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

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

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

1　ハザード特性評価

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2 FQPA 評価

3.2.1 （データ欠失に対応した）伝統的追加不確実性係数

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

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

2　特別な FQPA 安全係数

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

3　用量-反応評価

急性参照用量

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

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

慢性参照用量

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

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

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

カルボフランはアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する殺虫剤であり、動物における毒性症状はその作用機序に典型的なものである。哺乳動物における急性経口 LD_{50} 値は2.0～14.1 mg/kg の範囲である。急性曝露後の致死作用はアセチルコリンエステラーゼ阻害の結果である。この他に免疫系や血液に対する急性作用が報告されている。しかしながら、これらの作用は致命的なものではなく、本化合物の曝露を中止することにより、容易に可逆的なものであると考えられる。

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

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

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

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

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

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

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

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

農薬プログラム部（OPP）は未加工農業商品中または商品上のカルボフランに関する許容量を確立している。これらの許容量は0.005 mg/kg/日という1日許容摂取量（ADI）に基づいている。世界保健機構はカルボフランのADIを0.01 mg/kg/日と算出している。作業環境における吸入曝露の時間加重（8 hour/日）閾値は0.1 mg/m^{3}である。

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

毒性学的プロファイル

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

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

児動物の極軽度の体重減少が認められた。

毒性学的エンドポイント

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

乳児および小児のための安全係数

出生前および出生後感受性

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

結論

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

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

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

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

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

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

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

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

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

毒性学的プロファイル

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

毒性学的エンドポイント

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

乳児および小児のための安全係数

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

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

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC AND OTHER TOXICITY

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

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR CLOQUINTOCET-MEXYL 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
Acute Dietary females 13–50 years of age.	NOAEL = 100 mg/kg/day. UF =100 ..... Acute RfD = 1.0 mg/kg/day	FQPA SF = 1x aPAD = acute RfD/FQPA ... SF = 1.0 mg/kg/day	Developmental toxicity study in rats. LOAEL = 400 mg/kg/day based on higher incidence of skeletal variants and decrease in fetal body weights.
Acute Dietary general population including infants and children.	None	Not applicable	Not applicable.
Chronic Dietary all populations ..	NOAEL = 4.3 mg/kg/day. UF = 100 ..... Chronic RfD = 0.04 mg/kg/day.	FQPA SF = 1x cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 0.04 mg/kg/day	Chronic/Oncogenicity Toxicity-Rats LOAEL = 41.2 mg/kg/day based on observation of thyroid hyperplasia in females.
Short-Term Dermal (1 to 7 days)	Dermal NOAEL = 200 mg/kg/day.	LOC for MOE = 100.	28-Day Dermal Toxicity-Rats. LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on mottled or reddish livers accompanied by histopathological changes including necrosis and fibrosis in two of five female rats.
Intermediate-Term Dermal (1 week to several months).	Dermal NOAEL = 200 mg/kg/day.	LOC for MOE = 100.	28-Day Dermal Toxicity-Rats LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on mottled or reddish livers accompanied by histopathological changes including necrosis and fibrosis in two of five female rats.
Long-Term Dermal (several months to lifetime).	None	Not applicable	Based on the current use pattern, no long-term dermal exposure is expected to occur.
Short-Term Inhalation (1 to 7 days).	Oral NOAEL = 100 mg/kg/day. absorption rate = 100%	LOC for MOE = 100.	Developmental toxicity study in rats LOAEL = 400 mg/kg/day based on higher incidence of skeletal variants and decrease in fetal body weights in the high dose group.
Intermediate-Term Inhalation (1 week to several months).	Oral NOAEL = 4.3 mg/kg/day. absorption rate = 100%	LOC for MOE = 100	Chronic/Oncogenicity Toxicity Rat. LOAEL = 41.2 mg/kg/day based on observation of thyroid hyperplasia in females.
Long-Term Inhalation (several months to lifetime).	None	Not applicable	Based on the current use pattern, no long-term inhalation exposure is expected to occur.

