対象として 13 週間経口反復投与毒性試験を行い、ラフォキソニドを 0、0.05、0.4、

2.5 mg/kg/日の用量で投与した。また、高用量群および対照群には試験後に 4 週間の回復期間を設定した。高用量群では、体重増の有意な減少（$p \leqq 0.01$）が認められた（対照群の 2.9 kg に比して 2 kg)。13 週間後の屠殺時には、視神経および中枢神経に空胞形成の組織学的所見が認められた（1 頭の雌の視神経線維、ならびに別の動物の脊髄白質)。雄および雌の全動物に大脳、小脳、中脳、あるいは髄に髄膜下白質空胞形成が認められた。回復期間終了時には、高用量群に報告された体重減少は消失していた。1 頭の雄に限局性視神経線維の空胞形成が認められた。大脳、小脳、あるいは中脳の髄膜下白質空胞形成が報告された。これらの所見は対照の回復動物には報告されなかった。0.05 および 0.4 mg/kg/日では、ラフォキソニドと関連した影響は認められなかった。NOEL は 0.4 mg/kg/日であった。

許容性に関する既報のデータによれば、ヒツジおよびウシに最高 16.5 mg/kg の用量でラフォキソニドを経口投与したとき、全身毒性の徴候は誘発されなかった。しかし、過量の場合（ヒツジではおおよその経口用量は 150～450 mg/kg と推定され、ウシでは皮下投与量は 45～60 mg/kg)、失明および散瞳が記録された。ヒツジに認められた黒内障（訳注：原文 anaurosis は、amaurosis の誤りとした）は、大脳皮質の海綿状病変、脱髄、ならびに視神経の浮腫、鬱血、出血が原因であった。

ラットを対象とした 2 世代試験では、ラフォキサニドを 0、0.75、3、12 mg/kg/日の用量で経口投与した。哺育期間を通じて仔の死亡数の増加が報告された。すなわち、F0 同腹仔では死亡率が 48%であったのに対し、F1 同腹仔では 62%であった。高用量では F1 世代の妊娠率が低下した（対照群の 83%に対して 54%)。12 mg/kg/日を投与した F1 の雄では、平均精子数、精子の運動性、形態学的に正常な精子の割合が対照と比較して著しく、統計的に有意に低下した。F1 世代では、高用量の 2 群、すなわち 3 および 12 mg/kg 群において、水晶体核の混濁および瞳孔粘膜の持続等、検眼鏡的病変の発生率が統計的に有意に上昇した。0.75 mg/kg/日ではラフォキサニドと関連した有意な影響は認められなかった。NOEL は、0.75 mg/kg/日であった。

ラットを対象として催奇形性試験を行い、妊娠した Sprague-Dawley 雌ラットに対し、妊娠 6 日～16 日目まで 0、5、12、30 mg/kg/日の用量でラフォキサニドを強制経口投与した。最高用量群では、母動物の体重増の減少、平均同腹胎仔重量の低下、ならびに早期胚死亡の

発生率のわずかな上昇が報告された。30 mg/kg/日では、軽度の骨格異常、肋骨のねじれ、特に頭蓋骨のまだらな骨化、ならびに肋骨の不規則な骨化の発生率の上昇が認められた。5および12 mg/kg/日の用量では生物学的有意性を持つ有意な作用は報告されなかった。この試験のNOELは12 mg/kg/日であった。

ウサギを対象とした別の催奇形性試験では、ラフォキサニドを、妊娠した雌に、妊娠6日から18日目に0、0.5、2、5 mg/kg/日の用量で経口投与した。5 mg/kg群では、平均体重増が対照群を下回った（44% vs. 100%）。平均胎仔体重が有意に減少した。胎仔の約55%が眼球中心混濁を示し、この差は対照と比較して統計的に有意であった。骨化低下を示す胎仔の発生率が非有意に上昇した。2 mg/kgの用量群では、体重増が対照群のそれより低かったが（63% vs. 100%）、胎仔の眼球混濁には対照群との有意差は報告されなかった。0.5 mg/kg用量群では、対照群と比較して有意差は報告されなかった。NOELは0.5 mg/kg/日であった。

サルモネラミクロソーム試験、ならびにHGPRT遺伝子座におけるチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞およびTK遺伝子座におけるL5178Yマウスリンパ腫細胞における遺伝子突然変異試験からなる3種類の*in vitro*試験において、ラフォキソニドは変異原性を示さなかった。しかし、ラフォキソニドは、*in vitro*ヒトリンパ腫染色体異常試験では、代謝活性化の存在下で最高濃度（250 „g/ml）で陽性の結果を示し、分裂指数を51%に低下させた。*in vitro*のCHO細胞染色体異常試験では、ラフォキサニドは、代謝活性化の存在下で15 „g/ml以上の毒性濃度で染色体異常を誘発し（分裂指数は50%未満）、10 „g/mlでは染色体損傷の散発的増加が報告された。ラフォキサニドは、それより低い濃度では代謝活性化の存在下で染色体異常を誘発しなかった。代謝活性化の非存在下では、用量と関係なく、非毒性用量で染色体異常の増加が認められた。

ラフォキサニドは、2件の*in vivo*試験、すなわちマウスにおける経口投与後の骨髄小核試験、ならびにラット肝細胞における不定期DNA合成（UDS）試験において、変異原性を示さなかった。

毒性濃度で染色体異常誘発作用は認められたが、細菌試験および2件の独立した*in vivo*哺乳類試験において陰性であったため、得られた全データに基づき、ラフォキサニドは変異

原性ではないと結論した。

変異原性試験の結果を考慮し、発がん性試験は行わなかった。

ウサギを用いた皮膚刺激試験では、試験後に刺激性の徴候は記録されなかった。眼刺激性試験では、一過性で極めて弱い結膜刺激性が記録された。モルモットを対象として実施した Magnusson-Klingman 試験では、ラフォキサニドによる遅延型接触過敏症の証拠は得られなかった。

組織学的検査後に報告された最も関連性の高い毒性所見、すなわち視神経および中枢神経系の空胞形成の NOEL に基づき、毒性 ADI を決定した。この毒性所見の重症度を考慮し、安全係数を 200 とした。この安全係数を、13 週間毒性試験でイヌに認められた毒性影響に関する NOEL である 0.4 mg/kg/日に使用すると、0.002 mg/kg（2 „g/kg、すなわち 120 „g/ヒト）の毒性学的 ADI が算出された。

661-2　リファキシミン
EU
(A-EU-661(2)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Rifaximin Summary report (2) (1997)

リファキシミンの薬物動態試験を、ラットおよびヒトでは経口経路で、乳牛では乳房内経路で実施した。リファキシミンの経口または局所投与後、有効成分の全身性吸収はごくわずかである。

リファキシミンをラットに経口投与した後、血漿中濃度は低レベルに留まり、投与量（10 mg/kg、または 100 mg/kg）の 0.1%未満であった。168 時間後には、糞中の排泄量が投与量の 95%を超えていた。

泌乳中の乳牛、あるいは泌乳中ではない乳牛において、四分体あたりリファキシミン 100 mg を乳房内経路で投与したとき（2 または 4 四分体に投与）、血漿中にリファキシミンは全く検出されなかった。HPLC 定量および検出限界は、それぞれ 0.02 „g/ml および 0.01 „g/ml であった。

ラットについてのみ単回経口毒性を調べた結果、LD_{50} は 2000 mg/kg より高かった。

ラットおよびイヌを対象に 3 ヵ月および 6 ヵ月毒性試験を実施した（0、25、50、100 mg/kg/日）。最も感受性の高い種はラットであった。ラットでは、25 mg/kg より高い用量で肝脂肪症が報告された。血液生化学検査から、50 および 100 mg/kg/日の用量の動物群において、コレステロール血症の有意な増加、ならびに総コレステロールに対するエステル化コレステロールの比の低下が認められた。25 mg/kg/日の NOEL が維持された。

ラットおよびウサギに対し、器官形成期中にリファキシミンを 0、50、および 100 mg/kg/日の用量で投与したとき、胚毒性および催奇形性は認められなかった。

毒性データセットからは、ラットで実施した 3 ヵ月毒性試験から 0.25 mg/kg/日の毒性学的 ADI を引き出すことができた。

リファキシミンは、5 件の *in vitro* 試験（エイムス検定、酵母菌での染色体異常および遺伝子変換試験、ヒトリンパ球での染色体異常試験、および CHO/HGPRT 試験）、および 1 件のラット経口投与後の *in vivo* 小核試験において、陰性の結果を示した。結論として、リファキシミンは、恐らく変異原性はないと考えられた。

乳業技術、特にヨーグルトの製造において、*Streptococcus thermophilus* の増殖に影響を与えないリファキシミン濃度は、0.098 μg/ml であった。

微生物リスクの評価のために、CVMP により推奨された下記の式を使用した。

$$\text{ADI}(\mu\text{g/kg}) = \frac{\dfrac{\text{幾何平均 MIC}_{50} \times \text{CF2}}{\text{CF1}} \times (\mu\text{g/ml}) \times 1\text{ 日の糞塊量（150 ml）}}{\text{経口用量のうち微生物に対して利用される画分} \times \text{ヒトの体重（60 kg）}}$$

上記の式およびヒト腸内フローラの感受性株で得られた *in vitro* の結果に基づき、微生物学的 ADI は以下のように計算することができる。

$$\text{ADI} = \frac{\dfrac{0.20 \times 4}{1} \times 150}{1 \times 60} = 2\ \mu\text{g/kg すなわち } 120\ \mu\text{g/人}$$

以下の仮定を行った。

・CF1＝1：MIC のばらつきを、感受性株の片側 10%信頼下限の計算により評価した。

・CF2＝4：中間または抵抗菌株で接種材料の大きさの影響を試験した。

・1 日の糞塊量の重量は 150g であった。

この微生物学的 ADI（0.002 mg/kg/日）は、ラットにおける 3 ヵ月毒性から得られた 0.250

mg/kg の毒性 ADI の約 1/100 である。

665-1　リンコマイシン
EU
(A-EU-665(1)) The European Agency for the Evaluation of Medical Products Committee for veterinary medical products. Lincomycin Summary report (1) (1998)

ヒトに対し、0.5 g を食後に経口投与した後、0.6～0.7 mg/ml の血清中最高濃度に達した。絶食して投与した場合、さらに高い濃度に達した（1.8～1.4 mg/ml)。投与量の約 4～7%はリンコマイシンの非代謝物として 24 時間以内に尿中に排泄された。投与量の 40%前後が糞中から回収された。ヒトにおける経口バイオアベイラビリティは25～50%と推定された。^{3}H-リンコマイシンをビーグル犬に経口投与したとき、4 時間後に 4.5 mg/ml の血漿中最高濃度に達した。14%は尿中に、77%は糞中に排泄され、80%以上が 48 時間以内に排泄された。ヒトおよび実験動物では、主要な排泄経路は糞便であった。ヒトおよびイヌへの経口および筋内投与後、ならびにラットへの静脈内投与後の尿中の主要成分はリンコマイシンの未変化体であった。ラットに対し飲料水に混ぜて経口投与したとき、尿中の主要代謝物はリンコマイシンスルホキシドであった。ラットに静脈内投与後（用量の記載なし）に糞中に認められた化合物は、40%がリンコマイシン、60%が同定されていない代謝物であった。標的種における代謝は、スルホキシドへの S 酸化、あるいは N-デスメチル誘導体への脱メチル化が生じ、その後に両代謝物は N デスメチルリンコマイシンスルホキシドに変換した。

リンコマイシンの急性毒性は低かった。ラットおよびマウスでは、塩酸リンコマイシンの異なる薬局方およびプレミックスグレードの急性経口 LD_{50} は、常に 5000 mg/kg より高かった。8000 mg/kg 以上の用量で認められた毒性徴候は、虚脱、抑鬱、下痢、痙攣等であった。リンコマイシンは、非経口経路で投与したときの方が毒性が高く、急性静脈内投与 LD_{50} はマウスで 214 mg/kg、ラットで 342 mg/kg であった。急性皮下投与 LD_{50} は、ラットの成獣より新生仔の方がはるかに低かった（9778 mg/kg 対 783 mg/kg)。

1960 年代にラットを対象としていくつかの反復投与毒性試験が行われた。いずれの試験でも投与懸濁液の化学分析および血液生化学値のモニタリングが行われていなかった。

Wistar ラットの群に、3ヵ月にわたり 0、30、100、あるいは 300 mg/kg/日を強制経口投与した。体重増加量、飼料変換率、血液検査値（屠殺時にのみ測定）、あるいは病理所見に、投与関連性の影響は認められなかった。そのため、この試験の NOEL は 300 mg/kg を上回った。2 つ目の 3ヵ月間の試験では、0、600、1000 mg/kg/日の経口用量を使用した。腸の重量は、対照群と比べて両投与群で有意に増加していたが、それに対応する病理所見はなかった。1 年間の試験では、Wistar ラットの群に 0、30、100、あるいは 300 mg/kg/日の用量を経口投与した。投与ラットの方が対照ラットより体重増加量が大きかった。投与によると考えられる血液検査値の変動あるいは病理所見はなかった。そのため、この試験の NOEL は 300 mg/kg/日を上回った。

B6C3F1 マウスの群に 0、10、30、100、300、あるいは 3000 mg/kg/日に相当する量を 90 日間混餌投与した。3000 mg/kg では体重増加量が有意に低下し、摂餌量が増加し、雌では、血清中コルチコステロイド濃度が上昇した。300 および 3000 mg/kg を投与した雄および雌では、血清中グルコース濃度が有意に低下した。腸の重量が増加する傾向があった。300 および 3000 mg/kg 投与群では、管腔拡張および小腸・大腸の膨張が増加した。この試験については完全なデータセットは提供されなかった。NOEL は 100 mg/kg/日であった。

1960 年代にビーグル犬で行われたいくつかの反復投与毒性試験は、方法および報告に問題があった。用量あたり雌雄それぞれ 2 匹のイヌに対し、0、400、あるいは 800 mg/kg/日の用量を 3ヵ月間経口投与した。投与群では一部のトランスアミナーゼ活性に一過性の上昇が認められたが、試験終了時の肉眼的、あるいは顕微鏡的病理変化と相関していなかった。6ヵ月間の試験では、用量あたり雌雄それぞれ 2 匹のイヌの群に 0、30、100、あるいは 300 mg/kg/日を経口投与した。300 mg/kg の群では副腎重量が有意に増加したが、それに対応する副腎の病理組織学的変化はなかった。300 mg/kg のイヌ 2 頭には、両側リンパ球甲状腺炎が発症した。NOEL は 100 mg/kg/日であった。

リンコマイシンを推奨用量で標的種に投与したとき、許容性は良好であった。

3 世代繁殖試験において、0、0.375、0.75、あるいは 1.5 mg/kg/日に相当する濃度でプレミックスグレードの塩酸リンコマイシンを含む飼料を、Sprague-Dawley ラットの群に投与し

た。別に設定した2群には、米国薬局方グレードのリンコマイシンを1.5または100 mg/kg/日の濃度で含む飼料を与えた。用量レベルにかかわらず、いずれのパラメーターにも有害影響は認められなかった。2 世代繁殖試験では、Sprague-Dawley ラットの群に農薬グレードの塩酸リンコマイシンを0、100、300、あるいは1000 mg/kg/日の用量で強制経口投与した。F0 の雌の受胎率は対照より低下したが、F1 の雌の受胎率は投与の影響を受けなかった。この試験では、NOEL は300 mg/kg/日のままであった。

催奇形性試験では、雌の Sprague-Dawley ラットにリンコマイシン 300 mg/kg を単回皮下注射した。4匹または5匹の妊娠ラットの群に対し、妊娠7日から16日目の間のある特定の日に投与を行った。催奇形性の証拠はないように思われたが、試験デザインが不十分であったため、総合的結論は得られなかった。別の試験では、24匹の雌の Sprague-Dawley ラットの群に対し、妊娠6日から15日目に0、10、30、あるいは100 mg/kg/日を経口投与した。どの用量レベルでも催奇形性の証拠はなかった。100 mg/kg では、吸収の発生率が統計的に有意に上昇し、それに応じて生存胎仔数が減少した。この試験では胎仔毒性の NOEL は30 mg/kg であった。

11 頭の妊娠ビーグル犬に対し、交配の 2〜3 日後から始まる妊娠期間を通じて、リンコマイシンを50 mg/kg/日の用量で筋内注射した。6頭の対照イヌには賦形剤（食塩水）を注射した。母獣に自然出産させ、生後2週間の仔獣に体外奇形がないか検査した。催奇形性の証拠はなかった。試験構成のために、胎仔毒性の NOEL に関する結論は得られなかった。

以下の試験でリンコマイシンは陰性の結果を示した。

- *Salmonella typhimurium*（ネズミチフス菌株）（TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、TA1538）における遺伝子突然変異に関する2件の *in vitro* 試験
- チャイニーズハムスターV79 細胞における遺伝子突然変異に関する2件の試験
- チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた DNA/アルカリ溶出試験
- 一次ラット肝細胞における2件の *in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験（3番目の試験では、恐らく方法が不十分であったために陽性の結果が生じた）。
- 2件の *in vivo* 小核試験（1件はラット、1件はマウス）
- *Drosophila melanogaster* における *in vivo* 伴性劣性致死試験

リンコマイシンに遺伝毒性はないと結論された。

慢性毒性および発がん性の両方を検討した試験では、用量あたり雌雄各 60 匹の Sprague-Dawley ラットの群に対し、プレミックスグレードの塩酸リンコマイシンを 0、0.375、0.75、あるいは 1.5 mg/kg/日の経口用量に相当する量で混餌投与した。さらに、別の群には米国薬局方グレードのリンコマイシンを 1.5 または 100 mg/kg/日に相当する量で混餌投与した。これらのラットは、別の多世代試験の子孫から選択し、子宮内で同濃度のリンコマイシンに暴露していた。この試験は、25～26 カ月後に対照群の死亡率が 80%に達した時点で終了した。検眼鏡検査、血液検査、血液生化学検査、ならびに尿検査の値に投与関連性の影響はなかった。1.5 mg/kg のプレミックスグレード群（検査動物 60 匹中 40 匹）、ならびに 100 mg/kg の米国薬局方群（検査動物 59 匹中 31 匹）では、対照群（検査動物 59 匹中 21 匹）と比べて急性前立腺炎の発生率が有意に上昇しているように思われた。投与群では対照群と比較して甲状腺 C 細胞肥大の発生率が高かったが、その上昇は用量と関連していなかった。異なるグレードのリンコマイシン使用等、試験構成の問題があり、全群で必ずしも完全な病理組織学的検査が行われなかったために、NOEL に関する結論を得ることはできなかった。このような試験の欠点にもかかわらず、発がん性の証拠はなかったと結論された。

モルモットに対し、30、75、あるいは 300 mg/kg を隔日皮下投与した。2 週間の試験期間に 30 mg/kg を投与した動物を除く全動物が死亡した。このきわめて高い死亡率のために、モルモットにおける接触感作性の評価はできなかった。

内耳神経毒性を検討した特別試験では、塩酸リンコマイシンをネコの群に 0、30、あるいは 60 mg/kg/日の用量で 2.5 カ月間筋内投与した。投与前、投与中および投与終了後 5 週間、週 2 回の頻度で第 8 脳神経の蝸牛および前庭機能を評価した。第 8 脳神経の損傷の証拠はなかった。

ラットの胎仔毒性の NOEL である 30 mg/kg/日に 100 の安全係数を適用て、毒性学的 ADI は 300 μg/kg/日と計算された。

ヒトの腸に存在する微生物を代表するさまざまな微生物について、*in vitro* 最小発育阻止濃度（MIC）値を得た。最も感受性の高い主要な種は *Fusobacterium* であり、その MIC_{50} 値は 0.2～0.4 μg/ml であった。1971 年から 1983 年に米国の大規模（100 床超）急性期ケア病院の 5.5%で行われた試験では、リンコサミドに対するグラム陽性好気性および嫌気性細菌の感受性パターンが、試験期間を通じてほとんど変化しなかったことが報告された。さらに、多くの嫌気性個体群では、試験の最後の 1 年間に感受性率が最も高くなった。また、1970 年から 1980 年にかけてウシ、ブタ、家禽から分離した、1100 を超えるコアグラーゼ陽性ブドウ球菌株のほとんどはリンコマイシンに感受性を示し、感受性分離株の割合は 1970 年と 1980 の間で同じであった。リンコマイシンを 0.9±0.3 μg/ml の濃度で 5 頭のウシの瘤胃に投与したとき、嫌気性細菌数、好気性細菌数、胞子形成性細菌数、原虫数、瘤胃 pH、ならびに細菌発酵酸生成について、検出可能な変化はなかった。リンコマイシンは、*in vivo* では、それらの試験より高い濃度で検査されておらず、主要な菌株に対する正確な MIC_{50} 値は求められなかった。抗生物質と関連した腸炎のハムスターモデルでは、リンコマイシンを皮下投与したときの NOEL は 0.1 mg/kg であった。使用した投与経路のために、これらのデータから ADI を直接確定することはできなかったが、*in vivo* の腸細菌に対するリンコマイシンの作用は *in vitro* よりかなり低いことが明らかである。同様に、ブタの糞中のネズミチフス菌の発生に対するリンコマイシンの作用を検討した試験では、14 mg/kg を 53 日間経口投与したが、対照と比較してネズミチフス菌の発生に対する影響はなかった。ここでも、試験自体の欠点のために ADI を直接導き出すことはできなかったが、より高い CF2 を採用する根拠が得られた。

微生物学的 ADI は以下のように計算した。

$$\text{ADI}(\mu\text{g/kg}) = \frac{\dfrac{\text{最も感受性の高い微生物の } MIC_{50} \times CF2}{CF1} (\mu\text{g/ml}) \times 1 \text{ 日の糞塊量 (150 ml)}}{\text{経口用量のうち微生物に対して利用される画分} \times \text{ヒトの体重 (60 kg)}}$$

上の式に基づき、以下のように微生物学的 ADI を計算することができる

$$ADI = \frac{\frac{0.2 \times 10}{1} \times 150}{0.5 \times 60} = 10\ \mu g/kg、すなわち\ 600\ \mu g/人$$

以下の仮定を行った。

・CF1＝1：最も感受性が高い主要な種を使用した。また、耐性はよく発生するわけでも、急速に発生するわけでもないことを示す証拠を提示した。

・CF2＝10：これは、リンコマイシンの作用が *in vitro* 条件より *in vivo* 条件で弱いことを示す、*in vivo* 試験から得られた証拠を説明するためである。

・毎日の糞便塊の重量は 150 g であった。

・ヒトにおける経口バイオアベイラビリティは 25～52%程度である。0.5 の計数は、微生物に対して利用可能な用量の極限の範囲を示している。

親化合物であるリンコマイシンに加え、16 種類程度の代謝物が検出されている。これらの代謝物中 3 種類は、リンコマイシンスルホキシド、N-デスメチルリンコマイシン、ならびに N-デスメチルリンコマイシンスルホキシドと同定されている。親化合物と比較して有意な抗微生物活性を持つことが明らかになっている代謝物はない。N-デスメチルおよびリンコマイシンスルホキシドの抗微生物活性は、親化合物であるリンコマイシンの 1/15 から 1/100 である。残留代謝物が抗微生物活性を持つことを示す証拠はなかった。

乳汁中のリンコマイシンの存在が、イタリアのチーズ、ヨーグルト、バターミルク／サワークリームの製造に使用されている細菌スターターカルチャーの能力に及ぼす影響を検討した。各スターターカルチャーについて、4 パラメーターWeibull 増殖曲線を使用し、時間の関数としての pH をモデル化した。160 μg/L までの濃度では有意な作用は認められなかった。

過敏症反応および下痢等の有害影響が報告されている。リンコマイシンの経口投与後に最も一般的に認められたのは偽膜性大腸炎であり、患者の 1～10%に生じる。

既報の試験において、各妊娠トリメスターに約 100 例ずつの合計 302 例の子宮頚管炎また

は膣炎の患者に対し、リンコマイシンを2 g/日の用量で7日間経口投与した。その後生まれた子供を、同時期に生まれた559例からなる子供の群と比較し、生後7年間追跡調査した。母親に対する投薬による有害影響は認められなかった。

025-1 アシフルオルフェンナトリウム
USA
(P-US-025-1) EPA. Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances. SODIUM ACIFLUORFEN: HED Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document. BP Barcode D279497. (2002)

1 ハザードプロファイル

アシフルオルフェンの毒性データベースは、ヒトのリスク評価の使用のため毒性学的評価項目を選択することには適切であった。しかし、ハザード決定評価検討委員会（HIARC）は、ラット発生神経毒性試験をラット発生毒性試験で観察された神経毒性（胎児脳の側脳室拡張の発生率の増加、MRID 00122743）に基づいて実施するよう勧告した。更に、アシフルオルフェン及び発生中の神経系に対するアシフルオルフェンの影響について理解できるような、構造的に類似した化合物に関する神経毒性試験は得られていない。

アシフルオルフェンナトリウムは、ブレイザー（除草剤）の有効成分であるジフェニルエーテルである。ブレイザー及び別名タックル（別の会社で過去に製造された）の毒性データが利用可能である。タックルに関するデータは、概して最新であり受け入れられる。アシフルオルフェンの毒性に関する考察は主にタックルの試験から得られたデータに基づき、必要に応じて、ブレイザーの毒性データについて考察される。タックルには有効成分として約20%～24%のアシフルオルフェンが含まれるのに対し、ブレイザーでは約40%のアシフルオルフェンが含まれる。

アシフルオルフェンは、急性経口毒性、経皮毒性及び吸入毒性は低い。アシフルオルフェンは皮膚感作性物質ではなかった。しかし、アシフルオルフェンでは重度の眼刺激性及び中等度の皮膚刺激性を生じる。急性毒性については、表1に示す。ナトリウムアシフルオルフェンの亜慢性毒性試験及び慢性毒性試験における標的臓器は肝臓及び腎臓であった。数試験において貧血が見られた。