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

164　クロジナホップブロパギル
USA
(P-US-164-1) EPA Clodinafop-propargyl; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.65. page 38765, June 22 (2000)

毒性学的プロファイル

クロジナホップブロパギルによって誘発される毒性作用の性質について、本文書で考察するとともに、毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）や最小毒性量（LOAEL）について評価する。

毒性学的エンドポイント

発がん性。提案されている EPA Weight-of-the-Evidence Categories, August 1999 に従って、EPA の発がん性評価審査委員会（CARC）は、経口投与により雄ラットで前立腺腫瘍、雌ラットで卵巣腫瘍、雌雄両方のマウスで肝臓腫瘍が発生するとともに、雌マウスで血管腫瘍が発生したことから、クロジナホップブロパギルを「ヒトに対して発がん性を示す可能性が高い」に分類した。ヒト発がんリスクの定量化に関して、CARC は、これらの最も影響が大きい腫瘍タイプに基づく線形低用量外挿法を推奨している。クロジナホップブロパギルの場合、遺伝毒性作用が推定され、作用機序が確認されていないことから、この方法が支持される。クロジナホップブロパギルで算出された最も影響の大きいユニットリスク Q_1^*（mg/kg/日）$^{-1}$は、ヒト相当で 0.129（mg/kg/日）$^{-1}$における雄マウス良性肝細胞癌および/または肝癌複合発生に関するユニットリスクである。

乳児および小児のための安全係数

出生前および出生後感受性。ラット発生毒性試験において、母動物毒性に関するNOAEL（160 mg/kg/日）よりはるかに低い用量（LOAEL＝40 mg/kg/日）で骨格作用の上昇が認められたことに基づいて、クロジナホップブロパギル曝露によって乳児および小児の感受性が上昇する懸念があるとEPAは結論した。生殖毒性を示す証拠はないが、ラットを用いた二世代生殖毒性試験において、比較的軽度の親動物毒性（体重増加抑制、病理組織学的変化を伴う肝臓および腎臓重量増加）が誘発される用量で胎児生存率の低下、児動物体重の減少、腎盂拡大のような後世代動物作用が観察されており、胎児毒性作用が認められている。

結論。クロジナホップブロパギルに関する毒性データベースは不完全である。急性神経毒性、亜慢性神経毒性、発生神経毒性およびin vitro細胞遺伝学的試験が要求されている。ラット出生前発生毒性試験において、子宮内曝露後の若齢動物で感受性が上昇することを示す定量的証拠が得られているとともに、ラット二世代生殖毒性試験で定性的感受性上昇の懸念が示唆されている。クロジナホップブロパギルの作用機序試験で内分泌撹乱が起こる可能性を示す証拠が得られたことから、発生神経毒性試験が要求されている。

上述した理由から、FQPA安全係数を10倍のまま保持すべきであるとEPAは結論した。急性食事曝露について評価する場合、発生神経毒性試験を含めてクロジナホップブロパギルの毒性学的データベースにデータギャップがあること、また、ラット出生前発生毒性試験でクロジナホップブロパギルの子宮内曝露後に感受性上昇を示す定量的証拠が得られていることから、年齢13～50歳の女性母集団部分群の場合、10倍という安全係数を保持する。

急性食事曝露について評価する場合、子宮内曝露後に認められた感受性上昇は妊娠可能年齢の女性に限られた問題であり、発生神経毒性試験のデータギャップによる不確実性が残されているだけであることから、乳児や小児母集団部分群の安全係数は3倍に縮小することが可能である。

急性食事曝露について評価する場合、年齢13～50歳の女性および乳児や小児を含まないその他全ての母集団部分群では、安全係数を1倍に縮小することができる。子宮内曝露後に認められた感受性上昇は妊娠可能年齢の女性に限られた問題である。発生神経毒性に関するデータギャップは乳児や小児にとって重要な問題である。

慢性食事曝露について評価する場合、二世代生殖毒性試験の反復経口投与後に若齢動物

の感受性上昇を示す定性的証拠が認められたこと、また、ラット発生神経毒性試験を含めて毒性学的データベースにデータギャップが存在することから、全母集団部分群について、安全係数は10倍のまま保持すべきである。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC AND OTHER TOXICITY

Guideline No./ Study Type	Results
870.3100 28-Day Oral Gavage	NOAEL <5 mg/kg LOAEL = 5 mg/kg for M and F based on liver toxicity (enzyme changes),
870.3100 13-Week Oral Toxicity in Rodent.	NOAEL = M: 0.9 mg/kg; F: 8.2 mg/kg/day LOAEL = M: 120 ppm (8.2 mg/kg/day); F: 1000 ppm (71.1 mg/kg/day) decreased body weight; based on increased liver weights and enzymes (AlPtase); decreased thymus weight (atrophy). Reversed after 28 day recovery period.
870.3100 13-Week Oral Toxicity in Mice	NOAEL = M: 0.9 mg/kg/day; F: 1.1 mg/kg/day LOAEL = M: 7.3 mg/kg/day ; F: 8.6 mg/kg/day based on clinical chemistry; glucose, sodium, and chloride increases and hepatocellular hypertrophy in males and females.
870.3150 90-Day Oral Toxicity in Dogs ..	The NOAEL = M: 0.346 mg/kg/day, F: 1.89 mg/kg/day. The LOAEL = M: 1.73 mg/kg/day ; F: 7.16 mg/kg/day based on occurrence of skin lesions.
870.3200 28-Day Dermal Toxicity in Rats.	Systemic NOAEL = 50 mg/kg/day Systemic LOAEL = 200 mg/kg based on dose-related increases in liver weights and clinical signs (piloerection and hunched posture) in male rats. Dermal NOAEL = 1000 mg/kg/day.
870.3700a Prenatal Developmental in Rats.	Maternal NOAEL = 160 mg/kg/day Maternal LOAEL > 160 mg/kg/day based on lack of effect. Developmental NOAEL = 5 mg/kg/day Developmental LOAEL = 40 mg/kg/day based on increased incidences of bilateral distension and torsion of the ureters, unilateral 14th ribs, and incomplete ossification of the metacarpals and various cranial bones (parietals, interparietals, occipital, and squamosal).
870.3700b Prenatal Developmental in Rabbits.	Maternal NOAEL = 25 mg/kg/day pMaternal LOAEL = 125 mg/kg/day based on mortality, clinical signs and body weight loss Developmental NOAEL = 125 mg/kg/day Developmental LOAEL > 125 mg/kg/day
870.3800 Two Generation Reproduction	Parental/Systemic NOAEL = 3.2 mg/kg/day. Parental/Systemic LOAEL = 31.7 mg/kg/day based on decrease in body weight gain, reduced food consumption, increased liver and kidney weights and histopathological changes in the liver and renal tubules. Offspring NOAEL = 3.2 mg/kg/day Offspring LOAEL = 31.7 mg/kg/day based on reduced viability, decreased pup body weight and dilatation of renal pelvis. Reproductive NOAEL = 64.2 mg/kg/day. Reproductive LOAEL ≥ 64.2 mg/kg/day
870.4100b Chronic Toxicity Nonrodent ..	NOAEL = M: 3.38 mg/kg/day; F: 3.37 mg/kg/day LOAEL = M: 15.2 mg/kg/day; F: 16.7 mg/kg/day based on occurrence of skin lesions, clinical signs, and reduced body weight gain and food consumption.
870.4200b Carcinogenicity Mice	NOAEL = M: 1.10 mg/kg/day; F: 1.25 mg/kg/day LOAEL = M: 11.0 mg/kg/day; F: 12.6 mg/kg/day based on increase in liver enzyme activity and liver weights. Under the conditions of this study, clodinafop-propargyl induced hepatocellular tumors at 29.6 mg/kg. The chemical was tested at doses sufficient to measure its carcinogenic potential.
870.4300 Chronic/Oncogenicity in the Rat.	NOAEL = M:0.03 mg/kg/day ; F: 0.03 mg/kg/day LOAEL = M: 0.3 mg/kg/day; F: 0.4 mg/kg/day based on hepatocytic hypertrophy, chronic progressive nephropathy, and tubular pigmentation. Under the conditions of this study, treatment with clodinafop-propargyl increased the incidence of prostate and ovarian tumors in rats at 750 ppm. For males, an increased incidence of prostate adenoma was seen in the high-dose group. The chemical was administered at a dose sufficient to test its carcinogenic potential.