ラット及びマウスの亜慢性混餌投与毒性試験では、体重減少、肝臓毒性（肝臓重量の増

加、病理組織学的肝臓の病変、肝酵素の増加）及び貧血が認められた。ラットの亜慢性毒性試験では、腎臓重量が増加した。ウサギの亜慢性皮膚毒性試験では、死亡、一般状態の変化及び皮膚に対する刺激性が認められた。毒性の概要を表2に示す。

ラット、マウス及びイヌの慢性毒性試験では、肝臓及び腎臓重量が増加し、ラット及びイヌの慢性毒性試験では、肝臓及び腎臓の病理組織学的変化を伴った。ラット及びイヌの慢性毒性試験では、貧血が見られた。ラット及びマウスの慢性毒性試験では、胃潰瘍が認められた。ラットの慢性毒性試験では、精巣の萎縮が見られた。ラット及びマウスの試験では、高用量群において死亡率が高かった。

マウスにおいて、アシフルオルフェンは、肝腫瘍（腺腫及び癌）及び胃腫瘍（乳頭腫）の発生率が統計学的に有意に増加した。ラットの慢性毒性試験では、腫瘍は増加しなかった。これらの癌は、グループB2（ヒトで発癌性物質の可能性あり）と分類され、Q1*は $1.27x10^{-2}$（mg/kg/日）$^{-1}$であった。

アシフルオルフェンは、げっ歯動物において発癌性を示したその他のジフェニルエーテル（ラクトフェン、ニトロフェン、オキシフルオルフェン及びフォメサフェン）と構造的に類似している。ニトロフェンは、マウスでは肝細胞癌を、ラットでは膵臓癌を生じた、オキシフルオルフェンは、マウスではわずかに肝腫瘍陽性であるが、ラットでは陰性であった。フォメサフェンでは、マウスにおいて肝細胞腺腫及び癌を生じた。ラクトフェンでは、マウスにおいて肝臓腺腫及び癌を、ラットでは肝臓腫瘍小結節及び細胞病変（腫瘍の前駆物質と考えられる）を生じた。

アシフルオルフェンは、遺伝毒性数試験において陰性であったが、代謝活性化した場合には、細菌を用いた復帰突然変異試験において弱い突然変異誘発能を示し、代謝不活性化した場合には、*Saccharomyces cerevisiae* において弱い遺伝子組換作用を示した。細菌を用いた試験における陽性データの意味が明確でなかったため、アシフルオルフェンナトリウムについて改良した細菌を用いた試験を再試験するよう勧告された。以降の3種の細菌を用いた復帰突然変異試験では、陰性結果が得られた。

ラット生殖発生毒性試験では、胚吸収の増加、胎児重量の減少、軽度の側脳室拡張、眼球出血、軽度の腎盂拡張、腹膜腔と皮下間の出血、及び骨化の変化が認められた。発生毒性には最小の母動物に対する毒性（過剰流涎及び立毛）を伴ったため、本試験では出生児の感受性が定性的な増加する所見を示した。ブレイザー（39.8%の有効成分を含む）を用いたウサギ発生毒性試験では、胚吸収が増加し、一般状態の変化及び死亡率の増加等の母動物を伴った。低用量に用いたタックル（22.4%の有効成分を含む）のウサギ生殖発生毒性試験では、発生毒性及び母動物に対する毒性は認められなかった。また、ウサギ生殖発生毒性試験では、新生児の感受性が増加する所見は認められなかった。

ラット2世代生殖毒性試験では、新生児の死亡数の増加及び腎臓の病変が出生児で認められたが、生殖パラメータには変化はなかった。出生児に対する影響は母動物に対する毒性が認められた投与量以上でのみ認められたため、出生児に対する量的及び質的な感受性を示す所見はなかった。

代謝試験では、アシフルオルフェンは経口的に急速に吸収され、主として尿（投与量の46～58%）及び糞便（投与量の21～41%）中に排泄された。尿及び糞便中に存在する主要成分は、それぞれ、アシフルオルフェン未変化体及びアミン代謝物であった。組織への蓄積は認められなかった。

ハザード決定評価検討委員会（HIARC）は、皮膚へ20%が吸収されると判断した。皮膚透過性験では、投与10時間後に0.02%が吸収された。しかし、投与量の40%が皮膚上に残ったままであり、10時間後皮膚に吸収された。20%の皮膚吸収率は、ウサギの経口投与毒性試験と皮膚毒性試験を比較することによって測定された(HIARC文書013308、4/7/99)。

2 FQPA（食品品質保護法）の考察

Health Effects Division（HED）FQPA安全係数委員会は1999年9月13日に開催され、アシフルオルフェンのハザードと曝露データを評価する。FQPA 安全係数委員会は、以下の理由から安全係数が必要であると結論づけた。

(1) ラットの出生前発生毒性試験におけるアシフルオルフェンの子宮内曝露後に、感受性

が増加する定質的な所見が認められた（発生毒性は同用量で最小の母動物に対する毒性で見られた。この文書のセクション3.1を参照すること）。

(2) 更に、ラットの出生前発生毒性試験において、発生胎児で観察される神経毒性を定義するためにラットを用いたアシフルオルフェンの発生神経毒性試験が要求された。

13～50 歳の女性の食物経由の急性経口摂取及び短期/中期の居住（非職業的）による曝露を評価する場合には、乳児及び小児の保護に FQPA 安全係数（FQPA が要請）を **10x** に維持しなければならないと FQPA 安全係数委員会は勧告した。ラット発生毒性試験において、質的に感受性が増加し、発生神経毒性試験とのデータのギャップがあるため、10x の安全係数はこれらの曝露所見のために維持された。

13～50 歳の女性、乳児及び小児部分集団の食物等経由の慢性経口摂取及び長期の居住（非職業的）による曝露を評価する場合には、FQPA 安全係数は **3x に減じ**なければならない。発生神経毒性試験とのデータのギャップがあるため、安全係数は 3x とした。発生毒性試験において子宮内曝露後、感受性の質的な増加は、慢性曝露所見には影響を与えない。

3 用量反応性の評価

1999 年 1 月 19 日及び 2 月 11 日に、ハザード決定評価検討委員会（HIARC）は、本化合物に関する使用パターン及び曝露情報を考慮に入れ、アシフルオルフェンナトリウムの全毒性データベースを評価して、当該の毒性評価項目を選択した。集団で調整された用量（PAD）は、FQPA 安全係数で調整される参照用量（RfD）と同等である（詳細は本文書のセクション 3.2 を参照すること）。

リスク評価に選択された毒性評価項目及び用量は、表 3 に要約する。ラット発生毒性試験において胎児体重の減少と側脳室拡張の発生率増加に基づき 13～50 歳の女性の摂食曝露の aPAD は、0.02mg/kg/日である（無毒性量=20mg/kg/日）。1 日効果に起因するその他の毒性は何ら認められなかったので、aPAD はその他の集団には選択されなかった。2-世代生殖毒性試験の両世代の腎臓病変に基づき、一般集団の慢性 PAD は 0.013mg/kg/日である（無毒性量= 1.25mg/kg/日）。13～50 歳の女性、乳児及び小児の慢性 PAD（cPAD）は、同じ試験から 0.004mg/kg/日である。

短期/中期の経皮又は吸入非摂食曝露の評価項目は、胎児体重の減少と側脳室拡張の発生率増加に基づきラット発生毒性試験から得られた無毒性量（NOAEL）である。ラット発生毒性試験で生じた発生毒性は、21 日間の経皮毒性試験では認められなかったため、ラット 21 日間経皮毒性試験は皮膚曝露の評価項目として選択されなかった。マウスがん原性試験における肝腫瘍及び胃腫瘍に基づき、発癌性の Q*1 は、5.30 の x 10^{-2} (mg/kg/日) $^{-1}$ である。

Table 1.　　Acute Toxicity of Acifluorfen 2S (20.2% - 23.25% a.i.)

Guideline	Study Type	Results	Tox Category
81-1	Acute Oral (rats)	LD_{50} = 2025 mg/kg (males) LD_{50} = 1370 mg/kg (females)	III
81-1	Acute Oral (dog)[a]	LD_{50} = 186 mg/kg	II
81-2	Acute Dermal (rabbits)	LD_{50} > 2000 mg/kg (males/females)	III
81-3	Acute Inhalation	LC_{50} > 6.9 mg/L	IV
81-4	Primary Eye Irritation	An eye irritant	I
81-5	Primary Skin Irritation	Moderate dermal irritant	II
81-6	Dermal Sensitization	Not a skin sensitizer	

a: 40-70% a.i. (Blazer)

Table 2. Acifluorfen Toxicity Profile

STUDY TYPE – DOSE LEVELS	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)
Chronic/Carcinogenicity - Rat (1983) 0, 25, 150, 500, 2500, or 5000 ppm. (0, 1.25, 7.50, 25.0, 125, or 250 mg/kg/day based on 1 ppm=0.05 mg/kg/day). MRID No. 00128253; Accession No's. 071315 through 071317 and 250289 through 250792.	25	125 based on reduced body weight, increased absolute and relative liver weights and increased kidney weights, increased incidence of nephritis/pyelonephritis, increased incidence of acidophilic cells in the liver, and related changes in clinical chemistry parameters .
Carcinogenicity in Mice (1982). 0, 625, 1250, or 2500 ppm (males: 0, 119, 259, 655 mg/kg/day; females: 0, 143, 313, 711 mg/kg/day). MRID No. 00122732; Accession No's.071312, 071313, 071314, 250463, and 250464.	< 119	♀ ≤119 . ♀ ≤143 based on reduced body weight, increased absolute and relative liver weights, and changes in hematologic parameters (decreased MCV counts, decreased segmented neutrophil counts, increased RBC counts, and increased lymphocyte counts).
Carcinogenicity in Mice (1979). 0, 7.5, 45, or 270 ppm (1.125, 6.75, or 40.5 mg/kg/day based on 1 ppm = 0.15 mg/kg/day) for 24 months. MRID No. 00082897.	6.75	40.5 based on increased absolute and relative liver weights, increased relative kidney weights, and increased levels of alkaline phosphatase and glutamic pyruvic transaminase activities.
2-Year Feeding Study in Dogs (1983). Tackle "2S" (purity unspecified). 0, 20, 300, or 4500 ppm (0, 0.5, 7.5 or 112.5 mg/kg/day based on 1 ppm = 0.025 mg/kg/day). MRID 00131162; Accession No's.251297, 251298.	7.5	112.5 based on decreased body weight gain, increased absolute and relative liver and kidney weights, changes in hematology, biochemistry, and urinalysis parameters and increased incidence of microscopic changes in the liver.
Subchronic Feeding Study in Rats (1982). 0, 20, 80, 320, 1250, 2500 or 5000 ppm (0, 2, 8, 32, 125, 250, or 500 mg/kg/day based on 1 ppm = 0.1 mg/kg/day). MRID No. 00122730; Accession No. 071308.	32	125 based on decreases in hematology parameters, increases in liver and kidney weights, and increased incidence of hypertrophy of liver cells when compared to the controls.
Subchronic Feeding Study in Mice (1982) 0, 20, 80, 320, 1250, or 2500 ppm (0, 3, 12, 48, 187.5 or 375 mg/kg/day based on 1 ppm = 0.15 mg/kg/day). MRID 00252826; Accession No. 071308.	48	187.5 based on histopathologic changes (fatty infiltration) of the liver.
4-Week Rangefinding Feeding Study in Mice (1983). (1983). 0, 59, 181, 522, 1286, 2471, 4983 ppm. MRID 45323503; Doc 014642.	27	78 based on increased absolute and relative liver weight and histological changes in liver.

STUDY TYPE – DOSE LEVELS	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)
Developmental Toxicity Study in Rats (1981) 0, 20, 90, or 180 mg/kg/day from gestation days 6 through 19. MRID No.00122743; Accession No. 071319.	Maternal: 20 Develop: 20	Maternal: 90 based on clinical signs (excessive salivation and piloerection). Developmental: 90 based on decreased fetal body weight and increase in anatomical variations.
Developmental Toxicity Study in Rabbits (1980) 0, 3, 12, or 36 mg/kg/day from gestation days 6 through 29. MRID No. 00122744; Accession No. 071319.	Maternal: ≥ 36 Develop: ≥36	Maternal: >36 Developmental: > 36
Developmental Toxicity Study in Rabbits (1979) 0, 20, 60, 180 mg/kg/day. MRID 00107485.	Maternal: 20 Develop: 60	Maternal: 60 based on clinical signs (anorexia, depression and dyspnea). Developmental: 180 based on fetal resorptions.
2-generation reproduction study in rats (1986) 0, 25, 500, or 2500 ppm (0, 1.25, 25, or 125 mg/kg/day based on 1 ppm = 0.05 mg/kg/day). MRID No.00155548.	Parental: 1.25 Repro: ≥ 125 Offspring: 1.25	Parental: 25 based on kidney lesions, characterized predominantly by dilatation of tubules in the outer medulla, in females of both generations. Reproductive: > 125 Offspring: 25 based on decreased viability and increased incidence of kidney lesions, characterized predominantly by dilatation of pelvis in F2 generation.
21-day dermal toxicity study/rabbits (1981) 0, 100, 300, or 1000 mg/kg/day, for 6 hours/day and 5 days/week. MRID No. 00122731; Accession No. 071311.	Systemic: 300 Dermal imitat.: < 100	Systemic: 1000 based on mortality of 19/20 animals (both sexes) by day 8 of the study. Dermal imitat.: ≤ 100

TABLE 3. Doses and Toxicological Endpoints Selected for Various Exposure Scenarios

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg/day)	ENDPOINT	STUDY
Acute Dietary (Female 13-50)	NOAEL=20 UF=100 FQPA SF=10	Decreased fetal weight and increased incidences of dilated lateral ventricles of the brain at 90 mg/kg/day	Developmental–rat
		Acute PAD = 0.02 mg/kg/day	
Acute Dietary (General population)	none	no endpoint established	
Chronic Dietary, non-cancer (General population)	NOAEL=1.25 UF=100 FQPA SF=3 (Females 13-50 and infants/ children)	Kidney lesions (dilatation of tubules in outer medulla) in females of both generations at 25 mg/kg/day	2-generation Reproduction–rat
		Chronic PAD = 0.013 mg/kg/day (general population) **Chronic PAD = 0.004 mg/kg/day (infants, children, females 13-50)**	
Carcinogenic effects	$Q^*_1 = 1.27 \times 10^{-2}$ $(mg/kg/day)^{-1}$	liver tumors (adenomas, carcinomas, and adenomas/carcinomas combined) and stomach tumors (papillomas) in both sexes of mice	
[a]Dermal (short and intermediate-term, females 13-50)	NOAEL=20 MOE=100 FQPA SF=10 (Females 13-50)	Decreased fetal weight and increased incidences of dilated lateral ventricles of the brain at 90 mg/kg/day	Developmental–rat
Dermal (long-term)	None	Based on registered uses, long term dermal exposure is not expected.	
[b]Inhalation (short and intermediate-term, females 13-50)	NOAEL=20 MOE=100 FQPA SF=10 (Females 13-50)	Decreased fetal weight and increased incidences of dilated lateral ventricles of the brain at 90 mg/kg/day	Developmental–rat
Inhalation (long-term)	None	Based on registered uses, long term inhalation exposure is not expected.	

(a) = Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 20% of oral absorption should be used in route-to-route extrapolation.

(b) = Since an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% of oral absorption (default value) should be used in route-to-route extrapolation.

025-2　アシフルオルフェンナトリウム
USA
(P-US-025-2) EPA SODIUM ACIFULUORFEN. Revision to HED Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document. BP Barcode D291742. (2003)

アシフルオルフェンの過去の癌分類は、「グループ B2、ヒトにおいて発癌性物質の可能性あり」であった。発がんリスクは、Q_1^*を用いてすでに評価された。

現在の癌分類は、「げっ歯類の肝臓において生化学的及び病理組織学的変化を生じるのに十分に高い用量で、ヒトに対して発癌性を示す可能性があるが、これらの変化を生じる用量以下では発癌性を示す可能性がない」である。現在、ヒトの発がんリスクは、慢性 RfD（無毒性量＝1.25mg/kg/及び MOE =100X）と同等の無毒性量と暴露マージンを用いて暴露マージン（MOE）アプローチにより評価される。癌の評価は、慢性又は長期暴露のみに必要である。

摂食暴露は慢性 PAD の 1%未満であったため、食物中のアシフルオルフェンに対する慢性暴露による発がんリスクの懸念はない。

これらの経路による慢性暴露が予想されないため、長期にわたる居住か職業上の暴露の懸念がない。

飲料水暴露による発がんリスクは、除草剤（アシフルオルフェンナトリウム）及び除草剤（ラクトフェン）の分解物としてのアシフルオルフェンの暴露両者で評価された。慢性暴露の飲料水比較レベル（DWLOC）が両供給源から得られたアシフルオルフェンの推定飲料水濃度（EDWCs）より大きかったため、両供給源からの暴露による発がんリスクの懸念はない。

一般住民に対する慢性的アシフルオルフェン暴露の DWLOC は、455μg/L である。地下

水中のアシフルオルフェンナトリウムの慢性 EDWC は、3.67μg/L であり、地表水中では 3.0μg/L である（James Wolf、電子メール、2003 年 7 月 11 日）。地下水中のラクトフェン分解物としてのアシフルオルフェンの慢性 EDWC は、0.035μg/L であり、地表水中では 0.53μg/L である（James Wolfmemo、2003 年 1 月 21 日）。慢性的な住居による暴露がないため、癌の総評価には食物暴露を含むが、慢性的な住居暴露は予期されていないために住居暴露は含まれていない。アシフルオルフェンの発がんリスクは現在慢性 RfD を用いて MOE アプローチから評価されるため、慢性 EDWC は、癌の EDWC よりむしろ DWLOC との比較に使用された。

028　アジンホスメチル
USA
(P-US-028(1)) EPA Interim Reregistration Eligibility Decision for Azinphos-Methyl (2001)

a.　毒性

当局は提出された全ての毒性試験資料について審査し、この毒性データベースが完全であるとともに、現在登録されている全ての使用目的の中間登録適格性判定を裏付けるものであると判断した。アジンホスメチルの毒性に関する追加詳細資料は Human Health Risk Assessment（1999 年 5 月 19 日付け）に示されている。[入手ずみ]

ラットを用いた急性神経毒性試験（MRID 43360301）で得られた LOAEL 1 mg/kg/日に基づく急性 RfD 0.003 mg/kg/日を用いて食事摂取による急性（1 日）リスクを推定した。この LOAEL は単回投与後に認められた血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼの阻害に基づいて選択された。この試験で NOAEL は観測されなかった。従って、種間外挿（10 倍）および種内変動（10 倍）に関する既存の不確実性係数に加えて、3 倍の追加安全性係数を適用した結果、食事摂取による急性リスク評価の合計不確実性係数は 300 倍となった。

1998 年のヒト志願者を対象とした単回経口投与毒性試験で得られたデータから、アジンホスメチルの 1 日経口曝露に関して、ラットに比べてヒトの感受性が高くなるということは示唆されていない。食事摂取による急性リスク評価にこれらのデータを組み込む場合、これによって種間不確実性係数 10 倍を削除することが支持されるので、食事摂取による急性リスク評価の合計不確実性係数は 30 倍となる。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験（MRID 41804801）で確立された NOAEL 0.149 mg/kg/日に基づく慢性 RfD 0.00149 mg/kg/日を用いて食事摂取による慢性リスクを推定した。雌雄両方における上述の赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な低下および雄における下痢発生率上昇に基づくこの試験における LOAEL は雄で 0.688 mg/kg/日、雌で 0.775 mg/kg/日であった。種間外挿（10 倍）および種内変動（10 倍）を考慮して、食事摂取による慢性リスク評価に合計不確実性係数 100 倍を用いた。

1999 年のヒト志願者を対象とした 28 日間の反復経口投与試験で得られたデータによっ

て10倍という種間不確実性係数を削除することは支持されないと当局は判断した。この決定は、ラットを用いた一世代および二世代生殖毒性試験において、成熟ラット（母動物）でコリンエステラーゼ阻害が見られる用量と同じ用量水準で認められた後世代動物作用（新生児死亡）に関する懸念に基づくものであった。ヒト試験ではコリンエステラーゼ阻害のみが測定されたので、アジンホスメチルの慢性食事曝露後にヒトで起こる可能性のある他の影響から保護するため、10倍という種間不確実性係数を保持することが必要であると考えられる。

アジンホスメチルは「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類される。この分類は、雌雄マウス（MRID 00147895）および雌雄ラット（MRID 41119901）で発がん性を示す証拠が得られなかったことに基づいている。

b. FQPA安全性係数

当局はアジンホスメチルの10倍というFQPA安全性係数を削除できると判断した。この毒性データベースには、許容されるラットを用いた二世代生殖毒性試験および許容されるラットおよびウサギを用いた出生前発生毒性試験が含まれている。動物を用いた発生および生殖毒性試験において、胎児または新生児での感受性上昇は認められず、胎児神経系発達の異常を示す証拠は得られなかった。具体的には、

(i) ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、母動物と比較して、子宮内曝露を受けた胎児で感受性が上昇することを示す証拠は認められなかった。

(ii) ラットを用いた一世代および二世代生殖毒性試験において、親動物と比較して、新生児で感受性が上昇することはないことが明らかになった。

(iii) 出生前/出生後発生毒性試験において、胎児神経系の発達異常を示す証拠は認められなかった。亜慢性および慢性毒性試験において、脳重量または神経系の（非潅流）病理組織検査に影響が生じることはなかった。

(iv) 現行の要件に基づいて、この毒性データベースは完全である。

乳児および小児の曝露に関して入手されているデータについても考慮した。食事曝露に入手されている残留データを用いることで、現時点で最も正確な評価が得られる。飲料水曝露評価に利用できるデータは限られていたが、飲料水曝露評価にモデルを使用することで、地下水および地上水中のアジンホスメチル濃度推定値上限が得られる。なお、このモ

デルは適用場所から水源への農薬移動に関する控えめな仮定に基づいている。この評価に用いた仮定およびモデルは健康保護に適したものであると考えられ、乳児や小児のリスクを過小評価するものではない。

c. 母集団調整用量（PAD）

PAD は化学物質の食事摂取によるリスクの特性を現す用語であり、FQPA 安全性係数を考慮して調整した急性または慢性参照用量（すなわち、RfD/ FQPA 安全性係数）を反映している。アジンホスメチルの場合、FQPA 安全性係数は 1 であるので、急性または慢性 RfD と急性または慢性 PAD は等しい。リスク推定値が急性または慢性 PAD の 100%未満であれば、当局のリスク懸念を上回ることはない。

食事摂取によるリスク評価の急性（aPAD）および慢性（cPAD）母集団調整用量の計算に用いた試験の簡単な概要および不確実性係数を表 2 に示す。

032　アセトクロール
USA
(P-US-032(2)) EPA Federal Register, EPA, 40CFR part 180 (1994)

1. 提出された急性毒性データから、工業用アセトクロールは眼刺激性に関して毒性カテゴリーII、急性経口毒性、急性経皮毒性および急性吸入毒性に関して毒性カテゴリーIIIに分類された。また、工業用アセトクロールは一次皮膚刺激性に関してカテゴリーIVに分類され、皮膚感作性物質である。

2. Monsantoが提出した3ヵ月間混餌投与試験において、ラットに用量0、40、100、300 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、100 mg/kg/日投与群で体重減少および摂餌量の低下が認められたことに基づいて、無影響量（NOEL）は40 mg/kg/日と決定された。

3. Monsantoが提出した3週間経皮毒性試験において、ウサギに用量0、100、400、1,200 mg/kg/日のアセトクロールを投与した場合、検討した最高用量（HDT）である1,200 mg/kg/日投与群で死亡および体重減少が認められたことに基づいて、全身作用に関するNOELは6,400 mg/kg/日と決定された。皮膚刺激性に関する最小影響量（LEL）は、検討した最小用量（LDT）である100 mg/kg/日と決定された。皮膚刺激性に関するNOELは確立されなかった。

4. ICIが提出した3週間経皮毒性試験において、ラットに用量0.1、1.0、10、100 mg/kg/日のアセトクロールを投与した場合、21 日後に極軽度～軽度の皮膚刺激性が認められた。いずれの用量水準においても、全身毒性の徴候が明白になることはなかった。より高用量では、重度の皮膚毒性が発現するため、これより高用量は不可能であった。

5. Monsantoが提出した1年間の混餌投与試験において、イヌに用量0、4、12、40 mg/kg/日のアセトクロールを投与した場合、40 mg/kg/日（HDT）投与群の雄で体重増加が抑制され、雌で最終体重の低下が認められ、雄で絶対的および相対的精巣重量の低下を伴う精巣萎縮が認められ、雌雄両方において相対的肝臓重量の増加および生化学検査変化が認められたことから、NOELは12 mg/kg/日と決定された。

6. ICIが提出した1年間混餌投与試験において、イヌに用量0、2、10、50 mg/kg/日のアセトクロールを投与した場合、10 mg/kg/日投与群で唾液分泌の増加、オルニチンカルバ

ミルトランスフェラーゼの上昇、血糖値および肝グリコーゲン濃度低下を伴うトリグリセリド値の上昇が認められたことに基づいて、NOEL は 2 mg/kg/日と決定された。間質性腎炎、精巣の管状変性および精液減少が報告された。

7. Monsanto が提出した発生毒性試験において、ラットに用量 0、50、200、400 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、400 mg/kg/日（HDT）までアセトクロールによって発生毒性が誘発されることはなかった。400 mg/kg/日投与群（HDT）で肛門性器部のつや消しまたは変色、処置期間中の平均母動物体重増加の抑制、および妊娠 20 日目の調整平均体重増加の抑制が認められたことに基づいて、母動物毒性に関する NOEL は 200 mg/kg/日であると決定された。

8. ICI が提出した発生毒性試験において、ラットに用量 0、40、150、600 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、600 mg/kg/日投与群で胚吸収や着床後損失の増加および平均胎児体重の低下が認められたことに基づいて、発生毒性に関する NOEL は 150 mg/kg/日であると決定された。この試験の母動物毒性は、600 mg/kg/日投与群（HDT）における瀕死動物屠殺、臨床観察所見および体重増加抑制に基づいて 150 mg/kg/日であると決定された。

9. Monsanto が提出した発生毒性試験において、ウサギに用量 0、15、50、190 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、190 mg/kg/日投与群（HDT）まで雌ウサギで発生毒性が誘発されることはなかった。190 mg/kg/日投与群（HDT）における投与中の体重減少に基づいて母動物毒性に関する NOEL は 50 mg/kg/日であると決定された。

10. ICI が提出した発生毒性試験において、ウサギに用量 0、30、100、300 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、300 mg/kg/日投与群（HDT）まで母動物毒性または発生毒性が誘発されることはなかった。

11. Monsanto が提出した二世代生殖毒性試験において、ラットに用量 0、30.4、74.1、324.5 mg/kg/日（雄）または 0、44.9、130.1、441.5 mg/kg/日（雌）のアセトクロールを混餌投与した場合、雄の 74.1 mg/kg/日投与群および雌の 130.1 mg/kg/日投与群の F2b 新生児で体重増加の抑制が認められたことから、生殖毒性に関する NOEL は雄で 30.4 mg/kg/日、雌で 44.9 mg/kg/日であると決定された。全身作用に関する NOEL は確立されなかった。

12. ICI が提出した二世代生殖毒性試験において、ラットに用量 0、1.6、21、160 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、160 mg/kg/日投与群（HDT）において哺育 21 日目の新生児体重の有意な低下および哺育中の総体重増加の有意な抑制が認められたことに

基づいて、生殖毒性に関するNOELは21 mg/kg/日であると決定された。また、160 mg/kg/日投与群（HDT）において摂餌量の軽度減少を伴う体重増加の抑制および相対的臓器重量の有意な上昇が認められたことに基づいて、母動物毒性に関するNOELは21 mg/kg/日であると決定された。

13. Monsantoが提出した慢性毒性/発がん性試験において、マウスに用量0、75、225、750 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与した場合、高用量群の雄における肝がん、全用量群の雌における総肺腫瘍、75および750 mg/kg/日投与群の雌における肺がん、全用量群の雌における子宮組織球性肉腫、および中用量群の雌における総良性卵巣腫瘍の発生率上昇が認められた。その他の投与に関連する変化には、(1) 高用量の雌雄両方における死亡率上昇および平均体重減少、(2) 最終屠殺した高用量群の雌における赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下、(3) 最終屠殺した高用量群の雄における白血球数の増加、(4) 最終屠殺した中用量および高用量群の雌における血小板数の増加、(5) 全用量群の雄および高用量群の雌における試験終了時の平均肝臓重量および肝臓/体重比の上昇；全用量群の雄における試験終了時の絶対的および相対的腎臓重量の増加；全用量群の雄および高用量群の雌における試験終了時の絶対的および相対的副腎重量の増加 (6) 高用量群の雄および雌における間質性腎炎の増加などが含まれる。

14. ICIが提出した慢性毒性/発がん性試験において、マウスに用量0、1.1、11、116 mg/kg/日（雄）または0、1.4、13、135 mg/kg/日（雌）のアセトクロールを混餌投与した場合、高用量群の雌雄両方における肺腺腫の増加を含む発がん性作用が認められた。肺腫瘍は肺実質の腺腫または癌腫であると確認され、全てが肺胞型であった。135 mg/kg/日投与群で眼の水晶体の前極液胞の有意な増加が認められたことに基づいて、雌の全身毒性に関するNOELは13 mg/kg/日であると決定された。

15. Monsantoが提出した慢性毒性/発がん性試験において、ラットに用量0、22、69、250 mg/kg/日（雄）または0、30、93、343 mg/kg/日（雌）のアセトクロールを混餌投与したときに250 mg/kg/日投与群の雄および343 mg/kg/日投与群の雌で認められた発がん性作用は、雌雄両方における肝細胞癌および雄の甲状腺濾胞細胞腺腫などであった。69 mg/kg/日以上の投与群の雄および93 mg/kg/日投与群の雌で鼻乳頭状腺腫が認められた。慢性作用に関するNOELは確立されなかった。

16. Monsantoが提出した反復混餌投与慢性毒性/発がん性試験において、ラットに用量0、2、10、50 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与したときに50 mg/kg/日投与群（HDT）

で認められた発がん性作用は、高用量群の動物における肝臓の腫瘍性小結節、甲状腺の濾胞状腺腫/嚢胞状腺腫および鼻/鼻甲介の粘膜の乳頭状浮腫などであった。50 mg/kg/日投与群（HDT）の雌雄両方において体重減少および体重増加抑制が認められ、雄においてコレステロール濃度上昇、絶対的および相対的腎臓および肝臓重量の増加、および精巣重量の増加が認められたことに基づいて、慢性毒性に関する NOEL は 10 mg/kg/日であると決定された。

17. ICI が提出した 2 年間混餌投与慢性毒性/発がん性試験において、ラットに用量 0、0.8、7.9、79.6 mg/kg/日のアセトクロールを混餌投与したときに 79.6 mg/kg/日投与群 (HDT) で認められた発がん性作用は、雌雄両方における鼻上皮腺腫および甲状腺濾胞細胞腺腫の有意な増加などであった。また、この用量の雄 2 匹および雌 1 匹で鼻癌腫も報告された。79.6 mg/kg/日投与群で大腿の良性軟骨腫および胃の基底細胞腫瘍という稀な腫瘍も認められた。79.6 mg/kg/日投与群（HDT）で体重増加の抑制、飼料効率の低下、臓器重量/体重比の上昇、血漿 GGT およびコレステロール上昇が認められたことに基づいて、全身作用に関する NOEL は 7.9 mg/kg/日であると決定された。

18. Monsanto が提出した変異原性試験において、マウスリンパ腫分析系を用いる活性化系存在下および非存在下の CHO/HGPRT 遺伝子突然変異試験でアセトクロールは弱い陽性を示した。ラット肝細胞を用いる DNA 傷害修復試験、サルモネラ復帰変異試験、および 2 種類の in vivo 染色体異常試験において、アセトクロールは陰性であった。

19. ICI が実施したサルモネラ復帰変異原性試験において、代謝活性化系存在下の Salmonella typhimurium TA 1538 菌株において 100 ug/plate のアセトクロールは再現性のある陽性変異原性反応を誘発した（しかしながら、これはバックグランド突然変異の 2 倍未満であった。但し、$p < 0.05$ で有意差あり）。試験菌株 TA 1535、TA 1537、TA 98 および TA 100 では、復帰変異コロニー数の有意な増加は誘発されなかった。マウス小核試験において、検討した用量（雄：898 および 1,436 mg/kg；雌：1,075 および 1,719 mg/kg）のアセトクロールは染色体異常誘発作用を示さなかった。100 ug/ml の S9 mix の存在および非存在下および 50 ug/ml の S9 mix の非存在下において、アセトクロールは培養ヒトリンパ細胞で染色体異常誘発作用を示した。in vivo で 2,000 mg/kg のアセトクロールを曝露したラット由来の肝細胞中でアセトクロールは弱い DNA 修復合成作用を誘発した（不定期 DNA 合成により測定）。構造的染色体異常試験において、妊娠率低下、妊娠当りの着床数減少、着床前損失の増加、妊娠当りの着床時間の損失および低下から明らかなように、用量 1,000 およ

び 2,000 mg/kg のアセトクロールはこの試験の 2、3、4 週目に受胎能低下を誘発した。この試験で早期/後期子宮内死亡に影響が生じることはなかった。この試験の中用量および高用量群で変異原性の陽性証拠が得られた。

アセトクロールはグループ B2－「ヒトに対しておそらく発がん性あり」に分類すべきであるということで PRC は同意した。

アセトクロールのリスク特性評価を目的として、実験動物腫瘍データに低用量外挿モデルを適用してヒトリスクを定量化した（Q<SUP>1＊）。

RfD はイヌを用いた 1 年間混餌投与試験（ICI）で確立した NOEL 2.0/mg/日に基づくものであり、不確実性係数 100 を用いて 0.02 mg/kg/日と計算される。

038　アバメクチン
USA
(P-US-038) EPA Abamectin; Notice of Filing a Pesticide Petition to Establish a Tolerance for a Certain Pesticide Chemical in or on Food.　Federal Register Vol.69. page 45037 (2004)

毒性学的プロファイル

1. 急性毒性

データベースには以下の試験が含まれている。

i. 50%致死量（LD_{50}）が雄で 4.4～11.8 mg/kg/日、雌で 10.9～14.9 mg/kg/日であったラット急性経口毒性試験。

ii. delta 8,9-isomer の LD_{50} が 80 mg/kg 以上であった CF-1 マウスを用いた急性経口毒性試験。

iii. LD_{50}＞2,000 mg/kg であったウサギ急性経皮毒性試験。

iv. LC_{50}＞5.73 mg/L であったウサギ急性吸入毒性試験。

v. 刺激性が認められたウサギ一次眼刺激性試験。

vi. 刺激性が認められなかったウサギ一次皮膚刺激性試験。

vii. 皮膚感作性が認められなかったモルモット一次皮膚感作試験。

viii. 無毒性量（NOAEL）が 2.0 mg/kg/日での嘔吐発現に基づく 1.0 mg/kg であったサル急性経口毒性試験。

2. 遺伝毒性

代謝活性化系存在下および非存在下で実施したエームス試験はいずれも陰性であった。代謝活性化系存在下および非存在下で実施した V-79 哺乳動物細胞変異原性試験によって突然変異が誘発されることはなかった。アルカリ溶出/ラット肝細胞試験において、アバメクチンは 0.2 mm 以上の用量で in vitro 処置を行ったラット肝細胞で有意な毒性を伴わない一本鎖 DNA 切断を誘発することが明らかになった。この 0.2 mm という in vitro 用量は、本化合物の毒性のため、生物学的に in vivo では得られない用量である。しかしながら、これらの潜在的致死用量において、in vivo 処置を行っても肝細胞 DNA 一本鎖切断が誘発さ

れることはなかった。マウス骨髄試験において、アバメクチンが染色体損傷を誘発しないことが明らかになった。また、密接に類似したヒトおよび動物薬であるイベルメクチンに関する多数の試験や大量の臨床および追跡調査経験も存在する。

3. 生殖および発生毒性

ラット二世代生殖毒性試験において、網膜ひだ、体重減少および死亡率に基づいて、児動物の NOAEL は 0.12 mg/kg/日と規定された。全身毒性および生殖毒性に関する NOAEL は 0.4 mg/kg/日であった。delta 8,9-isomer に関するラット二世代生殖毒性試験における NOAEL は 0.4 mg/kg/日であり、最小毒性量（LOAEL）は検討した最高用量（HDT）である 0.4 mg/kg/日以上であった。CF-1 マウスを用いた経口投与発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOAEL は体重減少および振戦に基づいて 0.05 mg/kg/日と規定された。胎児毒性に関する NOAEL は口蓋裂に基づいて 0.20 mg/kg/日と規定された。delta 8,9-isomer に関する CF-1 マウスを用いた経口投与発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOAEL は体重減少に基づく 0.10 mg/kg/日であり、胎児毒性に関する NOAEL は口蓋裂に基づく 0.06 mg/kg/日であった。ウサギを用いた経口投与発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOAEL は体重減少および振戦に基づく 1.0 mg/kg/日であり、胎児毒性に関する NOAEL は湾曲足に基づく 1.0 mg/kg/日であった。ラットを用いた経口投与発生毒性試験における母動物および胎児毒性に関する NOALE は HDT である 1.6 mg/kg/日であった。delta 8,9-isomer に関する経口投与発生毒性試験において、P-糖タンパク質を発現する CF-1 マウスの母動物毒性は検討した最高用量であり、唯一の用量である 1.5 mg/kg/日以上であった。通常濃度の P-糖タンパク質を発現する胎児で口蓋裂が認められることはなかったが、P-糖タンパク質濃度が低いか、あるいは発現しない胎児では、口蓋裂の発生率が上昇した。

4. 亜慢性毒性

亜慢性毒性試験には以下のものが含まれる。

i. NOAEL が振戦に基づく 1.4 mg/kg/日であったラット 8 週間混餌投与毒性試験。

ii. NOAEL が HDT である 0.4 mg/kg/日であったラット 14 週間経口投与毒性試験。

iii. NOAEL が散瞳に基づく 0.5 mg/kg/日であったイヌ 12 週間混餌投与毒性試験。

iv. NOAEL が死亡率に基づく 0.25 mg/kg/日であったイヌ 18 週間経口投与毒性試験。

v. NOAEL が体重減少に基づく 4 mg/kg/日であった CD-1 マウス 84 日間混餌投与毒性試

験。

5. 慢性毒性

ラット 53 週間混餌投与発がん性試験は発がん性に関して陰性であり、NOAEL は振戦に基づく 1.5 mg/kg/日であった。CD-1 マウス 94 週間混餌投与発がん性試験は発がん性に関して陰性であり、NOAEL は体重減少に基づく 4 mg/kg/日であった。イヌ 53 週間慢性混餌投与試験は発がん性に関して陰性であり、NOAEL は散瞳に基づく 0.25 mg/kg/日であった。

6. 動物代謝

ラットに用量 0.14 または 1.4 mg/kg/日のアバメクチンあるいは用量 1.4 mg/kg/日の delta 8,9-isomer を経口投与した。7 日間での尿中回収率は、アバメクチンで投与量の 0.3～1%、アイソマーで投与量の 0.4%であった。糞中排泄率はアバメクチンで 69～82%、アイソマーで 94%であった。ラット、ヤギおよびウシにおいて、組織中に残存した総放射能の最大で 50%が未変化体によるものであった。アバメクチンを投与したラット、ヤギ、ウシおよび delta 8,9-isomer を投与したラットにおいて、アバメクチンの 24-ヒドロキシメチル誘導体が検出された。また、アバメクチンを投与したラット、ウシおよび delta 8,9-isomer を投与したラットにおいて、3"-O-脱メチル誘導体が検出された。

7. 代謝物毒性

植物と動物の間の代謝の差異から判断して、問題となる代謝物は存在しないと考えられる。24-ヒドロキシメチル誘導体および 3"-O-脱メチル誘導体などの動物代謝物のハザードについて、アバメクチンの光分解物である delta 8,9-isomer を用いた毒性学的試験で評価した。

8. 内分泌撹乱

アバメクチンが内分泌撹乱物質であることを示す証拠は存在しない。ラット多世代試験の評価において、交配までの期間、交配率または受胎率に対する影響が立証されなかったことから、HDT である 0.4 mg/kg/日まで、発情周期、交尾、雄または雌生殖能に対する影響がないことが示唆された。さらに、用量設定試験において、HDT である 1.5 mg/kg/日まで、雌受胎能に対する有害な影響が立証されることはなかった。同様に、マウス、ラット、

イヌを用いた慢性および亜慢性毒性試験において、雄または雌の生殖器官または甲状腺や下垂体に対する（臓器重量や肉眼的・病理組織学的検査に基づく）毒性が証明されることはなかった。発生毒性試験で観察された毒性パターンは内分泌作用を示唆するものではないと考えられる。最後に、複数の動物種の精子評価を含む飼育動物におけるイベルメクチンに関する経験から、内分泌撹乱を示唆する有害作用は明らかになっていない。

食事曝露－i.食品

成人男性部分母集団の食事摂取による急性リスク評価では、イヌ 1 年間試験由来の NOAEL 0.25 mg/kg/日と不確実性係数（UF）100 倍に基づいて算出した急性参照用量（RfD）0.025 mg/kg/日と曝露の比較を行った。（女性、乳児および小児を含む）他の母集団全体については、該当する 300 倍という不確実性係数を反映させ、0.00083 mg/kg/日という急性母集団調整用量（PAD）を使用した。

男性部分母集団の慢性リスク評価では、ラット二世代生殖毒性試験と不確実性係数 100 倍に由来する慢性 RfD 0.0012 mg/kg/日と曝露の比較を行った。（13 歳以上の）女性、乳児および小児を含む母集団全体については、300 倍という不確実性係数を使用し、0.0004 mg/kg/日という PAD と曝露の比較を行った。

042　塩酸アミノエトキシビニルグリシン
USA
(P-US-042-1) EPA Aminoethoxyvinylglycine hydrochloride (aviglycine HCl); Pesticide Tolerance Federal Register Vol.69. page 7596, February 18 (2004)

毒性学的プロファイル

塩酸アミノエトキシビニルグリシンによって誘発される毒性作用の性質について、本文書の表 1 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。

急性毒性試験において、工業用アミノエトキシビニルグリシンの毒性は低いことが示唆されており、経皮毒性に関して毒性カテゴリーIII、経口毒性、眼刺激性、皮膚刺激性に関して毒性カテゴリーIV に分類されている。この判定の一部であると考えられる新たな急性吸入毒性試験によって、工業用アミノエトキシビニルグリシンの分類が毒性カテゴリーIII から毒性カテゴリーIV に変更された。また、皮膚感作性試験において、塩酸アミノエトキシビニルグリシンが非感作性物質であることも示唆されている。最後に、連邦殺虫剤・殺菌剤・殺鼠剤法（FIFRA section 6(a)(2)）下の法定要件および EPA のデータ要件（40 CFR section 158.690(c)）に準拠して、塩酸アミノエトキシビニルグリシン使用に関連して過敏性反応が発現した場合、EPA に報告しなければならない。

毒性学的エンドポイント

ヒトリスク評価に使用した塩酸アミノエトキシビニルグリシ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

当初、EPA は塩酸アミノエトキシビニルグリシンによって誘発される出生前および出生後毒性について懸念を持っていた。この懸念は、ウサギで母動物毒性を誘発する用量より低い用量で 5 例の胎児毒性（発生奇形）が発生したこと（LOAEL＝0.4 mg/kg/日 vs. 0.7

mg/kg/日)、また、同様に投与を行った成熟動物と比較して、ラット後世代動物における作用重症度が見かけ上上昇したことに起因している。このような問題についてさらに検討し、出生前または出生後感受性の差異を考慮することを目的として評価に追加 FQPA 安全係数を適用すべきかどうか見極めるため、懸念度分析 (Degree of Concern Analysis) を実施した。

検討後、塩酸アミノエトキシビニルグリシンによって誘発される出生前および出生後毒性に関する懸念度は低いと判断された。出生前作用に関してこのように判断した根拠は以下の通りである。

i. 母動物毒性用量 (0.7 mg/kg/日) においても、同じ数 (5 例) の類似ウサギ胎児奇形が発生したという知見が得られていること。

ii. ウサギを用いた試験における 0.4 mg/kg/日と 0.7 mg/kg/日の用量差は、恐らくそうであるという程度のものであって、生物学的な意味はないと結論されること。

iii. リスク比較の手段として、出生前毒性に関連するエンドポイントである発生エンドポイント (すなわち、年齢 13～49 歳の女性) を使用したこと。また、この判断は、以下の根拠から、出生後毒性についても正当であると考えられる。

   a. 最終的に、成熟ラットの毒性用量は後世代ラットの毒性用量より低いという知見が得られていること (LOAEL＝2.5 vs. 4.0 mg/kg/日)。

   b. 後世代ラットで作用重症度の上昇が認められたという知見は、原因不明で合計 3 例の同腹児損失が生じたことによるものであると考えられること。

   c. 後世代ラットの LOAEL が親動物の体重減少による部分的影響を受けたと報告されていること。

   d. ラット発生毒性試験において、出生前または出生後感受性が上昇するかどうかは明白でないという知見が得られていること。

要約すると、出生前および出生後作用に関する十分な評価を行うとともに、曝露データとの比較のために高感度発生エンドポイントを選択することによって、出生前および出生後作用に関する我々の懸念が晴れることとなった。

結論

塩酸アミノエトキシビニルグリシ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後世代動物および親動物に対する出生前および出生後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。

発生毒性に関するNOAELは、ウサギを用いた試験において、母動物毒性に関するLOAELである 0.7 mg/kg/日より低い 0.4 mg/kg/日で胎児作用が認められたことに基づいて 0.2 mg/kg/日であると決定された。ラット発生毒性試験における母動物毒性および発生毒性に関する LOAEL が同じであったことから、塩酸アミノエトキシビニルグリシン毒性に対する感受性に差はないことが示唆されている。多世代生殖毒性試験でも母動物と後世代動物の間で感受性に差はないことが明らかになっている（LOAEL＝2.5 mg/kg/日）。これらの全試験から、現行評価を目的とした特別な FQPA 安全係数は 1 倍に縮小できることが示唆される。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity-rat	NOAEL = 2.2 milligram/kilogram/day (mg/kg/day) for females, 9.2 mg/kg/day (highest dose tested) for males LOAEL = 9.4 mg/kg/day (the highest dose tested for females) based on reduced body weight gain, food consumption and food efficiency; increased severity and incidence of reversible kidney and liver effects; and discoloration of the liver
870.3100	90–Day oral toxicity-rat	NOAEL = 0.4 mg/kg/day for males and females LOAEL = 4.0 mg/kg/day for males and females, based on increased incidence of periportal hepatocellular vacuolation in the liver
870.3100	90–Day oral toxicity-mouse	NOAEL = 9.5 mg/kg/day for males and 9.6 mg/kg/day for females LOAEL = 23.4 mg/kg/day for males and 23.2 mg/kg/day for females based on clinical signs in both sexes, decreased mean body weight and body weight gain in males, decreased relative spleen and kidney weights in males, histopathology in the adrenal glands of females, and increased testicular atrophy in males
870.3150	90–Day oral toxicity-dog	NOAEL = 0.6 mg/kg/day LOAEL = 1.2 mg/kg/day based on decreased body weight gain, food consumption, uterine weights, and liver pathology
870.3200	21–Day dermal toxicity-rat	NOAEL = 1,000 mg/kg/day (limit dose) A LOAEL was not determined. Limit doses are as high a dose level as can practically be tested; when there are no effects, a LOAEL is not needed
870.3700	Prenatal developmental-rat	Maternal NOAEL = 1.77 mg/kg/day LOAEL = 8.06 mg/kg/day based on decreased body weight gain, food consumption, defecation, and the presence of perinasal red material Developmental NOAEL = 1.77 mg/kg/day LOAEL = 8.06 mg/kg/day based on decreased mean fetal body weights and developmental skeletal variants
870.3700	Prenatal developmental-rabbit	Maternal NOAEL = 0.4 mg/kg/day LOAEL = 0.7 mg/kg/day based on decreased body weight gains and food consumption Developmental NOAEL = 0.2 mg/kg/day LOAEL = 0.4 mg/kg/day based on the presence of developmental malformations
870.3800	Reproduction and fertility effects-rat	Parental/Systemic NOAEL = 0.8 mg/kg/day for males, 2.5 mg/kg/day for females LOAEL = 2.5 mg/kg/day based on decreased absolute body weight and body weight gain, and periportal hepatocellular vacuolation in the liver in F_0 and F_1 adult males; 4 mg/kg/day for females based on decreased absolute body weights, body weight gain and food consumption in F_1 generation Reproductive NOAEL = 4 mg/kg/day LOAEL = 8 mg/kg/day based on decreased testicular weight, changes in sperm morphology, etc., and increased incidence of testicular histopathology Offspring NOAEL = 2.5 mg/kg/day LOAEL = 4 mg/kg/day based on decreased viability of F_1 pups and retarded growth in F_1 and F_2 pups

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.4100	Chronic toxicity-rat (1–year feeding)	NOAEL = 0.7 mg/kg/day for males and females LOAEL = 7.0 mg/kg/day for males and females based on the increased incidence of testicular atrophy in males and chronic renal nephropathy in females, and decreased food consumption and body weight gain in both sexes
870.4200	Carcinogenicity-rat	NOAEL = 0.7 mg/kg/day LOAEL = 7.0 mg/kg/day based on decreased absolute body weights, body weight gains, and food consumption, decreased survival and earlier deaths in males, clinical signs (unkempt coat, hunched posture, rolling gait, piloerection, and/or walking on tip toes), cataracts, adverse effects on male reproductive organs (testicular degeneration, atrophied seminal vesicles, and decreased prostate weight), adverse effects on the exocrine pancreas in females (lobular/acinar cell atrophy, focal hyperplasia, and focal basophilic alteration), and an increased incidence of focal medullary cell hyperplasia of the adrenal gland in females. For further discussion, see Unit III.C.iii. of this final rule.
870.5100 Ames	Gene mutation	There was no mutagenic activity
870.5300 Mouse lymphoma	Gene mutation	There was no mutagenic activity
870.5395 Micronuclei	Cytogenetics	There was no evidence of chromosomal damage
870.7800	Immunotoxicity-rat	NOAEL = 5 mg/kg/day LOAEL = 15 mg/kg/day based on the decreased primary antibody (IgM) response to sheep red blood cells; decreased absolute and relative thymus weights; decreased body weight, food consumption and food efficiency at the high dose level. (While this study did not fully meet the requirements outlined in the Pesticide Assessment Guidelines Subdivision M OPPTS Series 152–18, because a NOAEL and LOAEL were determined, and found to be consistent with those from other repeat-dose studies, EPA determined that the study need not be repeated.)
	Special studies: Reporter Gene Assays Using Human Estrogen and Androgen Receptors, Non-guideline Study	No significant changes in the level of reporter activity was associated with any concentration of aviglycine HCl when tested with or without estrogenic or androgenic inhibitors. Aviglycine HCl was not cytotoxic at any concentration.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF[1] and LOC for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13–49 years of age)[2]	NOAEL = 0.2 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.002 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.002 mg/kg/day	Rabbit Developmental Toxicity Developmental LOAEL = 0.4 mg/kg/day based on increased occurrence of developmental malformations (i.e. lobular agenesis of right lung) in the high and medium dose groups
Acute Dietary (General population including infants and children)	NOAEL = 0.2 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.002 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.002 mg/kg/day	Endpoints from rabbit developmental study utilized as a worst case estimate, even though no acute toxicological endpoints resulting from a single dose were identified for populations other than females 13–49 years of age.
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 0.8 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.008 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD ÷FQPA SF = 0.008 mg/kg/day	Rat 2–generation Reproductive Toxicity LOAEL = 2.5 mg/kg/day based on decreased absolute body weight and body weight gain, and periportal hepatocellular vacuolation in the liver in F_0 and F_1 adult males.
Carcinogenicity (general population)	Non-linear Effects NOAEL = 0.7 mg/kg/day UF = 1,000 (includes 10X for database uncertainty[3]) Cancer RfD = 0.0007 mg/kg/day	FQPA considerations have been accounted for in discussions involving threshold non-carcinogenic effects[3]	Rat carcinogenicity LOAEL = 7.0 mg/kg/day based on increased incidence of benign testicular interstitial cell adenomas, benign adrenal pheochromocytoma, and adrenal medullary cell hyperplasia. Decreased number of animals with tumors, with benign tumors, and with malignant tumors were also observed. These decreases were evident as mammary fibroadenomas, thyroid C-cell adenomas, and anterior pituitary adenomas.