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

Guideline No./ Study Type	Results
870.5100 Gene Mutation *Salmonella* and *Escherichia*/Liver Microsome Test.	Negative for mutagenicity.
870.5200 Gene Mutation Mutation Test with Chinese Hamster cells V79.	Negative for mutagenicity.
870.5315 Chromosome Studies; Human Lymphocytes *in vitro*.	Owing to the conflicting results from the cytotoxicity assessment and the presence of rare complex chromosome aberrations both with and without S9 activation, the study is considered inconclusive.
870.5395 Micronucleus Test (Chinese Hamster).	No clear evidence that clodinafop-propargyl induced a clastogenic or aneugenic effect in either sex at any dose or sacrifice time.
870.5550 DNA Repair Human Fibroblasts.	Compound precipitation was seen at doses ≥ 320 µg/mL; there was, however, no indication of a cytotoxic effect at any dose. The positive control induced the expected marked increases in unscheduled DNA synthesis (UDS). There was, however, no evidence that CGA–184927 in the absence of S9 activation induced a genotoxic response in either trial.
870.5550 DNA Repair Rat Hepatocytes	Compound precipitation was noted at levels ≥ 4000 µ/mL. Lethality was apparent in the preliminary cytotoxicity test at 94.8 µg/mL. The positive control induced the expected marked increases in UDS. There was, however, no evidence that clodinafop-propargyl induced a genotoxic response in either trial.
870.7485 Metabolism and Pharmacokinetics.	The main metabolite was CGA–193469 (76% in male urine). Additional 5% was in the form of taurine conjugate of CGA–193469. Similar distribution was found in feces.
870.7485 Metabolism and Pharmacokinetics.	The major metabolite in urine and feces was determined to be CGA–193469, accounting for about 36% to 47% of the administered dose (AD) for males, and 80% to 85% of the AD for females. In addition, 11 minor metabolite fractions were isolated from urine and feces. Three were further identified as reference materials CGA– 193468, CGA–214111 and unchanged clodinofop-propargyl.
Special Study: Determination Of Residues As CGA–193469 in Abdominal Fat After A 3-Month Oral Toxicity Study in Rat.	There was a dose-dependent increase in clodinofop-propargyl residues in fat samples from both sexes taken at the end of treatment (14 weeks) and after the 4-week recovery period (18 weeks). Concentrations of clodinofop-propargyl were higher in male rats at all dose levels tested. With the exception of low-dose group males, for all remaining groups, residues in the fat at 18 weeks had decreased by between 40%—51.5% of the 14 week value.
Special Study Determination of Residues as CGA–193469 in Abdominal Fat After 12 Months in Study.	1 ppm and 10 ppm, the concentration of CGA–184927 in the abdominal fat was higher in males when compared to females. At 300 and 750 ppm, the concentration of CGA–184927 in the abdominal fat was comparable between males and females. The results of this study also indicate that the clodinafop-propargyl residue in fat is reduced after 1 year of treatment compared to 3 month treatment.
Special Study: The Effect Of CGA–184927 on Selected Biochemical Parameters in the Rat Liver Following Subchronic Administration.	The effects of clodinafop-propargyl on selected liver enzymes in the rat were similar to the effects seen after subchronic treatment with known peroxisome proliferators (hypolipidemic compounds, phenoxyacetic acid derivatives). Hence, clodinafop-propargyl was considered to most likely be a peroxisome proliferator in the rat liver.
Special Study: Apparently Clonal Thyroid Adenomas May Contain Heterogeneously Growing and Functioning Cell Subpopulations. New Frontiers in Thyroidology, p. 901–905, 1986.	The asynchronous growth rate of subsets of cells within the old adenomas as well as the intercellular heterogeneity of the endocytotic response to TSH suggests that clonal thyroid adenomas may acquire new qualities and can modify gene expression via much debated mechanism. The author concludes that the growth of benign thyroid tumors and progression does not require a change in genomic expression in any cell. The apparent heterogeneity of a tumor does not necessarily exclude its monoclonal origin.