60　イソキサジフェンエチル
USA
(P-US-060-1) **EPA** **Isoxadifen-ethyl; Time-Limited Pesticide Tolerance.** **Federal Register Vol.66. page 33179, June 21 (2001)**

毒性学的プロファイル

イソキサジフェンエチルによって誘発される毒性作用の性質について、以下の表1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。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity mouse	NOAEL = 19.8 miligram/killogram/day(mg/kg/day) in males, 254 mg/kg/day in females LOAEL = 191 mg/kg/day in males, 573 mg/kg/day infemales based on pathological changes in the liverconsisting of hepatocellular hypertrophy, hepatocellularvacuolation and fatty deposits in liver (males and females).
870.3100	90–Day oral toxicity rodents- rat	NOAEL = 13.6 mg/kg/day in males, 333.2mg/kg/day in females highest dose tested (HDT) LOAEL = 137.9 mg/kg/day in males based on decreasedbody weight and body weight gain.
870.3150	90–Day oral toxicity in nonrodents-dog	NOAEL = 1.2 mg/kg/day in males, 6.5mg/kg/day in females. LOAEL = 6.1 mg/kg/day in males, and 47.5 mg/kg/day infemales based on slight fat deposits in the collecting ductsof the kidney and aspermia (males) and decreased bodyweight gain, differences in various hematological parameters,and moderate fat deposits in the collecting ducts of the kidneys (females).
870.3200	28–Day dermal toxicity	NOAEL= 1,000 mg/kg/day LOAEL= not established
870.3700a	Prenatal developmental in rodents-rat	Maternal NOAEL = 120 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on mortality,and reduced body weight, body weight gain and food consumption. Developmental NOAEL = 15 mg/kg/day LOAEL = 120 mg/kg/day based on increased incidence ofbent scapula.
870.3700b	Prenatal developmental in nonrodents-rabbit	Maternal NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 500 mg/kg/day based on mortality. Developmental NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 500 mg/kg/day based on increased litterincidence of fused, aplastic, dislocated or fragmentedcaudal vertebrae centers.
70.3800	Reproduction and fertility effects- rat	Parental/Systemic NOAEL = 12.6 mg/kg/dayin males, 16.7 mg.kg.day in females LOAEL = 249.8 mg/kg/day in males, 346.5 mg/kg/day infemales based on decreased body weight and body weightgain and increased kidney lesions in males and females. Reproductive NOAEL ≥249.8 mg/kg/day in males, 346.5mg/kg/day in females LOAEL = not established Offspring NOAEL = 12.6 mg/kg/day in males, 16.7mg/kg/day in females LOAEL = 249.8 mg/kg/day in males, 346.5 mg/kg/day in females based on decreased body weight in male pups and delayed sexual maturation in males and females.
870.4100b	Chronic toxicity dogs	NOAEL = 3.3 mg/kg/day in males, 3.6mg/kg/day in females LOAEL = 24 mg/kg/day based on increased bloodcreatinine in females, decreased urinary specific gravity inboth sexes, increased partial thromboplastin time in bothsexes, and increased incidence and severity of straighttubule vacuolation in the kidney of both sexes.
870.4200	Carcinogenicity rats	NOAEL = 84 mg/kg/day in males, 118mg/kg/day in females LOAEL = 171 mg/kg/day in males, 249 mg/kg/day infemales based on decreases in body weight and bodyweight gain for both sexes, proteinaceous plugs in theurinary bladder of males and increased severity ofprogressive nephropathy in females. No evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 16.6 mg/kg/day in males, 202.5 mg/kg/day in females LOAEL = 169.6 mg/kg/day in males, 407.3 mg/kg/day infemales based on significant decreased survival in males and females. No evidence of carcinogenicity
870.5265	Gene mutation	Non-mutagenic when tested yp to 5,000µg/plate, in presence and absence of activation, in*S.typhimurium* strains TA98, TA1000, TA1535 and TA1537and *E.coli* strain WP2uvra.
870.5300	Cytogenetics	Non-mutagenic at the HGPRT locus inChinese hamster (CH) lung V79 cells tested up to cytotoxicconcentrations or limit of solubility, in presence andabsence of activation.
870.5375	Chromosome aberration	Did not induce structural chromosomeaberration in CH lung V79 cell cultures in theabsence of activation, but did induce increased levels ofnumerical aberrations, in presence of activation.
870.5395	Micronucleus	Non-mutagenic in mouse bone marrowmicronucleus assay up to 200 mg/kg.
870.5550	Unscheduled DNA synthesis	There was no evidence that unschedulesDNA synthesis, as determined by radioactive tracerprocedures (nuclear silver grain counts) was induced in ratsexposed up to 2,000 mg/kg (limit dose).
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics	Absorption was 46% in males and 82% infemales. Urinary excretion was the primary route ofelimination. Fecal excretion was greater in males thanfemales. The free acid and hydroxy free acid were theprincipal components detected in excreta.

毒性学的エンドポイント

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF* and Level of Concern for RiskAssessment	Study and Toxicological Effects
Acute dietaryfemales 13–50 years of age	NOAEL = 15 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.15 mg/kg/day	FQPA SF = 3X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.05 mg/kg/day	Developmental toxicity - rat LOAEL = 120 mg/kg/daybased on increased incidence of bent scapula.
Chronic dietaryall populations	NOAEL = 3.3 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.033 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD ÷ FQPA SF = 0.033 mg/kg/day	Subchronic toxicity (feeding) - dog;chronic toxicity (feeding) - dog LOAEL = 6.1 mg/kg/day based on fat deposits incollecting ducts of nephron (males).
Short-termdermal (1 to 7 days) (occupational)	Oral study NOAEL= 13.8 mg/kg/day (dermalabsorption rate = 14%)	LOC for MOE = 100 (occupational)	90–Day feeding study - rat LOAEL = 137.9 mg/kg/day based on decreased bodyweight and body weight gain after 8 days of exposure (males).
Intermediate-termdermal (1 week to several months) occupational)	Oral study NOAEL = 3.3 mg/kg/day (dermal absorption rate = 14%)	LOC for MOE = 100	Subchronic toxicity (feeding) - dog (co-critical); chronictoxicity (feeding) - dog LOAEL = 6.1 mg/kg/day based on fat deposits in collecting ducts of nephron (males).
Short-term inhalation(1 to 7 days) (occupational)	Oral study NOAEL=13.8 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100	90–Day feeding study - rat LOAEL = 137.9 mg/kg/daybased on decreased body weight and body weight gainafter 8 days of exposure (males).
Intermediate-terminhalation (1 week to several months) (occupational)	Oral study NOAEL = 3.3 mg/kg/day(inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100	Subchronic toxicity (feeding) - dogco-critical); chronic toxicity (feeding) - dog LOAEL = 6.1 mg/kg/day based on fat deposits incollecting ducts of nephron (males).
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Cancer classification ("not likely")	Risk assessment not required.	No evidence of carcinogenicity

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

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

入手されているデータに基づいて、ラットにイソキサジフェンエチルを子宮内曝露した後に感受性が上昇するという定量的・定性的証拠が得られている。ラットを用いた出生前発生毒性試験において、発生毒性に関する NOAEL/LOAEL は 15/200 mg/kg/日であり、母動物毒性に関する NOAEL/LOAEL である 120/1,000 mg/kg/日に比べて低かった。この知見から、イソキサジフェンエチルに対する定量的感受性が確認された。さらに、観察された発生作用（屈曲肩甲骨の発生率上昇）は体重減少、体重増加抑制、摂餌量低下のような母動物作用に比べて、重度かつ永続的であると考えられる。この知見から、イソキサジフェンエチルに対する定性的感受性が確認された。しかしながら、ウサギ出生前毒性試験または二世代生殖毒性試験の出生前/出生後曝露で感受性上昇を示す証拠は得られなかった。

結論

以下の理由から、EPA は 10 倍という安全係数を 3 倍に縮小することに決定した。すな

わち、毒性データベースが完全であること；発生神経毒性試験が要求されなかったこと；食事摂取（食品および飲料水）による曝露評価によって乳児および小児の曝露が過小評価されることはないこと；現在、住宅使用がないこと。

ラットを用いた出生前発生毒性試験で証明されているように、感受性が上昇することが懸念されるので、食事摂取によるイソキサジフェンエチルの急性リスク評価に関して、年齢 13～50 歳の女性部分群に FQPA 安全係数を適用することができる。

062　イソキサフルトール
USA
(P-US-062(2)) **EPA** **Federal Register, Vol. 63, No. 184, Rules and Regulations (1998)**

毒性学的エンドポイント

1.　急性毒性

EPA はウサギを用いた発生毒性試験から得られた発生毒性に関する LOAEL 5 mg/kg/日を女性部分集団(13+)のリスク評価に使用する急性食事摂取エンドポイントとして特定した。この LOAEL は第 27 仙骨前椎骨を持つ胎児発生率の上昇に基づくものであり、NOEL は確立さなかった。この異常を持つ胎児発生率は用量に依存し、同時対照や既存対照の発生率を上回っていた。また、次に高い用量（20 mg/kg/日）において、骨化抑制を示す胎児発生率が上昇した。この発生異常は母動物毒性を誘発する用量（100 mg/kg/日）未満の用量で起こったことが注目された。LOAEL を使用するため、種間および種内変動を考慮した従来の安全性係数 100 倍に加えて、不確実性係数 3 倍をこのリスク評価に適用した。また、女性部分集団(13+)の急性食事摂取リスク評価に関して、(食品品質保護法（FQPA）によって要求されている)乳児や小児の保護のための 10 倍の安全性係数を保持すべきであると EPA は規定した。従って、この部分群に関して曝露マージン（MOE）3,000 が必要である。

また、EPA は急性神経毒性試験から得られた NOEL 125 mg/kg/日を乳児や小児を含む一般的母集団の急性食事摂取エンドポイントとして特定した。この NOEL は 15 日目の landing foot spray（着地したときの足の広がり）の有意な低下に基づいている。一般的母集団の急性食事摂取リスク評価に関して、(FQPA によって要求されている）乳児や小児の保護のための 10 倍の安全性係数を保持すべきであると EPA は規定した。従って、乳児や小児を含む一般的母集団に関して MOE 1,000 が必要であり、これには従来の安全性係数 100 倍と FQPA の安全性係数 10 倍が含まれている。

3.　慢性毒性

EPA はイソキサフルトールの RfD を 0.002 mg/kg/日に規定している。この RfD は、雄性および雌性 Sprague-Dawley 系ラットに 104 週間にわたり用量 0、0.5、2、20、500 mg/kg/日のイソキサフルトール（99.2%）を混餌投与した試験において、20 mg/kg/日（LOAEL）群の雄で肝臓、甲状腺、眼、神経毒性が認められるとともに、雌で肝臓毒性が認められたことに基づいて決定された NOEL 2 mg/kg/日に基づいている。（FQPA によって要求されている）子宮内曝露後の胎児感受性上昇を含めた乳児および小児の保護、ならびに種間および種内変動を考慮するため、不確実性係数 1,000 を用いた。

4. 発がん性

EPA が提案している発がん性リスク評価ガイドライン（1996 年 4 月 23 日）に従って、雌雄マウスおよびラットにおける肝臓腫瘍の統計的に有意な増加および雄性ラットにおける甲状腺腫瘍の統計的に有意な増加に基づいて、イソキサフルトールは「ヒトに対しておそらく発がん性あり」と分類された。また、雄性マウスで肝臓腫瘍が初期に発生した。

EPA は、リスク特性評価を目的として、雄性ラット甲状腺における最も感受性の高い前駆病変に非線形 MOE 法を適用すること、また、ラット肝臓腫瘍に線形低用量外挿法を適用することを決定した。ラットを用いた 104 週間慢性毒性/発がん性組合せ試験で得られた雄の NOEL 2 mg/kg/日を、非線形 MOE がんリスク評価に用いた。問題となるエンドポイントおよび LOAEL は甲状腺過形成に基づく 2 mg/kg/日であった。この試験では、500 mg/kg/日の用量で最初に腫瘍が発現した。

その後、線形低用量外挿法によるリスク評価に使用する Q_1*を決定する際、マウスを用いた 78 週間混餌投与発がん性試験で得られた結果を含めない理由はないと判断された。雌性マウス肝臓、雌性ラット肝臓、雄性マウス肝臓および雄性ラット肝臓の Q_1*を確立し、この Q_1*と最高ユニットポテンシーをリスク評価に用いた。

得られた 4 つのユニットポテンシー推定値は、雌性 CD-1 マウス肝臓で 3.55×10^{-3}、雌性ラット肝臓で 3.84×10^{-3}、雄性 CD-1 マウス肝臓で 1.14×10^{-2}、雄性ラット肝臓で 5.27×10^{-3} であった。雄性マウス肝臓腫瘍（腺腫または癌腫）に基づくイソキサフルトールのユニットリスク、Q_1*（mg/kg/日）は 1.14×10^{-2} である。

068　イプロバリカルブ
USA
(P-US-068-1) EPA Iprovaricarb; Pesticide Tolerance. Federal Register Vol.67. page 54351, August 22 (2002)

毒性学的プロファイル

イプロバリカルブによって誘発される毒性作用の性質について、以下の表1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

ヒトリスク評価に使用したイプロバリカルブの毒性学的エンドポイントについて、以下の表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

ラット発生毒性試験またはウサギ発生毒性試験において、イプロバリカルブを子宮内曝露しても胎児の感受性が上昇することを示す証拠は得られていない。両試験における母動物毒性および発生毒性に関するNOAELは検討した最高用量であった。

ラットを用いた二世代生殖毒性試験の結果に基づいて、（成熟動物と比較して）新生児のイプロバリカルブに対する感受性が定性的に上昇することが証明された。親動物の全身毒性に関するNOALEは体重減少、肝臓重量低下および胆管増殖に基づくものであり、雌性動物の場合、親動物の全身毒性に関するNOAELは相対的肝臓重量増加に基づくものであった。生殖毒性に関するLOAELに達することはなかった（限度用量である検討した最高用量（HDT）より高い）。後世代動物のNOAELは、28日目における平均同腹児体重の低下、哺育中の体重減少、児動物の相対的肝臓重量増加、およびF_1動物の哺育率の低下に基づくものであった。哺育率の低下（児動物生存率の低下）および児動物の体重減少が認められたことから、（成熟動物と比較して）新生児の感受性は上昇すると考えられた。二世

代生殖毒性試験において定性的感受性に関する証拠が得られているが、以下の理由から、懸念度は低く、(残存不確実性はない) と EPA は結論している。すなわち、(1) 限度用量の 2 倍に相当する検討した最高用量 (2,074 mg/kg/日) のみで感受性の上昇 (児動物生存率の低下) が認められている；(2) 児動物生存率の低下は一世代のみで認められている (F_1 動物、F_2 動物では再現されない)；(3) 親動物および後世代動物毒性に関する NOAEL/LOAEL が明確に規定されている；(4) 後世代動物で認められた作用は、慢性 RfD (NOAEL 2.6 mg/kg/日) を確立するために用いた用量よりはるかに高用量 (192 mg/kg/日) で発生したものである。

結論

イプロバリカルブの Import tolerance 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、食事曝露の可能性を合理的に説明するデータに基づいて推定されている。イプロバリカルブ曝露後の出生前および出生後毒性に関する (残存) 懸念がないことを示唆する信頼性の高いデータが存在し、従って、乳児や小児の安全性を守るための追加安全係数は不要である (1 倍) と EPA は結論している。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity, mice	NOAEL = 325.0 for males; 696.5 for females mg/kg/day LOAEL = 1,724.6 for males, 3,599.5 for females mg/kg/day based on elevated water intake and changes in hematological parameters (erythrocyte count, MCV) in males; increases in liver weights and plasma cholesterol in females.
870.3100	90–Day oral toxicity, rat	NOAEL = 372.7 for males; 561.4 for females mg/kg/day LOAEL = 1,524.0 for males, 2,585.9 for females mg/kg/day based on males: decrease in plasma triglycerides and increase in leukoyte counts, alkaline phosphatase levels, pale livers and increased relative liver weights; females: increased food intake, decreased body weight gain and food efficiency and increased plasma cholesterol levels.
870.3150	90–Day oral toxicity, dog	NOAEL = 9.1 mg/kg/day LOAEL = 62.5 mg/kg/day based on increased absolute and relative liver weight, hepatocellular hypertrophy, increased serum activity of activity of alkaline phosphatase and decreased plasma protein levels.
870.3700	Prenatal developmental in rodents (rat)	Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = >1,000 mg/kg/day based on the absence of treatment related toxicity in the dams at the highest dose tested. Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = >1,000 mg/kg/day based on the absence of treatment related toxicity in the fetuses at the highest dose tested.
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents(rabbit)	Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = >1,000 mg/kg/day based on the absence of treatment related toxicity in the dams at the highest dose tested. Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = >1,000 mg/kg/day based on the absence of treatment related toxicity in the fetuses at the highest dose tested.
870.3800	Reproduction and fertility effects, rat	Parental/Systemic NOAEL = 214.9 mg/kg/day LOAEL = 2,509 mg/kg/day based on increased relative liver weights in both sexes and bile duct proliferation in F_0 and F_1 parental males. Reproductive NOAEL = 214.9 mg/kg/day LOAEL = 2,509 mg/kg/day based on decreased mean litter weight at day 28 (F_1 and F_2), reduced body weight development in F_1 and F_2 pups. Offspring NOAEL = 214.9 mg/kg/day LOAEL = 2,509 mg/kg/day based on reduced body weight development during lactation and increased relative liver weights of the pups.
870.4100	Chronic toxicity, dog	NOAEL = 2.62 mg/kg/day LOAEL = 24.69 mg/kg/day based on biochemical and morphological liver effects, e.g., swelling, distinct lobulation and discoloration, increases in absolute and relative liver weights, and activities of ALT and ALP, hepatocellular hypertrophy and periportal fatty change.
870.4200	Carcinogenicity, mice	NOAEL = 58.5 mg/kg/day LOAEL = 283.4 mg/kg/day based on increased blood urea nitrogen concentration, decreased kidney weights and histopathological changes in the kidneys. No evidence of carcinogenicity.
870.4300	Combined chronic toxicity/ Carcinogenicity, rats	NOAEL = 26.0 mg/kg/day LOAEL = 262.5 mg/kg/day based on histopathological changes in the liver (bile duct hyperplasia). Evidence of carcinogenicity, consisting of treatment-related rare and uncommon tumors in multiple organs/tissues in male and female rats.
870.5100	Gene mutation	Negative with and without S9 activation up to 5,000 micrograms/plate in bacterial reverse mutation test (*S. typhimurium*).
870.5300	*In vitro* mammalian cell gene mutation	Negative with and without S9 activation up to 125 micrograms/mL (with S9) and 150 micrograms/mL (without S9) in *in vitro* mammalian cell forward mutation test (Chinese hamster lung fibroblasts).
870.5375	*In vitro* mammalian chromosomal aberration tests	Negative with and without S9 activation up to 150 micrograms/ml in *in vitro* mammalian cell assay (Chinese hamster ovary cells).
870.5385	Mammalian chromosomal aberration	Negative at 2,000 mg/kg in *in vivo* bone marrow micronucleus assay (mice).

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.5550	Unscheduled DNA synthesis	Negative up to 500 micrograms/ml in *in vitro* mammalian cell assay (rat primary hepatocytes).
870.6200	Acute neurotoxicity screening battery, rat	NOAEL = 2,000 mg/kg/day LOAEL = >2,000 mg/kg/day based on no effects at the highest dose tested.
870.6200	Subchronic neurotoxicity screening battery	Systemic. NOAEL = 86.0 mg/kg/day LOAEL = 342.0 mg/kg/day based on decreased body weight and increased food consumption. Neurotoxicity. NOAEL = 1,434 mg/kg/day for males and 2,314 mg/kg/day for females LOAEL = >1,434 mg/kg/day for males and >2314 mg/kg/day for females based on no effects at the highest dose tested.
870.7485	Metabolism and pharmaco-kinetics	Up to 99% excreted via urine and feces within 72 hours. Material metabolized extensively; small percentage passed through rat unchanged. Twelve metabolites identified. Proposed biotransformation pathway via oxidation of methyl group on aromatic ring, leading to carboxylic acid metabolite via hydroxymethyl-derivative.
	Special studies	28–Day Dietary - Dog: NOAEL was 3.0 mg/kg/day for males and 3.4 mg/kg/day for females. The LOAEL was 31.5 mg/kg/day for males and 35.0 mg/kg/day for females based on hepatocellular hypertrophy, vacuolated hepatocytes and elevated serum alkaline phosphatase activity. 28–Day Dietary + 28–Day Recovery - Dog: The microsomal enzyme induction LOAEL was 2.93–3.01 mg/kg/day (the highest dose tested). The NOAEL was 0.77 mg/kg/day. Liver foci test for tumor initiating effects - Rats (males only): Negative for tumor initiating potential in rat liver. 28–Day Dietary Rat: NOAEL = 579.3 mg/kg/day for males and 195.8 mg/kg/day for females. LOAEL=1,934.4 mg/kg/day for males and 572.8 mg/kg/day for females based on increases in alkaline phosphatase, cholesterol and relative liver weights in males; increases in cholesterol and triglycerides as well as absolute and relative liver weights in females.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF[1] and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Chronic Dietary all populations	NOAEL= 2.6 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.026 mg/kg/day.	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 0.026 mg/kg/day.	1–Year Dog Study LOAEL = 24.69 mg/kg/day based on liver effects: swelling, enlargement, distinct lobulation and discoloration, increased absolute and relative liver weights, and accompanying hepatocellular hypertrophy and fatty change, and elevated serum liver enzyme activities.
Cancer (oral)	Q_1^* = 4.5 X 10^{-3} (mg/kg/day)$^{-1}$	.....	Combined chronic toxicity/carcinogenicity, two–year rat study Q_1^* based on the combined follicular cell adenomas and carcinomas in the thyroid gland of female rats.

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

072　イマザピック
USA
(P-US-072-1) EPA Imazapic; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.66. page 66325, December 26 (2001)

毒性学的プロファイル

イマザピックによって誘発される毒性作用の性質について、以下の表1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

ヒトリスク評価に使用したイマザピックの毒性学的エンドポイントについて、以下の表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

入手されているデータに基づいて、ラットおよびウサギ出生前毒性試験または二世代生殖毒性試験の出生前/出生後曝露によって感受性が上昇することを示す証拠は得られなかった。

結論

イマザピック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。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べきであるとEPAは決定した。以下の理由から、FQPA 安全係数を削除する。それは、発生神経毒性試験が要求されていないこと；現在、住宅使用がないこと；食事曝露評価によって乳児および小児の曝露が過小評価されることはないことである。

TABLE 1.—IMAZAPIC TECHNICAL SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type (All Studies Acceptable)	Results
870.3100	90-Day oral toxicity rodents-rat	NOAEL = 1,552 mg/kg/day in males, 1,728 mg/kg/day in females (HDT) LOAEL = not established
870.3200	21-Day dermal toxicity-rabbit	NOAEL = 1,000 mg/kg/day (males and females) LOAEL = not established
870.3700	Prenatal developmental in rodents-rat	Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day (HDT) LOAEL = not established Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = not established
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents-rabbit	Maternal NOAEL = 350 mg/kg/day LOAEL = 500 mg/kg/day based on decreased body weight gain and food consumption. At 700 mg/kg/day (HDT), there was excessive mortality resulting in a total of only 7 surviving litters Developmental NOAEL = 500 mg/kg/day LOAEL = not established. Due to excessive mortality at 700 mg/kg/day, only 47 fetuses were available for examination which precluded a meaningful evaluation of developmental findings at this dose level
870.3800	Reproduction and fertility effects-rat	Parental/Systemic NOAEL = 1,205 mg/kg/day in males, 1,484 mg/kg/day in females (HDT) LOAEL = not established Reproductive NOAEL = 1,205 mg/kg/day in males, 1,484 mg/kg/day in females LOAEL = not established Offspring NOAEL = 1,205 mg/kg/day in males, 1,484 mg/kg/day in females LOAEL = not established
870.4100	Chronic toxicity dogs	NOAEL = not established LOAEL = 137 mg/kg/day in males, 180 mg/kg/day in females based on increased incidence of minimal degeneration and/or necrosis and lymphocyte and/or macrophage infiltration in skeletal muscle in both males and females and slightly decreased blood creatinine levels in females (LDT)
870.4100/870.4200	Chronic/carcinogenicity rats	NOAEL = 1,029 mg/kg/day in males, 1,237 mg/kg/day in females (HDT) LOAEL = not established No evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 1,134 mg/kg/day in males, 1,422 mg/kg/day in females (HDT) LOAEL = not established No evidence of carcinogenicity
870.5265	Gene mutation	Non-mutagenic when tested up to 5,000 µg/plate, in presence and absence of activation, in *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535 and TA1537 and *E.coli* strain WP2uvra.
870.5300	Gene mutation	Non-mutagenic at the HGPRT locus in Chinese hamster ovary (CHO) cells tested up to cytotoxic concentrations or limit of solubility, in presence and absence of activation.
870.5375	Chromosome aberration	Did not induce structural chromosome aberration in CHO cell cultures in the presence and absence of activation.
870.5385	Chromosomal aberration	Non-mutagenic in rat bone marrow chromosomal aberrations assay up to 5,000 mg/kg.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics - rat	Total recovery of the administered dose was 98–106% at 7 days. Urinary excretion was the major route of elimination (94–102% of the dose), with only unchanged parent detected. There was no evidence of bioaccumulation in the tissues. There were no sex- or dose-related differences following oral or intravenous administration.

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR IMAZAPIC 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 (general population and females 13-50 years old)	None	An acute dietary endpoint was not selected based on the absence of an appropriate endpoint attributed to a single dose	None
Chronic dietary (all populations)	LOAEL= 137 mg/kg/day UF = 300 Chronic RfD = 0.5 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = cRfD/FQPA SF = 0.5 mg/kg/day	LOAEL = 137 mg/kg/day based on increased incidence of minimal degeneration and/or necrosis of skeletal muscle in 1 year dog feeding study
Incidental oral, short-term (1-7 days)	Oral NOAEL = 350 mg/kg/day	LOC = 100	LOAEL = 500 mg/kg/day based on decreased body weight and food consumption during the dosing period in rabbit developmental study
Incidental oral, intermediate-term (7 days-several months)	Oral NOAEL = 350 mg/kg/day	LOC = 100	LOAEL = 500 mg/kg/day based on decreased body weight and food consumption during the dosing period in rabbit developmental study
Short- and intermediate-term dermal (1-7 days and 1 week-several months) (Occupational)	None	No systemic toxicity was seen following repeated dermal application at 1,000 mg/kg/day over a 3-week period. Since no hazard was identified, quantification is not required.	None
Long-term dermal (several months-lifetime) (Occupational)	Oral LOAEL = 137 mg/kg/day (dermal absorption rate = 50%)	LOC for MOE = 300	LOAEL = 137 mg/kg/day based on increased incidence of minimal degeneration and/or necrosis of skeletal muscle in 1 year dog feeding study
Short- and intermediate-term inhalation (1-7 days and 1 week-several months) (Occupational)	Oral study NOAEL= 350 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100	LOAEL = 500 mg/kg/day based on decreased body weight and food consumption during dosing in rabbit developmental study
Long-term inhalation (several months-lifetime) (Occupational)	Oral study LOAEL= 137 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 300	LOAEL = 137 mg/kg/day based on increased incidence of minimal degeneration and/or necrosis of skeletal muscle in 1 year dog feeding study
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Cancer classification ("Group E")	Risk assessment not required	No evidence of carcinogenicity

073　イマザピル
USA
(P-US-073) EPA Imazapyr; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.68. page 55475, September 26 (2003)

毒性学的プロファイル

イマザピルによって誘発される毒性作用の性質について、本文書の表1および2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

ヒトリスク評価に使用したイマザピルの毒性学的エンドポイントについて、本文書の表3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

出生前または出生後感受性は検出されなかった。

結論

イマザピル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。以下の理由から、10倍という特別なFQPA安全係数を1倍に縮小できるとEPAは判断している。

i. 出生前および出生後毒性に関する懸念がない。

ii. ラットを用いて用量1,000 mg/kg/日（限度用量）まで検討した発生毒性試験およびウサギを用いて400 mg/kg/日（HTD）まで検討した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なかった。

iii. イマザピル曝露による発生神経毒性の懸念はない。公表されている文献から利用可能

な神経毒性試験はないが、入手されている試験で成熟動物の神経毒性/神経異常を示す証拠は存在しない。

iv. ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験およびラットを用いた二世代生殖毒性試験に基づく毒性学的データベースは完全である。

v. 発生神経毒性（DNT）試験は要求されなかった。

vi. 曝露データベースで残存不確実性は特定されなかった。

vii. 食事摂取による慢性曝露評価では耐容量残留物および全商品に関する 100%CT 情報を利用している。これらのスクリーニングレベルの仮定を用いることで、実際の曝露/リスクが過小評価されることはない。

viii. 食事摂取による飲料水評価では、越える可能性の低い保守的な健康保護上限推定値を得るために設計されたモデルおよび関連モデル化パラメータによって得られた濃度値を利用している。

ix. 居住曝露およびリスクは曝露に関する科学諮問委員会（Science Advisory Council on Exposure、Expo SAC）の標準操作手順書（SOP）を用いて評価した。これらの仮定によってリスクが過小評価されることはないと予想される。

TABLE 1.—ACUTE TOXICITY OF IMAZAPYR TECHNICAL GRADE ACTIVE INGREDIENT (TGAI).

Guideline No/Study Type	Results	Toxicity Category
870.1100 Acute Oral	LD_{50} = >5,000 mg/kg	IV
870.1200 Acute Dermal	LD_{50} = >2,000 mg/kg	III
870.1300 Acute Inhalation	LC_{50} = >1.3 mg/L (gravimetric) >5.1 mg/L (nominal)	III
870.2400 Primary Eye Irritation	Corneal Opacity; Conjunctive: redness, Chemosis & Discharge; Vascularization of Cornea; Corrosive: Irreversible Eye Damage	I
870.2500 Primary Skin Irritation	Non-irritating to slight erythema and edema	IV
870.2600 Dermal Sensitization	Negative	

TABLE 2.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-Day oral toxicity rodents (rat)	Dermal and Systemic NOAEL =1,695 mg/kg/day for males and =1,784 mg/kg/day for females highest dose tested (HDT). This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.3200	21/28-Day dermal toxicity (rabbit)	Dermal and Systemic NOAEL = 400 mg/kg/day. This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.3700	Prenatal developmental toxicity in rodents (rat)	Maternal NOAEL = 300 mg/kg bw/day. LOAEL =1,000 mg/kg bw/day, based on salivation. Developmental NOAEL =1,000 mg/kg/day. This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.3700	Prenatal developmental toxicity in nonrodents (rabbit)	Maternal NOAEL =400 mg/kg bw/day This was the HDT; therefore, there is no LOAEL. Developmental NOAEL =400 mg/kg bw/day. This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.3800	Reproduction and fertility effects (rat)	Parental systemic, reproductive and offspring NOAEL =10,000 ppm (738 mg/kg bw/day in males 933.3 mg/kg bw/day in females). This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.4100	Chronic toxicity (rodent)	NA; see 870.4300
870.4100	Chronic toxicity (dog)	NOAEL is =10,000 ppm (250 mg/kg/day). This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.4200	Carcinogenicity (rat)	NA; see 870.4300
870.4200	Carcinogenicity (mouse)	NOAEL =10,000 ppm (1,301 mg/kg/day in males and 1,639 mg/kg/day in females). This was the HDT; therefore, there is no LOAEL.
870.4300	Combined Chronic/carcinogenicity (rat)	Increase in brain astrocytomas in male rats for which there was a statistically significant positive trend, but which was not statistically significant in pairwise comparison to controls. The CPRC considered the astrocytomas in the male rats unrelated to treatment because there was no statistically significant pairwise increase. Dosing was considered to be adequate based on the HDT of 10,000 ppm which exceeds the limit dose of 7000 ppm for mice.
870.5100	Bacterial reverse mutation (Ames Assay)	Negative up to 5,000 µg/plate.
870.5300	*In vitro* mammalian cell gene mutation	Negative up to toxic doses (5,000 µg/ml) with and without activation.
870.5375	*In vitro* mammalian chromosome aberration (CHO)	Negative up to toxic doses (5,000 µg/ml) with and without activation.
870.5450	Rodent Dominant Lethal	Reported as negative (though unacceptable).
870.5550	Unscheduled DNA synthesis (RPH)	Reported as negative (though unacceptable).
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics (rat)	No sex-related differences in absorption were apparent. Within 48 hours of treatment, >90% of the administered dose was recovered in the excreta suggesting that elimination of the labeled test material was rapid. No specific sequestering tissues or organs were identified. Seven days after treatment, essentially all the test material had been eliminated. Rats that received the test material by intravenous injection excreted 87-95% of the administered dose in the urine and approximately 6% into the feces. This suggests that 15-28% if the administered dose recovered in the feces represents unabsorbed material. Metabolite characterization studies show that essentially all of the test material was excreted unchanged. Two minor metabolites CL 252,974 and CL 60,032 were detected in the urine or feces of treated rats; however, their contribution combined was <0.5% of the administered dose. Up to 12 additional unidentified metabolites were isolated, but they constituted >3% of the administered dose. Based on the results, the study author suggests that what limited metabolism of CL 243,997 occurs, proceeds through hydrolysis to form the 2-carbonyl derivatives: CL 252,974 and CL 60,032.
870.7600	Dermal penetration	NA

TABLE 3.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR IMAZAPYR FOR USE IN HUMAN RISK ASSESSMENT.

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13-50 years of age and General population including infants and children)	none	none	An acute dietary endpoint was not selected based on the absence of an appropriate endpoint attributable to a single dose.
Chronic Dietary (All populations)	Oral Study NOAEL= 250 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD= 2.5 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 2.5 mg/kg/day	1-Year Dog [feeding] Study No LOAEL was demonstrated with imazapyr at doses up to 250 mg/kg/day (HDT); HIARC recommended this dose for RA for imazapyr, based on skeletal muscle effects seen in dogs with structural analog imazapic
Short- and Intermediate- Term Incidental Oral (1-30 days and 1-6 months)	Oral Study NOAEL= 250 mg/kg/day	LOC for MOE= NA (Occupational) LOC for MOE =100 (Residential, includes the FQPA SF - At present time no residential uses)	1-Year Dog [feeding] Study No LOAEL was demonstrated with imazapyr at doses up to 250 mg/kg/day (HDT); HIARC recommended this dose for RA for imazapyr, based on skeletal muscle effects seen in dogs with structural analog imazapic
Short- and Intermediate- and Long-Term Dermal (1 to 30 days, 1 to 6 months, ≤6 months)	Oral study NOAEL= 250 mg/kg/day (dermal absorption rate = 100 %)	LOC for MOE =100 (Occupational) LOC for MOE =100 (Residential, includes the FQPA SF - At present time no residential uses)	1-Year Dog [feeding] Study No LOAEL was demonstrated with imazapyr at doses up to 250 mg/kg/day (HDT); HIARC recommended this dose for RA for imazapyr, based on skeletal muscle effects seen in dogs with structural analog imazapic.
Short- and Intermediate- and Long-Term Inhalation (1 to 30 days, 1 to 6 months, >6 months)	Oral study NOAEL= 250 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%	LOC for MOE =100 (Occupational) LOC for MOE =100 (Residential, includes the FQPA SF - At present time no residential uses)	1-Year Dog [feeding] Study No LOAEL was demonstrated with imazapyr at doses up to 250 mg/kg/day (HDT); HIARC recommended this dose for RA for imazapyr, based on skeletal muscle effects seen in dogs with structural analog imazapic
Cancer Risk	A quantitative cancer risk assessment is not required for imazapyr	N/A	2-Year Chronic [feeding] Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats: Group E - "no evidence of carcinogenicity in at least 2 adequate animal tests in different species."

* The reference to the FQPA SF refers to any additional SF retained due to concerns unique to the FQPA.

074　イマザメタベンズメチルエステル
USA
(P-US-074(1)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Imazamethabenz-methyl: HED Chapter of the Tolerance Reassessment Eligibility Document (TRED). PC Code: 128842, DP Barcode: D303060 (2004)

毒性学的影響

イマザメタベンズメチルエステルに関する種々の毒性試験において、高用量のみで極軽度の毒性が発生した。ラット亜慢性および慢性試験において肝酵素が上昇するとともに、これに伴って顕微鏡的変化が認められた。この軽度肝臓作用によってラットに明白な毒性が生じることはなかった。イヌ慢性毒性試験における雄の一過性体重減少は高用量のみにおける作用であった。マウス発がん性試験において認められた唯一の毒性は高齢ラットに一般的な腎臓病変（水腎症）発生率の上昇であった。

発がん性作用に関して、ラットおよびマウス発がん性試験で陰性結果が得られた。一連の変異原性試験も陰性であった。FIFRA 科学諮問委員会（Scientific Advisory Panel）および毒性分野ピアレビュー委員会（Toxicology Branch Peer Review Committee）の両方が 1987 年にイマザメタベンズメチルエステルの評価を行い、イマザメタベンズメチルエステルをクラス E「非発がん性物質」に分類した（Document 00604）。現行用語を用いた分類は「ヒトに対しておそらく発がん性なし」である。

ラット発生毒性試験において、発生毒性または後世代毒性は発生しなかった。母動物毒性は臨床徴候（唾液分泌、ケージ引っ掻き、鼻や口の周りの赤色変色）に限られ、胃内強制投与した被験物質の刺激作用によるものであると考えられた。

ウサギ発生毒性試験において感受性上昇が認められ、高用量群の雌 3 匹で完全な吸収が認められ、同腹児当りの生存胎児数が減少した。用量設定試験において、これよりやや高用量は雌動物に致死的であった。

生殖毒性試験において、母動物毒性、後世代動物毒性または生殖毒性は認められなかった。高濃度の混餌投与により投与を行ったにもかかわらず、この試験あるいは反復試験に

おいて、毒性は認められなかった。

表　毒性プロファイル

Table 4.1.1.1a: Toxicology Profile

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.4100b Chronic toxicity in dogs	00139594 (1983) acceptable/guideline 0, 250, 1000, 4000 ppm 0, 6.25, 25, 100 mg/kg/day	NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on decreased body wt in males
870.4200 Carcinogenicity in mice	00145602 (1985) acceptable/guideline 0, 130, 525, 2100 ppm 0, 19.5, 79, 315 mg/kg/day	NOAEL = 79 mg/kg/day LOAEL = 315 mg/kg/day based on hydronephrosis in males
870.4300 Chronic toxicity/ carcinogenicity in rats	00143884 acceptable/guideline 0, 250, 1000, 4000 ppm 0, 12.5, 50, 200 mg/kg/day	NOAEL= 50 mg/kg/day LOAEL = 200 mg/kg/day based on elevated liver enzymes and microscopic lesions in liver and decreased body weight
870.3100 90-day oral toxicity rats	00132384 (1983) acceptable/guideline 0, 1000, 5000, 10000 ppm (0, 82.4, 404.5, 813.2 mg/kg/day males) (0, 92.5, 423.5, 869.6 mg/kg/day females)	NOAEL = 404 mg/kg/day LOAEL = 813 mg/kg/day based on elevated liver enzymes and microscopic liver changes
870.3800 3-generation reproduction study	00143885 (1985) acceptable/guideline 0, 250, 1000, 4000 ppm M: 0, 20, 83, 329 mg/kg/day (F1 generation) F: 0, 22, 93, 358 mg/kg/day (F1 generation)	Parental, Offspring, Repro NOAEL = 329 mg/kg/day, highest dose tested Parental, Offspring, Repro LOAEL > 329 mg/kg/day, highest dose tested
870.3700a Developmental toxicity in rats	00132591 (1983) Main study 00132590 Rangefinding study acceptable/guideline Main study: 0, 250, 500, 1000 mg/kg/day Rangefinding study: 0, 125, 250, 500, 1000 mg/kg/day	Maternal NOAEL =250 mg/kg/day Maternal LOAEL = 500 mg/kg/day based on clinical signs (salivation, pawing cage) Developmental NOAEL = 1000 mg/kg/day, highest dose tested Developmental LOAEL > 1000 mg/kg/day
870.3700b Developmental toxicity in rabbits	00132593 (1983) Main study 00132592 Rangefinding study acceptable/guideline Main study: 0, 250, 500, 750 mg/kg/day Rangefinding study: 0, 50, 150, 300, 650, 1000 mg/kg/day	Maternal NOAEL = 750 mg/kg/day Maternal LOAEL = 1000 mg/kg/day based on maternal mortality (range finding study) Developmental NOAEL = 500 mg/kg/day Developmental LOAEL = 750 mg/kg/day based on increased total resorptions and fewer live fetuses per litter.

FQPA ハザード評価

このデータベースは試験および用量-反応情報の点で乳児および小児に関する出生前リスクおよび出生後リスクを特徴づけるのに十分適切である。発生毒性試験または三世代生殖毒性試験において、ラットの感受性上昇は認められなかった。ウサギ発生毒性試験におい

て定量的感受性上昇が認められたが、発生毒性に関する NOAEL および LOAEL の適切な特性評価が行われ、この試験を用いて対応する母集団部分群のエンドポイントが得られた。特別な FQPA 安全性係数の必要性を示唆する残存不確実性はないので、ハザード係数は 1 倍である。

ハザード特定および毒性エンドポイント選択

毒性エンドポイントについて表 4.4 に要約して示す。

Table 4.4: Toxicological Doses and Endpoints For Use in Human Risk Assessment

Exposure Scenario	Dose for Risk Assessment and Uncertainty Factor	Special FQPA Safety Factor and Level of Concern	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13-49 years of age)	NOAEL = 500 mg/kg/day *UF = 100* Acute RfD = 5.0 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD / FQPA SF = 5.0 mg/kg/day	Rabbit developmental toxicity. LOAEL = 750 mg/kg/day based on increased resorptions and fewer live fetuses per litter
Acute Dietary (General population including infants and children)	None	N/A	No appropriate endpoint attributable to a single dose from oral toxicity studies.
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 25 mg/kg/day *UF = 100* Chronic RfD = 0.25 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD / FQPA SF = 0.25 mg/kg/day	Chronic toxicity in dogs LOAEL = 100 mg/kg/day based on decreased body weight in males.
Cancer	Carcinogenicity studies did not show treatment related increase in tumor incidences.		

077　イマゼタピル
USA
(P-US-077) EPA Imazetapyr; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.67. page 55323, August 29 (2002)

毒性学的プロファイル

イマゼタピルによって誘発される毒性作用の性質について、以下の表1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

ヒトリスク評価に使用したイマゼタピルの毒性学的エンドポイントについて、以下の表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

ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、イマゼタピルを子宮内曝露しても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得られなかったと EPA は結論した。ラットを用いた二世代生殖毒性試験でイマゼタピルを出生前または出生後曝露しても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得られなかった。

結論

イマゼタピル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。以下の理由から、FQPA 安全係数委員会はイマゼタピルの安全係数を削除できる（1倍）と結論した。それは、FQPA 評価のための毒性学的データベースが完全であること；ラットまたはウサギの子宮内曝露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得られていないこと；発生神経毒性試験が要求されていな

いこと；食事摂取（食品および飲料水）による曝露評価によって乳児および小児の曝露が過小評価されることはないことである。

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

Guideline No.	Study Type	MRID No. (year)/Classification/Doses	Results
870.1100	Acute Oral	00159375 (1985) Acceptable/guideline 5,000 mg/kg	LD_{50} ≥5,000 mg/kg (male and female rats) Toxicity Category IV
870.1200	Acute Dermal	00159375 (1985) Acceptable/guideline 2,000 mg/kg	LD_{50} ≥2,000 mg/kg(male and female rabbits) Toxicity Category III
870.1300	Acute Inhalation	00159378 (1985) Acceptable/guideline 3.27 mg/L	LD_{50} ≥3.27 mg/L (male and female rats) Toxicity Category III
870.2400	Primary Eye Irritation	00159375 (1985) Acceptable/guideline 0.1 mL	Not an irritant Toxicity Category III
870.2500	Primary Skin Irritation	00159375 (1985) Acceptable/guideline 0.5 mL	Not an irritant Toxicity Category IV
870.2600	Dermal Sensitization	00159379 (1985) Acceptable/guideline 0.4 mL	Not a skin sensitizer (Toxicity Category Not Applicable)
870.3100	90–Day oral toxicity rodents-rat	00159381 (1986) Acceptable/guideline 0, 1,000, 5,000, or 10,000 ppm 0, 50, 250, or 500 mg/kg/day	NOAEL = 500 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed.
870.3150	90–Day oral toxicity nonrodents-dog	00159382 (1985) Acceptable/guideline 0, 1,000, 5,000 or 10,000 ppm 0, 25, 125 or 250 mg/kg/day	NOAEL = 250 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed.
870.3200	21–Day dermal toxicity-rabbit	00159383 (1985) Acceptable/guideline 0, 50, 200, or 1,000 mg/kg/day 0, 54.8, 219.3, or 1,096.5 mg/kg/day (adjusted for purity)	NOAEL = 1,096 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed.
870.3700	Prenatal developmental in rodents-rat	40429417 (1985) Acceptable/guideline 0, 125, 375, or 1,125 mg/kg/day	Maternal: NOAEL = 375 mg/kg/day LOAEL = 1,125 mg/kg/day based on increased incidences of clinical signs during the gestation Developmental: NOAEL = 1,125 mg/kg/day LOAEL =Not observed
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents-rabbit	00159384 (1986) Acceptable/guideline 0, 100, 300, or 1,000 mg/kg/day	Maternal: NOAEL = 300 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on an increased incidence of clinical signs during gestation, ulcerations in the mucosal layer of the stomach and gall bladder, increased abortions, and maternal deaths. Developmental: NOAEL = 1,000 mg/kg/day (HDT) LOAEL = Not observed
870.3800	Reproduction and fertility effects-rat	40429418 (1987) Acceptable/guideline 0, 1,000, 5,000 or 10,000 ppm 0, 50, 250 or 500 mg/kg/day	Parental/Systemic NOAEL = 500 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed. Reproductive NOAEL = 500 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed. Offspring NOAEL = 500 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed.
870.4100	Chronic toxicity-dog	40429416 (1987) Acceptable/guideline 0, 1,000, 5,000 or 10,000 ppm 0, 25, 125, or 250 mg/kg/day	NOAEL = 250 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed.
870.4300	Chronic/ Carcinogenicity-rat.	40429414 (1987) Acceptable/guideline 0, 1,000, 5,000, or 10,000 ppm 0, 50, 250, or 500 mg/kg/day	NOAEL = 500 mg/kg/day (HDT). LOAEL = Not observed. No evidence of carcinogenicity.
870.4300	Carcinogenicity-mouse.	40429415 (1987) Acceptable/guideline 0, 1,000, 5,000, or 10,000 ppm 0, 150, 750, or 1,500 mg/kg/day	NOAEL = 750 mg/kg/day LOAEL = 1,500 mg/kg/day (HDT) based on the decrement in body weight gain No evidence of carcinogenicity at doses tested.
870.5100	Gene Mutation	00159719 (1986) Acceptable/guideline 0, 50, 158, 500, 1,000, 1581, 3162 or 5,000 µg/plate	Non-mutagenic when tested up to 5,000 µg/plate, in presence and absence of metabolic activation, in *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, TA1537, and TA 1538 and *E.coli* strain WP2uvra.
870.5300	Gene Mutation	40429419 (1986) Acceptable/guideline up to 3333 µg/mL (limit of solubility) and 4000 µg/mL (beyond limit of solubility)	Negative for induction of forward mutation at the HPRT locus in Chinese hamster ovary cells, in the presence or absence of S9-activation at doses up to limit of solubility (3,333 µg/mL) and beyond (4,000 µg/mL).
870.5375	Chromosome aberration	40438201 (1986) Acceptable/guideline 0, 1.14, 1.71, 1.82, 2.05, and 2.28 mg/ml with and without S9 activation	Did not induce structural chromosome aberration in Chinese hamster lung (V79) cell cultures in the presence and absence of activation up to cytotoxic concentrations.
870.5450	Dominant Lethal Assay	00159720 (1985) Unacceptable/guideline 0, 200, 1,000 or 2,000 mg/kg	Negative for dominant lethal effects (chromosomal damage) at doses up to 2,000 mg/kg.

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

Guideline No.	Study Type	MRID No. (year)/Classification/Doses	Results
870.5550	Other Genotoxicity	00159721 (1985) Acceptable/guideline 0, 0.13, 0.4, 1.3, 4.0, 13, 40, 133, 400, 1,333, or 4,000 µg/mL	No evidence that unscheduled DNA synthesis was induced by imazethapyr, as determined by radioactive tracer procedures [nuclear silver grain counts].
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics - rat	40429420 and 41467703 (1987) Acceptable/guideline 5.7 mg/kg single dose; 1,000 mg/kg single dose and 3 daily doses of 250 mg/kg followed by a single dose of 1000 mg/kg; 1,000 mg/kg/day single and repeated dose	In a rat metabolism study, almost 100% of the administered radiolabeled test material was recovered in the excreta within 96 hours (89–95% in the urine and 6–11% in the feces). Greater than 95% of the oral dose was excreted in the first 31 hours. The major residue in both urine and feces was the parent compound. Approximately 2% of the oral dose was metabolized and excreted as CL 288511 (1-hydroxy ethyl derivative of AC 263,499, parent). A high percentage of the administered material was excreted in the urine as the unmodified parent compound (> 97%) and a very small amount as the CL 288511. In the high dose group, the unmodified parent compound was the major fecal component in both sexes, particularly at 12 hours or less. The CL 288511 was the major metabolite. One unknown was also found in significant quantities. In the low dose group, six components were found in the feces: parent compound, the CL 288511, the unknown previously mentioned and several minor unknowns.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF*	FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment[1]	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary for general population and females 13–50	None	N/A	No hazard has been identified. Quantitation of acute dietary risk is not required for both general population and female 13–50 years old population sub group.
Chronic Dietary all populations	NOAEL = 250 mg/kg/day UF = 100 cRfD = 2.5 mg/kg/day	FQPA SF= 1 cPAD = 2.5 mg/kg/day	Chronic Oral Toxicity [diet] - dog No toxicity was seen at the HDT of 250 mg/kg/day.
Incidental Oral Short-Term (1–30 days) and Intermediate-Term (30 days–6 months)	Oral NOAEL= 300 mg/kg/day	FQPA SF= 1 LOC for MOE = 100 (residential)	Developmental Toxicity Study - rabbit Based on ulcerations in the mucosal layer of the stomach and the gall bladder seen at 1000 mg/kg/day (LOAEL).
Dermal Short-Term (1–30 days), Intermediate-Term (30 days–6 months), and Long-Term (6 months-life time)	None	N/A	No hazard has been identified. Quantitation of short-, intermediate- and long-term dermal exposure risk assessment is not required.
Inhalation, Short-Term (1–30 days) and Intermediate-Term (30 days–6 months)	Oral NOAEL= 300 mg/kg/day inhalation absorption factor 100%	LOC* for MOE = 100 (residential and occupational)	Developmental Toxicity Study - rabbit Based on ulcerations in the mucosal layer of the stomach and the gall bladder, increased incidence of clinical signs during gestation, increased abortions, and maternal deaths seen at 1,000 mg/kg/day (LOAEL).
Inhalation, Long-Term (6 months-life time)	Oral NOAEL= 250 mg/kg/day inhalation absorption factor 100%	LOC for MOE = 100 (residential and occupational)	Chronic Oral Toxicity [diet] - dog No toxicity was seen at the HDT of 250 mg/kg/day.

*UF = uncertainty factor, SF = Safety Factor, LOC = level of concern
[1] The reference to the FQPA Safety Factor refers to any additional safety factor retained due to concerns unique to the FQPA.

084　エタメツルフロンメチル
USA
(P-US-084) EPA Ethametsulfuron Methyl; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.66. page 18201, April 6 (2001)

毒性学的プロファイル

エタメツルフロンメチルによって誘発される毒性作用の性質について、以下の表1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

ヒトリスク評価に使用したエタメツルフロンメチルの毒性学的エンドポイントについて、以下の表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

入手されているEPAガイドライン準拠試験において、ラットまたはウサギにエタメツルフロンメチルを子宮内曝露または出生後曝露しても感受性が上昇することを示唆する証拠は得られていないことをEPAは確認した。ラットおよびウサギを用いた出生前発生毒性試験およびラットを用いた二世代生殖毒性試験において、胎児/後世代動物で毒性が認められた場合、母動物/親動物の毒性用量と同等または高用量で発生したものであった。

結論

一般代謝試験を除いて、エタメツルフロンメチルの毒性データベースは完全である。現在の代謝試験は現行ガイドラインに照らし合わせて許容することはできない。登録の条件として、ガイドライン準拠試験が必要である。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。FQPA 安全係数委員会は、以下の理由から、乳児および小児保護のための10倍という安全係数（FQPA

によって要求されている）を削除することを勧告した。すなわち、(1) ラット代謝試験を除いて、毒性学的データベースは完全である。発生毒性試験および生殖毒性試験に関する要件は満たされている。(2) 発生毒性および生殖毒性データにおいて、子宮内曝露または出生後曝露を行なってもラットまたはウサギ胎児の感受性が上昇することを示す証拠は得られていない。(3) 洗練されていない食事曝露推定値は、食事曝露を過大評価すると考えられることから、保護に適している。(4) 環境運命影響課（EFED）は保守的な上限濃度推定値が得られる地下水および地上水由来の飲料水による曝露に関するモデル化評価を行っている。(5) 現在、エタメツルフロンメチルの住宅使用の登録はなく、従って、乳児および小児の食事以外の曝露はないと予想される。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-Day oral toxicity rodents - rats	NOAEL = 365/453 mg/kg/day (m/f) highest dose tested (HDT) LOAEL = not determined, supplementary due to lack of toxic response (inadequate dose levels)
	mice	NOAEL = >686/916 mg/kg/day (m/f) HDT LOAEL = not determined
870.3150	90-Day oral toxicity in nonrodents - dogs	NOAEL = >390/383 mg/kg/day (m/f) LOAEL = not determined; lack of a toxic response (inadequate dose levels)
870.3700a	Prenatal developmental in rodents - rats	Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = 4,000 mg/kg/day based on decreased body weight and decreased food consumption. Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = 4,000 mg/kg/day based on reduced fetal body weight gain, increased skeletal variations
870.3700b	Prenatal developmental in nonrodents - rabbits	Maternal NOAEL = 250 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on increased relative liver weight. Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL = 4,000 mg/kg/day based on increased resorptions (early fetal death), decreased litter size
870.3800	Reproduction and fertility effects	Parental/systemic NOAEL = 395/449 (m/f) mg/kg/day LOAEL = 1,582/1,817 (m/f) mg/kg/day based on reduced body weight and body weight gain in parent and Fla males and females
		Reproductive NOAEL = 1582/817 (m/f) mg/kg/day LOAEL = not determined
870.4100a	Chronic toxicity rodents	NOAEL = 210/267 mg/kg/day LOAEL = not determined
870.4100b	Chronic toxicity dogs	NOAEL = 87.3/386.9 (m/f) mg/kg/day LOAEL = 478/483 (m/f) mg/kg/day based on reduced body weight gain, and food efficiency, decrease in mean serum values
870.4200	Carcinogenicity rats	NOAEL = 210/267 mg/kg/day LOAEL = not determined. (no) evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 705/930 mg/kg/day LOAEL = not determined. (no) evidence of carcinogenicity
870.5300	Gene mutation	*In vitro* gene mutation in CHO cells. Negative for mutagenicity
870.5395	Gene mutation	*In vivo* micronucleus assay in mice did not induce bone marrow toxicity
870.5300	Gene mutation	*In vivo* rat bone marrow assay did not induce bone marrow did not induce a clastogenic response
870.5550	Gene mutation	*In vitro* UDS assay did not induce a genotoxic effect
870.5100	Gene mutation	*S. typhimurium*/mammalian microsome assay did not induce a genotoxic effect
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics	Submitted study unacceptable by current guidelines. New study required as a condition of registration
870.7600	Dermal penetration	No studies available. Not required since a dermal risk assessment is not required

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF* and Endpoint for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute dietary	A dose and endpoint were not selected because there were no effects observed in oral toxicology studies including maternal toxicity in the developmental toxicity studies in rats and rabbits that are attributable to a single exposure (dose).		
Chronic dietary	NOAEL = 449 mg/kg/day UF = 100x	FQPA SF = 1x cPAD = 4.5 mg/kg/day	2-Generation reproduction study in rats.
	Chronic RfD = 4.5 mg/kg/day		LOAEL = 1817 mg/kg/day based on decreased body wt. and body wt. gain in parental animals and F1a and F1b generations.
Short-, intermediate and long-term dermal	No endpoints were selected for exposure scenarios by the dermal route, since the dermal toxicity study in rats was waived based on lack of systemic toxicity in oral toxicity studies, thereby making the potential for risk negligible.		
Inhalation (any time period)	No endpoint was selected, based on the low toxicity, use pattern and method of application, there is no concern for potential exposure/risk via this route.		
Cancer (oral, dermal, inhalation)	The carcinogenic potential of ethametsulfuron could not be evaluated since the highest dose tested in mice and rats did not elicit systemic toxicity. However, EPA noted that ethametsulfuron, is structurally-related to other sulfonylurea herbicides and does not show evidence of carcinogenicity or mutagenicity. Therefore, a quantitative risk assessment is not warranted.		

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

085　エタルフルラリン
USA
(P-US-085) EPA Prevention, Pesticides And Toxic Substances Agency (7508W), Reregistration Eligibility Decision (RED) Ethalfluralin, EPA 738-R-95-001(1995)

1.　毒性学的評価

エタルフルラリンに関するこの毒性データベースは十分適切であり、登録適格性を裏付けるものである。

a.　急性毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験において、LD_{50}が毒性分類 IV に相当する 5000 mg/kg 以上であることが明らかになった (MRID 41613908)。ウサギを用いた急性皮膚毒性試験において、LD_{50} が毒性分類 IV に相当する 5000 mg/kg 以上であることが明らかになった (MRID 41613909)。

ラットを用いた急性吸入毒性試験において、LD_{50}が毒性分類 III に相当する 0.94 mg/L 以上であることが明らかになった (MRID 41977601)。ウサギを用いた眼刺激性試験において、3 日目までに軽度～中等度の角膜混濁や浮腫および軽度～重度の虹彩炎や刺激が認められ、通常、7 日目までに消失した。動物 1 匹で 7 日目まで散在性混濁が残存したが、14 日目までに消失した。これは毒性分類 II に相当した (MRID 41613910)。ウサギを用いた皮膚刺激性試験において、24 時間の皮膚処置 24 時間後から 7 日後まで、軽度～中等度刺激および浮腫が認められた。14 日目まで、鱗屑状剥離、軽度～重度浮腫および刺激、革質形成が認められた。動物 1 匹において、14 日目まで表皮亀裂や出血が認められた。これは毒性分類 II に相当した (MRID 41613909)。

改良 Buehler 法によって実施したモルモット皮膚感作性試験において感作性は認められなかったが、Magnusson and Kligman maximization 法ではエタルフルラリンは陽性であった (MRID 00094788、ACC 070683a)。

b. 亜慢性毒性

B6C3F1 マウスを用いる 3 ヵ月混餌投与試験では、用量は飼料中濃度 0、560、1110、2250、4000、8000 ppm（68、136、285、538、1205 mg/kg/日）を用いた。NOEL は 560 ppm であった。LOEL は雄における低ビリルビンおよび低腎臓重量に基づいて 1110 ppm であった。これより高用量では、体重増加抑制、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）上昇、血清アルカリフォスファターゼ上昇および相対的肝臓重量の増加が認められた（MRID 00094774）。

2 番目の試験では、B6C3F1 マウスに対して 1 年間にわたり飼料中濃度 0、100、400、1500 ppm（雄で 0、12、47、173 mg/kg/日、雌で 0、12、49、184 mg/kg/日に相当）で混餌投与した。NOEL は 100 ppm であった。LOEL は最高用量におけるアルカリフォスファターゼ上昇に基づいて 400 ppm であった。最高用量において、血液尿素窒素（BUN）およびクレアチニン低下、SGPT 上昇および相対的肝臓重量増加が認められた（MRID 00094778）。

3 番目の試験では、Fisher 344 ラットに 1 年間にわたりエタルフルラリンを混餌投与した。用量は飼料中濃度 0、100、250、750 ppm（雄で 0、3.9、9.7、28.4 mg/kg/日、雌で 0、4.9、11.9、34.4 mg/kg/日に相当）であった。NOEL は 100 ppm であった。LOEL は高用量 2 群で認められた生化学検査変化および最高用量で認められた相対的肝臓重量増加および体重増加抑制に基づいて 250 ppm であった（MRID 00094775）。

従前の試験および下記で考察する 2 年間ラット試験の用量は、Fischer 344 ラットに 0、250、500、1100、2500、5000 ppm を混餌投与した 3 ヵ月試験に由来する。NOEL は 500 ppm（29 mg/kg/日）であった。これより高用量で肝臓および腎臓重量増加、赤血球（RBC）、ヘマトクリットおよびヘモグロビン低下、一部の酵素活性変化が認められた（MRID 00135191）。これは補足的試験であるが、上述の試験の用量選択の根拠となる。

ビーグル犬を用いた 3 ヵ月経口毒性試験では用量 0、6.25、27.5、125/80 mg/kg/日をカプセル投与した。全身毒性に関する NOEL は 27.5 mg/kg/日であった。全身毒性に関する LOEL は、アルカリフォスファターゼ上昇、肝臓の軽度脂肪変性、コレステロール上昇、BUN 上昇に基づいて 80 mg/kg/日（最高用量）であった（MRID 00135193）。

21 日間皮膚毒性試験において、ニュージーランドシロウサギに 0 または 1000 mg/kg/日の限定用量を用いる処置を行った。この用量で全身作用は認められなかった。皮膚作用として軽度～重度皮膚刺激、浮腫および表皮亀裂を伴う革質皮膚が認められた（MRID 00145767）。

c. 慢性毒性および発がん性

慢性毒性/発がん性組合せ再現試験において2年間にわたりFischer 344ラットにエタルフルラリンを混餌投与した。投与用量は飼料中濃度として0、0.01、0.025、0.075%（0、4.2、10.7、32.3 mg/kg/日に相当）であった。全身作用に関するNOELは最高用量である32.3 mg/kg/日であった。中用量および高用量群の雌ラットで統計的に有意な乳腺線維腺腫発生率上昇が認められた（MRID 00094776および92062013）。

慢性毒性/発がん性組合せ再現試験において2年間にわたりB6C3F1マウスにエタルフルラリンを混餌投与した。投与用量は飼料中濃度として0、100、400、1500 ppm（0、10.3、41.9、163.3 mg/kg/日に相当）であった。処置に起因する腫瘍発生率上昇は認められなかった。NOELは10.3 mg/kg/日であった。中用量（LOEL）および高用量の雌雄両方で局所性肝細胞過形成が認められた。雌で肝臓、腎臓および心臓の相対的重量増加が認められた。また、高用量群の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度上昇を伴うヘマトクリット、ヘモグロビンおよび赤血球数低下などの血液学的変化も認められた。高用量群の雌雄両方でアルカリフォスファターゼ値が上昇した。高用量群で体重増加が抑制された（MRID 00094777および92062016）。

ビーグル犬に用量0、4、20、80 mg/kg/日のエタルフルラリンを1年間にわたりカプセル投与した。NOELは4mg/kg/日であった。尿中ビリルビン上昇、赤血球形態の変異、血小板数の増加、骨髄の赤血球系細胞増加に基づいて、LOELは20 mg/kg/日と決定された。高用量2群でアルカリフォスファターゼ濃度上昇が、最高用量群で肝臓鉄沈着症が認められた（MRID 00153371および92062014）。

EPA農薬プログラム部の発がん性ピアレビュー委員会は1994年6月8日、雌性ラットにおける乳腺線維腺腫および腺腫/線維腺腫複合発生率上昇に基づいて、エタルフルラリンはグループC、「ヒトに対して発がん性を示す可能性がある」に分類すべきであると結論した。中用量および高用量の両方で腫瘍発生率が統計的有意に上昇し、既存対照の発生率範囲上限を優に上回っていた。低用量外挿に基づいて、エタルフルラリンの上限ユニットリスクQ_1*は8.9×10^{-2}（mg/kg/日）$^{-1}$である。

d. 発生毒性

妊娠6～15日目の間、Sprague-Dawley系ラットに用量0、50、250、1000 mg/kg/日のエタ

ルフルラリンを経口投与した。母動物毒性に関するNOELは50 mg/kg/日であった。母動物毒性に関するLOELは、体重増加抑制および暗色尿に基づいて250 mg/kg/日であると決定された。この試験において、観測可能な発生毒性は認められなかった。発生毒性に関するNOELは最高用量である1000 mg/kg/日であった（83-3；MRID 0015337および92062017）。

妊娠6～18日目の間、Dutch Beltedウサギに用量0、25、75、150、300 mg/kg/日のエタルフルラリンを強制経口投与した。母動物毒性および発生毒性に関するNOELは75 mg/kg/日であった。流産および摂餌量低下に基づいて母動物毒性に関するLOELは150 mg/lkg/日であると決定された。300 mg/kg/日群において、これらの作用および体重増加抑制、肝臓肥大、橙色尿が認められた。この試験において、発生毒性が認められた。発生毒性に関するLOELは、吸収数の軽度増加、異常頭蓋発達および胸骨変異増加に基づいて150 mg/lkg/日であると決定された（MRID 00129057）。

e. 生殖毒性

Fischer 344ラットを用いた三世代生殖毒性試験において、飼料中濃度として0、100、250、750 ppm（0、5.0、12.5、37.5 mg/kg/日に相当）のエタルフルラリンを混餌投与した。親動物毒性に関するNOELは12.5 mg/kg/日であった。親動物毒性に関するLOELは、全世代の雄における平均体重増加の抑制に基づいて37.5 mg/kg/日であると決定された。治療に関連する生殖パラメータに対する影響は認められず、NOELは37.5 mg/kg/日以上であった（MRID 00094784および92062019）。

Fischer 344ラットを用いて用量0、100、250、750 ppm（0、8、20、61 mg/kg/日に相当）を混餌投与する7ヵ月多世代ブリッジング試験が実施された。親動物毒性に関するNOELは20 mg/kg/日であった。治療に関連する生殖パラメータに対する影響は認められず、生殖毒性に関するNOELは61 mg/kg/日以上であった（MRID 42300301）。

f. 変異原性

エームス試験において、エタルフルラリンは活性化菌株Salmonella typhimurium TA1535およびTA100で弱い変異原性を示したが、TA1537、TA1538およびTA98では変異原性を示さなかった。ネズミチフス菌（Salmonella typhimurium）および大腸菌（Escherichia coli）を用いる改良エームス試験において、活性化系存在下および非存在下の菌株TA1535およびTA100ならびに活性化系非存在下のTA98で最高用量のエタルフルラリンは弱い変異原

性を示した（MRID 00128693 および 00128694）。マウスリンパ腫細胞を用いる前進突然変異試験において、変異原性は認められなかった（MRID 00128696）。ラット肝細胞においてエタルフルラリンは不定期 DNA 合成を誘発しなかった（MRID 00128695）。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる試験において、エタルフルラリンは S9 活性化系非存在下で陰性であったが、活性化系存在下では染色体異常誘発作用を示した（MRID 00152219）。

g. 代謝

Fischer 344 ラットに放射性標識エタルフルラリンを低用量単回経口投与、高用量単回経口投与または低用量反復経口投与した。全ての用量水準で投与量の 79～87%のエタルフルラリンが吸収されると推定された。エタルフルラリンは迅速かつ広範に代謝され、投与量の 95%が 7 日目までに尿および糞中に排泄された。放射能の主たる消失経路は糞中排泄（50.9～63.2%）であり、72 時間後の残存組織中濃度は無視できるほどであった。尿および糞中の主要代謝物が同定された（MRID 42822901）。

アカゲザルを用いた試験から、経皮投与した場合、投与量の 2.8%が皮膚を通して吸収されることが示唆された（MRID 00132820）。

h. 参照用量

上記で考察したイヌを用いた 1 年間経口投与毒性試験（MRID 00153371 および 92062014）における NOEL 4.0 mg/kg/日（赤血球形態変化、尿中ビリルビン上昇）に基づいて、RfD は 0.04 mg/kg/日であると決定された。種間外挿および種内変動を考慮するため、不確実性係数 100 を用いた。現時点で WHO RfD は決定されていない。

095　エトフメセート
USA
(P-US-095) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, ETHOFUMESATE: HED Human Health Risk Assessment For Phase 2; Response to Error Only Comments from the Registrant PC Code 110601. DP Barcode DP296943 (2005)

4.0　ハザード特性評価/評価

ハザードおよび用量-反応関係

1.　利用可能で考慮すべき試験（動物、ヒト、一般文献）

急性－なし－LD_{50}データについては表 4.1a 参照。

亜慢性－90 日間ラット経口毒性試験；90 日間イヌ経口毒性試験；21 日間ラット経皮毒性試験；吸入毒性試験－なし

慢性－ラットおよびイヌ経口毒性試験

生殖/発生－ウサギ、ラット経口投与発生毒性試験および三世代生殖毒性試験

その他－ラットおよびマウス経口投与発がん性試験および一連の変異原性試験

2.　作用機序、代謝、毒性動態データ

エトフメセートは農薬ベンゾフラニルアルキルスルフォネートである。本構造群の作用機序は不明である。ラットを用いた代謝試験から、この農薬が主として尿中に排泄され、投与量の大部分が投与 5 日後までに排泄されることが示唆されている。植物、家畜およびラットにおいて同じ代謝物が生成する。上記の全ての種において、エトフメセートはヘミアセタール (NC8493、エチル基の損失) を経由してラクトン (NC9607) および酸 (NC20645) へと変換される。しかしながら、代謝物の毒性は親化合物の毒性と同等であることがデータから示唆されている。

3.　試験/データの十分性

本毒性データベースは本質的に完全である。唯一のデータギャップは、現在の使用パターン下での噴霧適用装置に対する吸入曝露の可能性に基づいて、吸入曝露による毒性を評価するのに必要な28日間吸入毒性試験に関するものである。しかしながら、各曝露シナリオおよびFQPA評価に関してデータは十分である。3つの動物種に関して、重要なエンドポイントおよび用量-反応評価のデータは十分である。

4. 毒性学的影響

肝臓はラットおよびイヌにおける主要標的臓器であり、経口毒性試験で見られる主な重要作用はラット、イヌ、ウサギにおける体重増加の抑制および肝毒性である。慢性混餌投与した場合、上限用量であってもマウスのエトフメセートに対する感受性は相対的に低い。ウサギにおける作用には、限度用量を超える用量水準での死亡、体重減少、流産および同腹児完全吸収などである。さらに、母動物毒性が認められない用量で発生毒性が認められた。作用機序は不明であるが、少なくとも検討した3つの動物種でこのような重大な影響が認められたことから、これらの作用はヒトにとって意味があると考えられる。ラットやマウスを用いたバイオアッセイの結果および *in vitro* や *in vivo* で変異原性が認められなかったことを総合すると、本化学物質におそらく発がん性はないと考えられる。エトフメセートは少なくとも4つの動物種（ラット、マウス、イヌおよびウサギ）において神経毒性作用を誘発する可能性がなく、ラット三世代生殖毒性試験において、発生毒性、母動物毒性または後世代毒性を示す証拠は認められなかった。対照的に、ウサギ発生毒性試験において、出生前定量的感受性上昇が認められた（すなわち、母動物毒性が認められない用量における胚吸収の増加、着床後損失の増加および不完全骨形成）。これらのNOAEL/LOAELは適切な特性評価が行われたものであり、対応するリスク評価のエンドポイントとして使用される。

5. 用量-反応関係

経口、経皮および吸入曝露経路に関して、体重減少、肝毒性または胎児に対する有害な影響が認められた試験について考慮した。

急性および慢性RfD（13～49歳の女性）の経口曝露限度値はウサギ発生毒性試験に基づいていた。乳児や小児を含む一般的母集団の急性経口曝露に関する適切な単回投与エンドポイントは得られなかった。しかしながら、ラットを用いた慢性毒性/発がん性組合せ試験

をこの部分群の慢性 RfD として選択した。偶発的経口（短期および中期）曝露シナリオに関してラットを用いた亜慢性（90 日間）経口毒性試験を選択した。全ての事例において、ラットが最も感受性の高い動物種であり、選択したエンドポイントによってヒトに対する影響に関する保護限度値が得られる。

皮膚浸透に関するデータが得られていないこと、また、同じ動物種で共通するエンドポイントを用いた比較経口・経皮毒性データが得られていないことから、経皮吸収に関して100%という仮定既定値を用いる。ウサギを用いた経口投与発生毒性試験で見られた発生毒性作用に関する問題がウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験では評価されなかったことから、全ての曝露期間および年齢 13～49 歳の女性に関する経皮曝露限度値は経口投与発生毒性試験に基づいている。乳児や小児を含む一般的母集団に関して選択された毒性試験は、短期および中期経皮曝露についてはラットを用いた 90 日間経口毒性試験、長期経皮曝露についてはラットを用いた経口投与慢性毒性/発がん性組合せ試験である。

21/28 日間吸入毒性試験がないことから、吸入曝露に関して 100%という仮定既定値を用いた。

RfD 曝露限度値の決定に用いた不確実性係数は種内および種間変動のそれぞれについて10 倍という既定係数であった。

6. FQPA

このデータベースはエンドポイント試験および用量-反応情報の点で乳児および小児に関する出生前リスクおよび出生後リスクを特徴づけるのに十分適切である。発生毒性試験またはラット三世代生殖毒性試験において、ラットの感受性上昇は認められなかった。ウサギ発生毒性試験において定量的出生前感受性上昇が認められたが、発生毒性に関する NOAEL および LOAEL の適切な特性評価が行われ、これらを対応する母集団部分群のリスク評価のエンドポイントとして使用する。特別な安全性係数の必要性を示唆する残存不確実性はないので、ハザード係数は 1 倍である。

7. 毒性プロファイル

ハザード特定および毒性エンドポイント選択

エトフメセートのヒトリスク評価に用いる毒性用量およびエンドポイントについて表 4.4 に要約して示す。

Table 4.4 Summary of Toxicological Dose and Endpoints for Ethofumesate for Use in Human Risk Assessments

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13-49 years of age)	Developmental NOAEL = 30 mg/kg/day UF = 100 **Acute RfD** = 0.30 mg/kg/day	FQPA SF = 1X **aPAD** = acute RfD / FQPA SF = 0.30 mg/kg/day	**Developmental toxicity study in rabbits** **MRIDs 00156606, 40263701, 41652501** Developmental LOAEL = 300 mg/kg/day based on increased resorptions, post-implantation loss and incomplete ossification of the vertebral arches.
Acute Dietary (General population including infants and children)	No appropriate acute endpoint identified		
Chronic Dietary (Females 13-49 years of age)	Developmental NOAEL = 30 mg/kg/day UF = 100 **Chronic RfD** = 0.30 mg/kg/day	FQPA SF = 1X **cPAD** = chronic RfD / FQPA SF = 0.30 mg/kg/day	**Developmental toxicity study in rabbits** **MRIDs 00156606, 40263701, 41652501** Developmental LOAEL = 300 mg/kg/day based on increased resorptions, post-implantation loss and incomplete ossification of the vertebral arches.
Chronic Dietary (General population including infants and children)	NOAEL= 127 mg/kg/day UF = **100** **Chronic RfD** = 1.3 mg/kg/day	FQPA SF = 1X **cPAD** = chronic RfD / FQPA SF = 1.3 mg/kg/day	**Chronic oral toxicity/carcinogenicity study in rat** **MRIDs 44093603, 44093604** LOAEL = 469 mg/kg/day based on decreased body weight gain in females.

104　塩酸ホルメタネート
USA
(P-US-104) **EPA. Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances.** **HED Revised Risk Assessment for Formetanate Hydrochloride（097301）, D289007.（2003）**

ハザード特性評価

1. ハザードプロファイル

－急性毒性

急性毒性に関するデータベースの妥当性：急性毒性に関するデータベースは無効であると考えられる試験から構成されており、置換する必要がある。ホルメタネートはカルバメート系コリンエステラーゼ阻害剤であり、一般的に、コリンエステラーゼ阻害による臨床徴候発現は迅速かつ一過性である。工業用ホルメタネートの急性毒性データを以下の表3.1.1に要約して示す。

Table 3.1.1. Acute Toxicity Data on Formetanate

Guideline No.	Study Type	MRID #(s)	Results	Toxicity Category
81-1	Acute Oral	00077666	LD_{50} = 26.4±3.4 mg/kg ♂ 14.8±2.6 mg/kg ♀	I*
81-2	Acute Dermal	00077666	LD_{50} > 10.2 gm/kg	III*
81-3	Acute Inhalation	00776668	LC_{50} = 0.29 mg/L	II*
81-4	Primary Eye Irritation	41208501	Non-irritating	IV
81-5	Primary Skin Irritation	00077666	PIS = 3.9/8.0	III*
81-6	Dermal Sensitization	42089802	Sensitizer (guinea pig/Buehler test)	

*IBT study and needs replacement.

Table 3.1.2. Toxicity Profile for Formetanate Hydrochloride

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.3100 90-Day oral toxicity rodents	42664401 (1992). Unacceptable/Non-Guideline. 0, 0.07, 0.69, 1.43 or 3.48 mg/kg/day (males only).	NOAEL and LOAEL not established. Refer to subchronic neurotoxicity study below.
870.3150 90-Day oral toxicity in nonrodents	There is an acceptable chronic feeding study that supercedes the requirement for this study.	
870.3200 21/28-Day dermal toxicity	44948501 (2000) Acceptable/Non-Guideline. 0, 10, 20 or 500 mg/kg (single dose). 44948501 (1999) 0, 10, 15 or 20 mg/kg/day.	NOAEL = 10 mg/kg/day LOAEL = 20 mg/kg/day based on consistent decrease in whole blood cholinesterase in males of 12-18%. No NOAEL and LOAEL assigned for this study.
870.3250 90-Day dermal toxicity	No study available and not required.	
870.3465 90-Day inhalation toxicity	No study available and a study is being required.	
870.3700a Prenatal developmental in rats	00151570 (1985). Acceptable/Guideline. 0, 1, 3, or 5 mg/kg/day	**Maternal** NOAEL = 1 mg/kg/day LOAEL = 3 mg/kg/day based mainly on body weight decreases. **Developmental** NOAEL > 5 mg/kg/day (no effects noted at the HDT).
870.3700b Prenatal developmental in nonrodents	00151571 (1985). Acceptable/Non-Guideline. 0, 5, 15 or 30 mg/kg/day.	**Maternal** NOAEL = 5 mg/kg/day LOAEL = 15 mg/kg/day based on body weight decrease and ataxia. **Developmental** NOAEL > 30 mg/kg/day (no effects noted at the HDT).
870.3800 Reproduction and fertility effects	40411801, -02 and -03 (1987). Acceptable/Guideline. 0, 0.9, 4.5 or 22.75 mg/kg/day.	**Parental/Systemic** NOAEL = 4.5 mg/kg/day LOAEL = 22.75 mg/kg/day based on decreases in body weight and apparent inhibition of whole blood cholinesterase. **Reproductive** NOAEL > 22.75 mg/kg/day. **Offspring** NOAEL = 4.5 mg/kg/day LOAEL = 22.75 mg/kg/day based on decreased pup weight and viability index.
870.4100a Chronic toxicity rodents	See combined chronic toxicity and carcinogenicity study below.	
870.4100b Chronic toxicity dogs	00164341 (1986). Acceptable/Guideline. 0, 0.37-both sexes, 1.74♂/1.78♀, or 8.45♂/9.20♂ mg/kg/day.	Systemic toxicity: NOAEL = 0.37 mg/kg/day. LOAEL = 1.74 mg/kg/day based on clinical signs. Cholinesterase inhibition: NOAEL = 0.37 mg/kg/day. LOAEL = 1.74 mg/kg/day based on plasma and whole blood inhibition. LOAEL = 8.45 mg/kg/day.

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.4200 Carcinogenicity rats	40640901 (1988). Acceptable/Guideline. 0, 0.45♂/0.58♀, 2.3♂/2.9♀ or 12♂/15♀ mg/kg/day.	Systemic toxicity: NOAEL = 2.3 mg/kg/day LOAEL = 12 mg/kg/day based on decreased body weight. Cholinesterase inhibition. No assignment of the NOAEL and LOAEL since this will be based on the weight-of-evidence from all studies with rats. No evidence of carcinogenicity.
870.4300 Carcinogenicity mice	40707101 (1988). Acceptable/Guideline. 0, 1.4♂/1.9♀, 7♂/9.3♀ or 70♂/98♀ mg/kg/day.	Systemic effects: NOAEL = 7 mg/kg/day LOAEL = 70 mg/kg/day based on decreased body weight. No evidence of carcinogenicity
870.6200a Acute neurotoxicity screening battery	45314201 (2000) Acceptable/Guideline. 0, 0.1, 1 or 10 mg/kg/day.	Systemic effects: NOAEL = 1 mg/kg/day LOAEL = 10 mg/kg/day based on multiple FOB findings and decreased motor activity. Cholinesterase inhibition: NOAEL = 0.1 mg/kg/day LOAEL = 1 mg/kg/day based on whole blood, plasma and brain cholinesterase inhibition.
870.6200b Subchronic neurotoxicity screening battery	45314202 (2002) Acceptable/Guideline. 0, 0.6♂/0.7♀, 3.0♂/3.5♀ or 18.4♂/20.9♀ mg/kg/day.	Systemic: NOAEL = 3 mg/kg/day LOAEL = 18.4 mg/kg/day based on decreased body weight gains and food consumption. Cholinesterase inhibition: NOAEL > 18.4 mg/kg/day in males and 20.9 mg/kg/day in females.
870.6300 Developmental neurotoxicity	No study is available and the HIARC determined that no study is required. A special non-guideline study assessing the differential inhibition of neonatal pups relative to adults is required.	
870.7485 Metabolism and pharmacokinetics	42684601, 42684602, 42684603, 42684604 and 42909701	The absorption, excretion, distribution and characterization of the metabolites has been described.
870.7600 Dermal penetration	No study available.	
Special studies	No special studies required for reregistration.	

－ハザード特性評価

毒性学的に問題となる有害作用

塩酸ホルメタネートはコリンエステラーゼを阻害する化学物質分類に属するカルバメート系殺虫剤である。塩酸ホルメタネートを曝露すると、血漿、全血および脳中コリンエステラーゼ濃度が低下する。登録の裏付けとするために実施された種々の試験において、コリンエステラーゼ阻害および関連毒性は唯一の曝露の現れであると考えられる。ラットおよびイヌに塩酸ホルメタネートを急性および慢性曝露した後の臨床徴候はコリンエステ

ラーゼ阻害と一致している。ホルメタネートの急性曝露後および最大作用発現時点における臨床徴候は、運動活性低下、軽度～中等度振戦、軽度～中等度失調性歩行、軽度～重度不能状態、覚醒および養育低下、針先大瞳孔、踵および尾部つまみに対する反応低下、唾液分泌、鼻毛接触後の視覚焦点変化、驚愕反射変化、体温低下および前肢握力低下などである。塩酸ホルメタネートの亜慢性および慢性曝露後にラット（体重減少）およびイヌ（過剰唾液分泌、喘鳴、努力性呼吸、震え、嘔吐、咳、異常鎮静）で認められる臨床徴候はコリンエステラーゼ阻害と一致している。

経皮毒性/経皮吸収

全血および血漿コリンエステラーゼ阻害を証明する経皮毒性試験が入手されており、これを経路特異的経皮曝露リスク評価に使用した。塩酸ホルメタネートの経皮吸収試験は実施されていないが、経路特異的経皮毒性試験が利用可能であることから、リスク評価に経皮吸収因子は必要ない。

吸入毒性

亜慢性吸入毒性試験は入手されていない。適切な吸入試験が提供されるまで、吸入リスク評価には経口エンドポイントを使用しなければならない。リスク評価目的から、吸入によって経口吸収の100%が吸収されると仮定する。

発生および生殖作用

ラットおよびウサギ発生毒性試験において、胎児毒性または発生作用の何らかの徴候が明らかになる用量水準より低い用量水準で母動物毒性が明確になった。ラット多世代生殖毒性試験において、処置に関連する発生毒性または生殖作用を示す徴候は認められなかった。ラット多世代生殖毒性試験における親動物毒性および発生毒性に関するLOAELおよびNOAELは同じであった。これらの試験で感受性上昇を示す証拠は認められなかった。

変異原性および発がん性

一連の変異原性試験から判断して、変異原性に関する懸念はないと考えられる。ラットまたはマウス発がん性試験において、腫瘍組織の増加が示唆されることはなかった。塩酸ホルメタネートはグループE発がん性物質（発がん性の証拠なし）に分類される（6/27/89

HED Reference Dose/Peer Review Committee)。

内分泌撹乱および免疫毒性

免疫系または内分泌系に対する明白な作用も認められていない。

代謝

ラットにおけるホルメタネートの代謝および排泄に関する特性評価が行われ、代謝物が同定されていると考えられる。ラット代謝試験において、投与量の 90%以上が 24 時間以内に尿中に回収され、糞中回収率は 10%未満であった。静脈内投与、反復経口投与または高用量投与によって、ホルメタネートの代謝に有意な影響が生じることはなかった。放射能の最終分布から、放射能濃度が最も高い組織は肝臓、消化管、副腎、脂肪、残りの死体および眼であることが証明されている。大部分において、これらの組織中濃度は検出限界下限付近であった。低用量における主代謝物は 3-formanidophenol、3-acetamidophenol および 3-dimethylaminomethylene-aminophenol の抱合体として同定された。高用量では、代謝プロファイルに変化が生じると考えられた。主代謝物として 3-aminophenol の抱合体が特定された。

全体として、ホルメタネートの毒性データベースを裏付ける試験は適切であると考えられ、ハザードおよび用量反応評価には信頼性がある。

2. FQPA 評価

乳児および小児の特別な感受性

塩酸ホルメタネート曝露による出生前および出生後毒性に関する懸念はないと HIARC は結論した。

A. 感受性の判定

ラットまたはウサギ発生毒性試験において、若齢動物の感受性が定量的または定性的に上昇することはなかったと HIARC は結論した。ラット多世代生殖毒性試験において、定量的感受性を示唆する証拠は認められなかった。しかしながら、母動物毒性と同じ用量に

おいて、F2a および F2b 世代で生存率（生後 1～21 日目の生存率）の軽度低下が認められた。特に、F2a 世代の哺育 21 日目の生存率は対照群、10、50、250 ppm 投与群のそれぞれで 87、78、82、74%であった。同様に、F2b 世代の生存率は 84、73、76、64%であり、両世代の高用量群で生存率が最も低くなることが示唆された。

B. 懸念度分析および残存不確実性

二世代生殖毒性試験で見かけの定性的感受性が示唆されているが、出生後毒性に関する懸念度は低く、残存不確実性はないことが示唆されている。例えば、見かけの生存率低下は F2 世代のみで認められたものであり、F1 世代では認められていない；同じ用量で母動物毒性が発現する；対照群、低用量群および中用量群でも生存率低下が認められており、その低下の程度は高用量群に比べてやや小さいだけであった（すなわち、高用量群における作用の程度は小さい)。

C. ハザードに基づく特別な FQPA 安全係数

出生前/出生後毒性に関する懸念がなく、残存不確実性がないことから、HIARC は、ハザードに基づく特別な FQPA 安全係数を削除する（1 倍に縮小する）ことができると判断した。残留物化学データベースは十分完全である。塩酸ホルメタネートの現地調査に関連する残留物化学データギャップは曝露推定値に影響せず、残留物化学データを用いても塩酸ホルメタネートの食事曝露が過小評価されることはないと予想される。飲料水を介した曝露に関して、環境運命影響課（EFED）は水中残留物の推定に PRZM/EXAMS および SCIGROW を使用している。このモデルおよび入力パラメータは保守的で健康保護に適しているという性質を持つため、飲料水を介した曝露が過小評価されることはないと HED は考えている。従って、現在のハザードおよび曝露データから、乳児および小児の感受性上昇を考慮した特別な FQPA 安全係数を 1 倍に縮小することが裏付けられる。

3. 用量-反応評価

Table 3.3.1. Summary of Toxicological Endpoints Selected for Formetanate Hydrochloride

Exposure Scenario	Dose UF /MOE	Hazard Based Special FQPA Safety Factor	Endpoint for Risk Assessment
Dietary Risk Assessments			
Acute Dietary females 13-50 years of age	The endpoint selected for the general population (see below) will include this population subgroup.		
Acute Dietary general population including infants and children, and females 13-50 years old	NOAEL = 0.1 mg/kg UF = 1000[1] Acute RfD = 0.0001 mg/kg	1 X Acute PAD= 0.0001 mg/kg	**Acute Neurotoxicity Screen (2000, MRID # 45314201)** LOAEL = 1 mg/kg based on plasma, whole blood and brain cholinesterase inhibition.
Chronic Dietary	NOAEL = 0.1 mg/kg UF = 1000[1] Chronic RfD = 0.0001 mg/kg	1 X Chronic PAD= 0.0001 mg/kg	Acute Neurotoxicity Screen (2000, MRID # 45314201) LOAEL = 1 mg/kg based on plasma, whole blood and brain cholinesterase inhibition.
Incidental Oral Short-Term (1 - 30 Days) Residential Only[2]	NOAEL = 0.1 mg/kg MOE= 1000	1 X	Acute Neurotoxicity Screen (2000, MRID # 45314201) LOAEL = 1 mg/kg based on plasma, whole blood and brain cholinesterase inhibition.
Incidental Oral Intermediate-Term (1 - 6 Months) Residential Only[2]	NOAEL = 0.1 mg/kg MOE= 1000	1 X	Acute Neurotoxicity Screen (2000, MRID # 45314201) LOAEL = 1 mg/kg based on plasma, whole blood and brain cholinesterase inhibition.
Non-Dietary Risk Assessments			
Dermal Short-Term (1 - 30 days)	Dermal NOAEL= 10 mg/kg		**Special single dose time to peak effect dermal application study (2000, MRID # 45311901).** LOAEL = 20 mg/kg based on whole blood cholinesterase inhibition.
Residential[2]	MOE= 1000		
Occupational	MOE = 100	1 X	
Dermal Intermediate-Term (1 - 6 Months)	Dermal NOAEL= 10 mg/kg		**Special single dose time to peak effect dermal application study (2000, MRID # 45311901).** LOAEL = 20 mg/kg based on whole blood cholinesterase inhibition.
Residential[2]	MOE=1000		
Occupational	MOE = 100	1 X	
Dermal Long-Term (> 6 Months)	Dermal NOAEL= 10 mg/kg		**Special single dose time to peak effect dermal application study (2000, MRID # 45311901).** LOAEL = 20 mg/kg based on whole blood cholinesterase inhibition.
Residential[2]	MOE=1000		
Occupational	MOE = 100	1 X	

－エンドポイント選択の根拠と考察

カルバメート系阻害剤としての塩酸ホルメタネートは、コリンエステラーゼの進行性阻害に関してやや急勾配の用量-反応関係を示す。急性神経毒性試験で認められたコリンエステラーゼ阻害から、持続期間に関係なく利用可能な試験の最低 NOAEL（0.1 mg/kg）および LOAEL（1 mg/kg）が確認され、これを急性および慢性曝露および経口や吸入による短期、中期、長期曝露によるリスク評価のための RfD として選択した（亜慢性吸入毒性試験は入手されていない）。NOAEL と LOAEL の最小値を組み合わせることで、より高用量およびより長期間の曝露で発生する毒性から保護されるため、この選択は正当であると考えられる。急性神経毒性試験において LOAEL でコリンエステラーゼを阻害する塩酸ホルメタネートの場合、長期連日曝露は、毎回一過性にコリンエステラーゼが阻害され、毒性が生じる可能性がある反復連日曝露とみなされる。カルバメート系コリンエステラーゼ阻害剤と酵素の間の可逆的相互作用に関連して短期的にコリンエステラーゼに対する影響が生じることから、本化学物質は特別な事例を代表すると考えられる。強制経口投与または混餌投与に関係なく、亜慢性毒性または慢性毒性に関する NOAEL に比べて急性毒性に関する NOAEL が低い場合、合理的な根拠がない限り、HIARC は全ての経口曝露に関して同じエンドポイントを使用する。塩酸ホルメタネートの場合、カルバメート系阻害剤の作用が迅速かつ可逆的であるという性質を示すため、慢性 RfD の基礎に急性神経毒性に関する NOAEL を用いても妥当であると HIARC は考えている。

107　エンドタール
USA
(P-US-107) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Endothall: HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). PC Code:PC038901, PC038904, and PC038905, Case #: 2245, DP Barcode: D315244. (2005)

ハザードプロファイル

エンドタールに関する本毒性データベースは、非齧歯動物（ウサギ）を用いた発生毒性/催奇形性試験および28日間吸入毒性試験を除いて、完全である。手元にある試験全てに関して調査を行い、その評価を更新した。

エンドタールは腐食性化学物質であり、組織に対する直接的変性作用の結果として毒性を示す。経皮的に、エンドタールは角質層を破壊した後、その下にある生育可能な表皮を破壊する。経口的には、エンドタールは消化管を攻撃する。イヌは特にエンドタールの毒性に対する感受性が高い。経口的に、エンドタールは比較的低用量でイヌの消化管を攻撃し、致死用量で肝臓や腎臓を攻撃する。ウサギはエンドタールの点眼に対して予想外の感受性を示す。眼刺激性試験において、工業用エンドタールは予想通り眼に対して非常に高い刺激性を示したが、検討したウサギ6匹中4匹で致死作用も認められた。

エンドタールは経皮、経口および点眼投与経路により非常に高い刺激性を示し（カテゴリーI)、皮膚感作性物質である。経皮投与および吸入により、軽度毒性を示す（カテゴリーIII)。

エンドタールに神経毒性作用はなく、ラット発生毒性試験または二世代生殖毒性試験において発生毒性を誘発することはない。マウスまたはラットにおいて発がん性を示す証拠がないことに基づいて、エンドタールは「ヒトに対しておそらく発がん性なし」と分類される。エンドタールに変異原性作用はない。

代謝試験において、エンドタールは糞および尿中に未変化体として排泄された。経皮吸収試験において、皮膚の防御機能を直接的に破壊する化学物質に典型的な用量に比例した吸収パターンが認められた。すなわち、用量が増加するにつれて吸収率が上昇する。

ハザードおよび用量-反応特性評価

Table 4.1b Subchronic, Chronic and Other Toxicity Profile

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.3100 90-Day oral toxicity rodents (rat)	43480810(1994) Acceptable/guideline 0, 150, 600, 1800 ppm M:0, 10, 39, 118 mg/kg/d F: 0, 12, 51, 153 mg/kg/d	NOAEL = 39 mg/kg/day LOAEL = 118 mg/kg/day based on treatment related deficits in body weight.
870.3150 13 week oral toxicity in nonrodents (dog)	43480802 (1994) Acceptable/guideline 0, 100, 400, 1000 ppm M: 0, 3.2, 11.7, 27.5 mg/kg/d F: 0, 3.2, 13.0, 28.9 mg/kg/day	NOAEL = 11.7 mg/kg/day LOAEL = 27.5 mg/kg/day based on decreases in body weight gain.
870.3200 21-Day dermal toxicity (rat) range-finding	42814101 (1992) Acceptable/nonguide-line 0, 80, 200, 500 mg/kg/d	NOAEL = not determined LOAEL = 80 mg/kg/day based systemic toxicity (death) LOAEL = 80 mg/kg/day based on dermal irritation
870.3250 21-Day dermal toxicity (rat)	43465201(1994) Acceptable/guideline 0, 30, 100, 300 mg/kg/d	NOAEL = not determined LOAEL = 30 mg/kg/d based on decreased body weight gains. LOAEL = 30 mg/kg/d based on dermal irritation
870.3700a Prenatal developmental in rodents (rat)	42776301 (1993) Acceptable/guideline 0, 6.25, 12.5, 25.0 mg/kg/d	**Maternal** NOAEL = 12.5 mg/kg/day LOAEL = 25 mg/kg/day based on decreased body weight gain. **Developmental** NOAEL =≥ 25 mg/kg/day LOAEL = not determined HDT.

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.3800 Reproduction and fertility effects	43152101 (1993) 43629301 (1995) Acceptable/guideline 0, 30, 150, 900 ppm M: 0, 2, 10.2, 64 mg/kg/d F:0, 1.8, 9.4, 60 mg/kg/d premating 0, 3.1, 17.3, 104.7 mg/kg/d lactation	**Parental/Systemic** NOAEL = not established LOAEL = 2 mg/kg/day based on proliferative lesions gastric epithelium both sexes. **Reproductive** NOAEL = 9.4 mg/kg/day LOAEL = 60.0 mg/kg/day based on decreased pup body weights **Reproductive Offspring** NOAEL = 9.4 mg/kg/day LOAEL = 60.0 mg/kg/day based on decreased pup body weights.
870.4100b Chronic toxicity dogs	40745202 (1987) supplementary/guideline 0, 150, 450,350 ppm. high dose lowered to 1000 ppm at the 7th M: 0, 5.7, 17 or 40 mg/kg/d F: 0, 6.5, 18, 33 mg/kg/d 52 weeks.	NOAEL = not determined LOAEL (LDT) = 6.5 mg/kg/d based on gastric epithelial hyperplasia.
870.4200b Carcinogenicity mice	40685301 (1988) supplementary/guideline 0, 50, 100, 300 ppm 0, 7.5, 15, 45 mg/kg/d 21 months	NOAEL =15 mg/kg/day LOAEL = 45 mg/kg/day based on decreased body weight gain and microscopic findings in male kidney. **no evidence of carcinogenicity**
870.4200b Carcinogenicity mice	43608301(1995) acceptable/guideline 0, 750, 1500 ppm M: 01, 124, 258 mg/kg/d F: 0, 152, 319 mg/kg/d 79 weeks	NOAEL = not determined LOAEL = 124 mg/kg/day based on decreased body weight gain in males. **no evidence of carcinogenicity**

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.4300 chronic/onco rat	41040301(1989) acceptable 0, 300, 900, 1800ppm M: 0, 12, 37, 80 mg/kg/d F: 0, 16, 49, 110 mg/kg/d	NOAEL = 8 mg/kg/day LOAEL = 16 mg/kg/day based on decreased body weight and body weight gain. **no evidence of carcinogenicity**
Gene Mutation Guideline # OPPTS 870.5300 [§84-2]; OECD 476. study type ***In vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Assay**	43437801 (1993) classification Acceptable equivalent = 11.6%) Dosed in (DMSO) at concentrations of 0.0116, 0.0580, 0.116, 0.580, 1.16, 2.32, 2.9, 3.48, 4.06, and 4.64 µg/mL (all concentrations expressed as active ingredient) without metabolic activation or at 0.116, 0.58, 1.16, 5.8, 11.6, 17.4, 20.3, 21.8, 23.2 and 26.1 µg/mL with metabolic activation (Initial Trial). For the confirmatory trial, levels of 0.0116, 0.0580, 0.116, 0.580, 1.16, 2.32, 2.90, 3.48, 4.06, 4.64, 5.22 and 5.80 µg/mL -S9 or 0.116, 0.580, 1.16, 5.80, 11.6, 17.4, 23.2, 26.1 and 29 µg/mL +S9 were processed.	Negative

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
Gene Mutation Guideline # Bacterial Gene Mutation Assay (*Salmonella typhimurium*)/OPPTS 870.5100/[§84-2] OECD 471	43154801 (1993). Unacceptable in dimethyl sulfoxide (DMSO) (equivalent to 1.93, 5.80, 19.3, 58.0, 116 or 193 µg/plate active ingredient) with or without S9 activation.	Negative
Cytogenetics *In vivo* Mammalian Cytogenetics - Micronucleus Assay in Mice/OPPTS 870.5395/[§84-2]	43157401 (1994) Acceptable mice were administered 0.464, 0.928 and 1.86 mg/kg Endothall Technical amine salt (1.5:1 amine :salt ratio; Batch No. B46-44-1; endothall amine 30.3%;endothall acid equivalent = 11.6%) via intraperitoneal injection (IP) in deionized water;	Negative
Cytogenetics *In vivo* Mammalian Cytogenetics - Micronucleus Assay in Mice/OPPTS 870.5395/[§84-2]	41700301 (1989) Acceptable mice were administered 2,10 or 50 mg/kg Endothall	Negative

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.7485 Metabolism and pharmacokinetics	44263501 (1997) acceptable administered to 10 Sprague Dawley rats (5/sex/dose) in distilled water by gavage at a dose 9 mg/kg. Animals were sacrificed after 24 hours.	Following a single oral administration of [^{14}C]-Endothall to male and female rats (approximately 9 mg/kg), the majority of the radioactivity (70.8% males, 71.2% females) was excreted within the 0-24 hour time period, with most of the radioactivity being present in the feces (47.6% males, 47.5% females) At 24 hours after dosing, less than 0.21% of the dose was found in the stomach (+ contents), small intestine (+ contents) and panceas and very little detected in the blood (below 15 ng eq/g). Higher levels of radioactivity were found in the caecum (3.0% males, 6. 1 % females) and the large intestine (3.2% males, 8.2% females). Analysis of extracts of the urine, feces, caecum and large intestine of both male and female rats gave a single radioactive component corresponding to unchanged Endothall which accounted for >86, >96, >74 and >69% of total recovery from the respective extracts.
870.7600 Dermal penetration	42169503 (1990) acceptable Dose levels were 0.0125 mg/cm^2 (0.3 mg/rat), 0.0625 mg/cm^2 (1.5 mg/rat) and 0.125 mg/cm^2 (3.0 mg/rat) respectively. Five (5) animals per time period (0..5, 1, 2, 4, 10 or 24 hours) in each dose	Approximately 55 to 82% of the applied dermal dose was washed from the application site. The rest of the [^{14}C]-Endothall equivalents was contained in the application site skin. Urinary excretion of [^{14}C]-Endothall equivalents increased in a dose related manner at 10 and 24 hours to a maximum of 2.3% of the applied dose at the 0.125 mg/cm^2 (3.0 mg/rat)dose level. Fecal excretion amounted to <0.1% at all dose levels. At the 0.0125 mg/cm^2 (0.3 mg/rat), 0.0625 mg/cm^2 (1.5 mg/rat) and 0.125 mg/cm^2 (3.0 mg/rat) dose levels, systemic bioavailability (absorption) of 3.9%, 2.2% and 7.3%, respectively, were noted at 24 hours. A time related increase in systemic bioavailability occurred only at the 1.5% dose level. The dose related pattern of absorption was typical of a chemical which directly damages the skin. The percent of dose absorbed increased with increasing dose. The total percent recovery of [^{14}C]-Endothall equivalents was 97.7 to 101.1% of the administered dose throughout the 24 hour period.

Table 4.4. Summary of Toxicological Doses and Endpoints for Chemical for Use in Human Risk Assessments

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (General population including infants and children) (Females 13-50 years of age			An appropriate endpoint attributable to a single dose was not available from any study, including the prenatal developmental toxicity study in rats. An acute RfD was not established.
Chronic Dietary (All populations)	LOAEL= 2 mg/kg/day UF = 3000] Chronic RfD = 0.0007 mg/kg/day (MRID 43152101)	FQPA SF = 1 **cPAD** = chronic RfD / FQPA SF = 0.007 mg/kg/day	Rat 2-generation reproduction study LOAEL 2 mg/kg/day based on proliferative lesions of the gastric epithelium (both sexes)
Short-Term Incidental Oral (1-30 days)	Offspring NOAEL = 9.4 mg/kg/day (MRID 43152101)	**Residential** LOC for MOE = 100 **Occupational** = NA	Rat 2-generation reproduction study LOAEL 60 mg/kg/day based on decreased pup body weight (both sexes) on Day 0 $F_1$and F_2 generations

119　オキシデメトンメチル
USA
(P-US-119(2)) EPA HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT Oxydemeton-methyl, Office of Pesticide Programs Health Effects Division (7509C) (1999)

1　ハザードプロファイル

オキシデメトンメチルは有機リン系殺虫剤である。評価を行った全ての毒性試験において、無毒性量（NOAEL）または最小毒性量（LOAEL）はChE阻害により確立されたものであった。ラットを用いた急性毒性試験において、オキシデメトンメチルは経口および経皮曝露経路（毒性カテゴリーI、工業用材料）および吸入曝露経路（毒性カテゴリーII：最終使用製品）を介して高い毒性を示した。ウサギを用いた試験において、オキシデメトンメチルは極軽度の一次眼・皮膚刺激性を示した。ラットおよびイヌを用いた慢性毒性試験、ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験、ラットを用いた生殖毒性試験、ラットを用いた急性および亜慢性神経毒性試験に関して、全ての試験でLOAELで脳ChE活性の阻害が認められた。

ChE阻害に加えて、ラットを用いた生殖毒性試験の結果から、原因不明の雄性および雌性受胎能低下が認められることが明らかになった。これらの試験において、卵巣および精巣の絶対重量が低下し、雄の病理組織検査で精巣上体空胞形成の発生率も高くなった。このような知見が得られたことと、一部の変異原性試験で陽性結果が得られたことから、生殖機能、特に雄の生殖機能に対するオキシデメトンメチルの有害な作用について評価、解明するための非ガイドライン試験が実施された。これらの特殊試験には、ラットの精巣上体空胞形成の可逆性に関する評価、処置雄性動物と未処置雌性動物を用いた生殖毒性試験、精子数、形態、運動性の測定が含まれる。

オキシデメトンメチルが生殖毒性作用を誘発することが明らかになったが、発生毒性物質ではない。ラットまたはウサギを用いた出生前および出生後試験において、後世代動物の感受性上昇は示唆されていない。ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、母動物毒性を誘発する用量のオキシデメトンメチルが発生毒性作用を誘発することはなか

った。マウスまたはラットで化合物誘発性発がん性反応が認められなかったことから、オキシデメトンメチルは「グループ E」に分類されている（すなわち、本化学物質は意味のある曝露経路を介して「ヒトに対しておそらく発がん性なし」として特徴づけられる)。ラット代謝試験において、尿中排泄が主要排泄経路であることが明らかになった。合計で 2 種類の主要尿中代謝物と 5 種類の副次的尿中代謝物が同定された。副次的代謝物のうち脱メチル ODM と脱メチル ODM スルホンの 2 種類が生物学的活性を示すと考えられ、相反するデータが存在しないことから、毒性学的に問題であると判断された。この疑問を解明するため、脱メチル化代謝物の in vitro 脳 ChE 阻害能について検討した。この試験において、広い濃度範囲の脱メチル ODM または脱メチル ODM スルホンのいずれによっても、脳 ChE が阻害されることはなかったのに対して、オキシデメトンメチルおよびクロルピリホスのオキソン体（陽性対照物質）は非常に低い濃度で ChE 阻害を誘発した。

2　急性毒性

オキシデメトンメチル、工業用材料および最終製品 Metasystox-R™ [安定剤中に活性成分 50%] の急性毒性値および分類について表 1 に要約して示す。この表から明らかなように、工業用オキシデメトンメチルの経口および経皮曝露経路を介した毒性は非常に高かった（毒性カテゴリーI)。ウサギを用いた一次眼刺激性試験において、工業用オキシデメトンメチルの刺激性は低いことが明らかになったが (毒性カテゴリーIII)、最終製品は高い刺激性を示すことが明らかになった（毒性カテゴリーI)。この急性作用の違いは安定剤の存在によるものではないかと考えられる。

3　FQPA 評価

FQPA SFC は、以下の理由から、安全係数は不要であると結論した。

- ラットおよびウサギを用いた出生前発生毒性試験において、母動物より低い用量で子宮内曝露を受けた胎児に発生毒性作用が誘発されることはなく、母動物の毒性用量以下の用量で作用強度が上昇することを示す証拠は認められなかった。
- ラットを用いた出生前/出生後二世代生殖毒性試験において、親動物と比較して児動物で

感受性が上昇することを示す証拠は認められなかった(すなわち、母動物の毒性用量以上で後世代動物に影響が認められた)。

- 当局に提出された出生前/出生後試験において、胎児神経系発生の異常を示す証拠は認められなかった。
- 食事(食物)曝露について十分な評価を行い、スクリーニングレベルでの飲料水曝露評価を行うのに十分な実際のデータ、代用データおよびモデル化出力が利用可能である。

4 エンドポイント選択

1999 年 2 月 16 日、HED のハザード特定評価審査委員会（HIARC）はオキシデメトンメチルの毒性学的データベースについて評価し、動物毒性試験のみに基づいて、リスク評価のための用量および毒性学的エンドポイントを選択した。また、HIARC はヒト志願者を対象としたオキシデメトンメチルのコリンエステラーゼ阻害について評価し（Doull et al, 1972 ; MRID 00039839)、この試験のみではエンドポイント選択またはリスク評価に不十分であると結論した。個々の志願者の投与において、定常状態におけるコリンエステラーゼ阻害を立証するのに十分な投与期間とはなっていなかった。HIARC は実験動物とヒトの毒性データの比較評価を行った後、血漿、赤血球および脳 ChE 阻害に基づいて 1 年間のイヌ試験で特定した NOAEL を使用し、種間変動および種内外挿の両方の不確実性係数を適用すると結論した。

種々の曝露シナリオで選択した用量および毒性学的エンドポイントについて表 2 に要約して示す。各曝露シナリオについて、リスク評価を目的として毒性学的エンドポイントを選択した。選択した毒性学的エンドポイントは有機リン系化合物によって誘発される毒性（すなわち、ChE 阻害とこれによって生じる臨床中毒徴候）と一致しており、選択した試験は曝露経路および曝露期間に関して適切である。急性参照用量（RfD）はラットにオキシデメトンメチルを単回強制経口投与した急性神経毒性試験に基づいている。従って、観察された影響は単回経口投与によるものであった。慢性 RfD はイヌにオキシデメトンメチルを毎日経口投与した 1 年間の慢性毒性試験に基づいている。7 日間および 14 日間の特殊 ChE 経皮毒性（経路特異的）試験は、特に短期および中期経皮曝露シナリオについて検討したものである。より長期間の経口投与（90 日間）でも脳 ChE 阻害作用が認められたこ

とから、中期経皮曝露リスク評価に用いた 14 日間の NOAEL は数ヵ月間に及ぶ曝露期間を代表するものであると考えられる。50%経皮吸収係数および NOAEL 欠如に関する 3 倍の追加不確実性係数に関して調整した場合、より長期間の投与によって得られる LOAEL は 14 日間の経皮試験で確立された NOAEL と同等である。

120　オキシフルオルフェン
USA
(P-US-120(3)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Oxyfluorfen: Revised Human Health Risk Assessment. HED Chapter for the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document. Reregistration Case No.2490. Chemical No.111601. DP Barcode D281831 (2002)

オキシフルオルフェンの急性毒性は低く、急性経口、経皮および吸入毒性に関して毒性カテゴリーIV に分類される。本物質は軽度眼・皮膚刺激物質であり、皮膚感作物質ではない。

ラット、マウスおよびイヌを用いた亜慢性試験および慢性試験における毒性は両性別で類似していた。オキシフルオルフェンはヘム合成を阻害するが、その結果としての貧血は一般的に軽度である。現行登録の基礎となっている純度 98%物質を用いた 1997 年のラット亜慢性毒性試験において、ヘマトクリットが低下し、赤血球が小球化しているが、赤血球数は正常な小赤血球性貧血が報告された。言い換えると、この試験では赤血球数は正常であったが、おそらくプロトポルフィリノーゲン酸化酵素の阻害によるものであると考えられるが、赤血球の大きさが小さくなったため、赤血球量が低下していた。その他の試験における貧血は一般的に軽度であり、ラット、マウスおよびイヌ試験で様々な血液学的異常が報告されている。

現行登録の純度 98%物質を用いた 1997 年のラット亜慢性毒性試験において、軽度肝毒性が報告された。肝臓重量増加に伴って肝酵素活性が極わずかに上昇するとともに、極軽度の顕微鏡的変化が認められた。同様の影響はラット、マウス、イヌを用いた他の亜慢性毒性試験および慢性毒性試験でも発生した。概して肝臓に組織病理学的病変が認められることはあまりなかったが、マウスおよびイヌ試験では、肝細胞壊死が発生した。

ラットを用いた二世代生殖毒性試験で最も重度な腎毒性が認められ、骨盤ミネラリゼーションが発現した。その他のラット亜慢性および慢性毒性試験では、臓器重量が増加したり、ときに病理組織学的所見が認められるなど、他の腎毒性徴候が発現した。マウス亜慢性毒

性試験やラットおよびウサギを用いた生殖毒性試験や発生毒性試験において、処置に関連した死亡が発生した。その他の毒性学的変化には、イヌ慢性毒性試験における過剰涙液分泌や1997年のラット亜慢性毒性試験における尿量や摂水量増加などが含まれる。

現行登録の純度98%物質を用いた発生毒性試験において、ラットでは発生毒性が認められなかったが、ウサギでは晩期吸収が発生した（主として1同腹児)。古い純度71%の工業用材料をラット発生毒性試験では、初期吸収の上昇、胎児体重の低下、胎児内臓・骨格変異および奇形発生率の上昇が認められた。古い工業用材料から製造した製剤を用いたウサギ発生毒性試験では、初期吸収の上昇および同腹児数の低下が認められた。純度71%の工業用材料を用いた生殖毒性試験において、同腹児当りの生児数低下や児動物体重の減少が報告された。

遺伝子突然変異、染色体異常およびDNA損傷の評価を含む12の遺伝毒性試験において、新しい工業用材料（活性成分96～99%）について検討した。全ての分析系で陰性の結果が得られたが、例外として、エームス試験において、不溶性の高濃度のみで陽性結果が得られた。96%工業用材料を用いたその後のエームス試験では、陰性結果が得られた。72%工業用材料の場合、エームス試験およびマウスリンパ腫試験の両方が陽性となった。72%物質の極性画分でもエームス試験で陽性結果が得られた。

マウス発がん性試験における肝細胞腺腫/癌腫に基づいて、オキシフルオルフェンはカテゴリーC、「ヒトに対して発がん性を示す可能性がある」に分類されている。発がん性ピアレビュー委員会はヒトリスク評価に関して、$Q_1^* = 7.32 \times 10^{-2}$（mg/kg/日）相当の線形低用量外挿法を推奨した。

審査対象となった発生毒性および生殖毒性試験から判断して、出生前または出生後のオキシフルオルフェン曝露によって動物の感受性が上昇するとは考えられない。神経毒性試験は実施されなかったが、提出された試験または公表されている文献において、神経毒性は示唆されなかった。発生神経毒性試験は要求されなかった。FQPA安全係数委員会は、オキシフルオルフェンの場合、乳児および小児保護のための10倍という安全係数を1倍に低下させるべきであると決定した。

HED のハザード特定評価審査委員会 (HIARC) はヒト健康リスク評価のためのエンドポイントを選択した。単回投与によって誘発される根拠を反映する有害作用が特定されなかったことから、急性食事摂取リスクまたは短期偶発的経口リスクに関して適切なエンドポイントは特定されなかった。従って、急性食事摂取リスクまたは短期偶発的リスクの評価は行わなかった。許容される経皮および吸入毒性試験がなかったため、これらの曝露経路に関して経口エンドポイントを選択した。概して、オキシフルオルフェンに関する毒性試験の質から、リスク評価のために選択した毒性エンドポイントおよび用量に合理的な信用性が得られた。リスク評価目的の全用量について、種間外挿に関する不確実性係数 10 倍と種内変動に関する不確実性係数 10 倍とともに評価した。この用量が LOAEL から導き出したものであったことから、中期曝露に追加不確実性係数 3 倍を適用した。具体的用量およびエンドポイントについて以下に要約して示す。

- 慢性食事摂取リスクーマウスおよびイヌで肝臓毒性が発生したことに基づいて、NOAEL は 3.0 mg/kg/日とされた。LOAEL はマウス発がん性試験における 33 mg/kg/日、イヌ慢性毒性試験における 18.5 mg/kg/日であった。
- 発がん性リスクーマウス発がん性試験の雄における肝細胞腺腫/癌腫に基づいて Q_1*は 7.32×10^{-2}（mg/kg/日）とされた。オキシフルオルフェンはカテゴリーC、「ヒトに対して発がん性を示す可能性がある」に分類される。
- 短期経皮および吸入リスクーウサギ発生毒性試験において、母動物 LOAEL である 90 mg/kg/日で流産および臨床徴候（軟便、構造菲薄化）が認められたことに基づいて、NOAEL は 30 mg/kg/日とされた。
- 中期偶発的経口、経皮および吸入リスクーマウス 90 日試験において肝毒性や貧血が認められたことに基づいて、LOAEL は 32 mg/kg/日とされた。注：経皮および吸入曝露に関して経口エンドポイントを用いた。
- 長期経皮および吸入リスクーイヌおよびマウスで肝毒性が認められたことに基づいて、NOAEL は 3 mg/kg/日とされた。LOAEL はマウス発がん性試験で 33 mg/kg/日、イヌ慢性毒性試験で 18.5 mg/kg/日であった。
- 経皮曝露評価では経口曝露の 18%という吸収係数を用いることとする。吸入曝露評価では経口曝露の 100%という吸収係数を用いることとする。

127　オリザリン
USA
(P-US-127(1)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Oryzalin HED Risk Assessment for Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED) PC Code No: 104201 TRED: DP Barcode: D300962 (2004)

1　ハザードプロファイル

オリザリンに関する毒性データベースはリスク評価に使用する用量およびエンドポイントの選択に関して十分適切である。経口、経皮および吸入曝露経路によるオリザリンの急性毒性は低いが、眼・皮膚刺激物質であり、強力な皮膚感作物質である。ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、母動物毒性存在下で発生毒性作用が立証されている。ウサギにおける発生毒性作用には、体重増加抑制および摂餌量低下存在下での生存胎児数減少、吸収数増加および着床後損失増加が含まれる。ラットにおいて、体重増加抑制および摂餌量低下存在下、胎児体重減少および骨化遅延が発生した。ラットを用いた一世代および三世代生殖毒性試験の両方において、21 日目の体重が減少し、児動物毒性が認められた。親動物毒性は一世代試験における検討した全用量での腎臓重量増加や腎臓病理組織異常および三世代試験における体重および摂餌量低下などである。ラットを用いた 90 日間混餌投与試験における主要所見は、腎臓重量増加と病理組織異常であった。イヌを用いた 1 年間強制経口投与試験において、甲状腺（T4 低下）が標的器官であった。ラットを用いた 2 年間混餌投与試験において、甲状腺重量増加、甲状腺病理組織異常および甲状腺腫瘍に加えて、皮膚腫瘍や乳腺腫瘍（雌）が確認された。マウスを用いた亜慢性および慢性毒性試験では、体重増加抑制のみが一貫して認められた。毒性標的臓器は甲状腺、腎臓および肝臓である。腹腔内投与による姉妹染色分体交換試験において、オリザリンは変異原性を示したが、経口投与では変異原性はなく、また、DNA 修復試験でも陽性であったが、エームス試験や不定期 DNA 合成試験では陰性であった。HED のハザード特定評価審査委員会（HIARC）はデータベースで利用可能な許容される試験の評価を行い、急性および慢性 RfD を確立するとともに、短期・中期偶発的経口曝露および短期・中期・長期経皮およ

び吸入曝露シナリオの用量およびエンドポイントを選択した。

毒性学的データを表 3 に要約して示す。

Table 3: Oryzalin: Toxicity Profile - Toxicological Studies		
Guideline No./ Study Type	**MRID No. (year)/ Classification /Doses**	**Results**
870.3100 90-Day oral toxicity rodents	44574103 (1996) Acceptable/guideline 0, 5, 50, 300 mg/kg/d M: 0, 4.56, 45.88, 276.34 mg/kg/d F: 0, 4.65, 46.79, 283.09 mg/kg/d	NOAEL = 5 mg/kg/day [M/F] LOAEL = 50 mg/kg/day based on increased kidney weights and increased incidence of hyaline droplet formation in renal tubular epithelial cells.
870.3200 21/28-Day dermal toxicity	00150106 (1985) Acceptable/Nonguideline 0, 1000 mg/kg/d	NOAEL < 1,000 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on decreased bilirubin levels in both sexes and increased thyroid weight in males.
870.3700a Prenatal developmental in rodents	41163801, 41640201 (1989) Acceptable/Guideline 0, 50, 225, 1,000 mg/kg/d	Maternal NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 225 mg/kg/day based on decreased body weight gain and food consumption. Developmental NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 225 mg/kg/day based on increase in preimplantation loss, decreased fetal weight, and incomplete ossification.
870.3700b Prenatal developmental in nonrodents	00026785, 00052557, 00073552 (1979) Acceptable/Guideline 0, 25, 55, 125 mg/kg/d	Maternal NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 55 mg/kg/day based on decreased body weight gain and food consumption. Developmental NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 55 mg/kg/day based on decrease in live fetuses, increase in resorptions, and increase in postimplantation loss.
870.3700b Prenatal developmental in nonrodents	00098461 (1982) Unacceptable/Not upgradable 0, 10, 25, 55 125 mg/kg/d Pregnancy rates were less than marginally acceptable	Maternal NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 55 mg/kg/day based on decreased food consumption. Developmental NOAEL = 125 mg/kg/day LOAEL > 125 mg/kg/day [HDT].
870.3800 Reproduction and fertility effects - one generation	42401501 (1992) Acceptable/Nonguideline 0, 250, 750, 2,250 ppm M: 0, 19.4, 58.7, 178.8 mg/kg/d F: 0, 22.3, 68.2, 205.5 mg/kg/d	Parental/Systemic NOAEL <19.4/22.3 mg/kg/day LOAEL > 19.4/22.3 mg/kg/day based on increased kidney weight in males and increased incidence of bilateral cortical tubular hyaline droplets in the kidney in both sexes. Reproductive NOAEL = 178.8/205.5 mg/kg/day LOAEL > 178.8/205.5 mg/kg/day [HDT]. Offspring NOAEL = 58.7/68.2 mg/kg/day LOAEL = 178.8/205.5 mg/kg/day based on decreased pup body weight on Day 21.

Table 3: Oryzalin: Toxicity Profile - Toxicological Studies		
Guideline No./ Study Type	**MRID No. (year)/ Classification /Doses**	**Results**
870.3800 Reproduction and fertility effects - **three generation**	00038564, 00042908 (1980) Acceptable/Guideline 0, 250, 750, 2,250 ppm M: 0, 13, 40, 125 mg/kg/d F: 0, 16, 48, 149 mg/kg/d	**Parental/Systemic** NOAEL = 40/48 mg/kg/day LOAEL = 125/149 mg/kg/day based on decreased body weight, body weight gain, food consumption. **Reproductive** NOAEL = 125/149 mg/kg/day LOAEL > 125/149 mg/kg/day [HDT]. **Offspring** NOAEL = 40/48 mg/kg/day LOAEL = 125/149 mg/kg/day based on decreased pup body weight on Day 21.
870.4100b Chronic toxicity dogs	40024801 (1986) Acceptable/Guideline 0, 1.5, 5, 15/250/500, 50 mg/kg/d	NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 15/250/500 mg/kg/day based on slight decrease in thyroid function in both sexes (decreased T_4 levels).
870.4200 Chronic Toxicity/Carcinogenicity rats	00026779, 00044332, 00070569 (1980) Acceptable/Guideline 0, 300, 900, 2700 ppm M: 0, 12.16, 36.86, 112.46 mg/kg/d F: 0, 13.82, 42.89, 135.86 mg/kg/d	NOAEL = 13.82 mg/kg/day (F) and 36.86 mg/kg/day (M) LOAEL = 42.89 mg/kg/day (F) and 112.46 mg/kg/day (M) mg/kg/day based on decreased body weight gain, decreased hematology parameters, and increased microscopic findings in the thyroid in females and decreased survival, decreased weight gain, decreased hematology parameters, increased thyroid weight, increased incidence of skin lesions, and microscopic findings in the thyroid in males. **Follicular cell thyroid tumors in both sexes, skin tumors in both sexes, and mammary gland tumors in females**
870.4300 Carcinogenicity mice	00244746, 00244747, 00244748 (1981) Acceptable/Guideline 0, 500, 1350, 3650 ppm 0, 71, 193, 521 mg/kg/d	NOAEL = 193 mg/kg/day LOAEL = 521 mg/kg/day based on decreased body weight gain. **(no) evidence of carcinogenicity**
Gene Mutation 870.5100, Ames Assay	00130427 (1983) Acceptable/Guideline 25-300 ug/plate	Oryzalin was negative against several strains of *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* (WP2uvrA-) both in the presence and absence of metabolic activation.
Cytogenetics 870.5915, Sister Chromatid Exchange	00087801 (1981) Acceptable/Guideline 200, 300, 400, or 500 mg/kg	Oryzalin was tested in Chinese hamster bone marrow cells to evaluate sister chromatid exchange intraperitoneal or oral doses. Cytotoxicity was produced at 400 and 500 mg/kg oryzalin. Oryzalin produced SCE in the bone marrow when administered intraperitoneally, but not orally.
Other Effects 870.5550, Unscheduled DNA Synthesis	00086801 (1981) Acceptable/Guideline >500 nmoles/mL	Oryzalin was negative in an unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes up to cytotoxic levels (>500 nmoles/mL).
Other Effects 870.5500, DNA Repair Test	44574101 Acceptable/Guideline 42.5, 85, 125, or 250 ug/disc	Oryzalin was positive in a DNA repair test at 125 and 250 ug/disc without S-9 and 42.5 and 85 ug/disc with S-9 in the recombinant-proficient H17 (*rec+*) and recombination-deficient M45 (*rec-*) strains of *Bacillus subtilis*.

Table 3: Oryzalin: Toxicity Profile - Toxicological Studies		
Guideline No./ Study Type	**MRID No. (year)/ Classification /Doses**	**Results**
870.7485 Metabolism and pharmacokinetics	44574104 (1997) Acceptable/Guideline 5, 50 mg/kg C14-Oryzalin	Rapid absorption, comparable metabolism between sexes, small amounts in liver, kidney, spleen
870.7600 Dermal penetration in Monkey	43207001 (1986) Acceptable/Nonguideline 0, 2.0 mg/kg C14-Oryzalin	2.3% dermal penetration
Special studies	none	none

2　特別な FQPA 安全係数

オリザリン曝露による出生前および出生後毒性に関する懸念はないと HIARC は結論した。

出生前および出生後毒性に関する懸念は低く、残存不確実性はないことから、特別な FQPA 安全係数は 1 倍に縮小した。

3　用量-反応評価

種々の曝露シナリオに関して選択した用量および毒性学的エンドポイントについて表 4 に要約して示す。

急性参照用量

HIARC は、生存胎児数減少、吸収数増加および着床後損失増加に基づいて、ウサギ発生毒性試験から急性 RfD（女性 13～50 歳）0.25 mg/kg を選択した。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 倍を適用した。一般的母集団の適切なエンドポイントは得られなかった。急性 RfD は、

雌の急性 RfD（13～50 歳）=25mg/kg(NOAEL)/100(VF)=0.25mg/kg

慢性参照用量

HIARC は、体重増加抑制、血液学的パラメータ低下および甲状腺の顕微鏡所見増加に基づいて、慢性毒性/発がん性組合せ試験から慢性 RfD 0.14 mg/kg を選択した。同じ理由で、