Special Study: Assessment of Hyperplastic and Neoplastic Lesions of the Thyroid Gland. TIPS, Vol. 8, p. 511–514.	In cell cultures, TSH does not induce proliferation of human thyroid cells, but does stimulate the growth of cells obtained from rat and dog thyroids. Conventional procedures of evaluating carcinogenicity tests by simply counting tumors in rodents treated with high doses, and by mathematical extrapolation to the low doses to which humans are exposed, are not suitable for the proliferative reactions of the thyroid gland. In assessing the human risk, relevant conclusions can only be drawn if the physiological factors of growth control are known, and if the biological mechanisms by which chemicals initiate focal proliferation and support their progression to tumors are considered.
Special Study: Stott, W.T. Chemically Induced Proliferation of Peroxisomes: Implications for Risk Assessment. Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. 8, p. 125–159, 1988.	The author concludes that a more appropriate maximum tolerated dose (MTD) of a peroxisome proliferative agent in sensitive species would appear to be based upon evidence of the proliferation of peroxisomes and the induction of peroxisomal enzymes capable of producing an increased intracellular oxidative stress. Exceeding these dosages will only result in a predictable sequence of events leading, ultimately, to tumor formation due to physiological adaptation of the animal to the administered compound rather than from the direct effects of the compound itself.
Special Study Bieri, F. The Effect of CGA–193469, the Free Acid Derivative of CGA–184927, on Peroxisomal-oxidation in Primary Cultures of Rat, Mouse, Marmoset and Guinea Pig Hepatocytes.	This study characterized and compared the *in vitro* effects of clodinafop-propargyl on selected parameters (i.e., cytotoxicity and induction of peroxisomal beta-oxidation) in primary hepatocytes from various species. The monolayer cultures were treated with medium containing clodinafop-propargyl, CGA–193469 or propargyl alcohol at the appropriate concentrations (0.1 to 100 µg/mL), or solvent controls and incubated for three days. Hepatocytes were then examined for morphological alterations and cell viability. The lactate dehydrogenase (LDH) activity was measured as an indicator of cytotoxicity. In addition, protein content of hepatocytes were measured to determine the membrane damage. Peroxisomal beta-oxidation was measured in hepatocyte homogenates treated with [1-14]palmitoyl-CoA, a peroxisomal enzyme marker. Clodinafop-propargyl-induced cytotoxicity through propargyl alcohol.
Special Study Guyomard, C. (1992). Effects of CGA–193469, the Acid Derivative of CGA–184927, on the Peroxisomal Beta-oxidation in Human Hepatocytes.	Under the conditions of this study, neither CGA–193469 nor bezafibric acid induced peroxisomal beta-oxidation in human hepatocytes, *in vitro*. However, in the absence of a known concurrent human positive control to validate the test system, (i.e., a substance known to elicit peroxisomal beta-oxidation in human hepatocytes,) this cannot be definitely concluded.
Special Study: Trendelenburg, C. Effects on Selected Plasma Concentrations and Biochemical Parameters in the Liver upon Subchronic Administration to Male Adult Rats.	Clodinafop-propargyl may act as a peroxisomal proliferating agent and alters monooxygenase activity in subfamilies of cytochrome P450 which are known to be involved in the synthesis or catabolism of steroid hormones.

TABLE 2. SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR CLODINAFOP-PROPARGYL 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
Acute Dietary females 13–50 years of age.	NOAEL = 5 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.05 mg/kg/day.	FQPA SF = 10X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.005 mg/kg/day.	Developmental Toxicity Study in Rats LOAEL = 40 mg/kg/day based on increased incidences of bilateral distension and torsion of the ureters, unilateral 14th ribs, and incomplete ossification of the metacarpals and various cranial bones (parietals, interparietals, occipital, and squamosal).
Acute Dietary infants and children.	NOAEL = 25 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.25 mg/kg/day	FQPA SF = 3X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.083 mg/kg/day	Developmental Toxicity Study in Rabbits LOAEL = 125 mg/kg/day based on increased mortality, clinical signs and body weight loss
Acute Dietary general population.	NOAEL = 25 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.25 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.25 mg/kg/day.	Developmental Toxicity Study in Rabbits LOAEL = 125 mg/kg/day based on increased mortality, clinical signs and body weight loss
Chronic Dietary all populations.	NOAEL = 0.03 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.0003 mg/kg/day	FQPA SF = 10X cPAD = chronic RfD ÷ FQPA SF = 0.00003 mg/kg/day.	Chronic Toxicity Study in Rats LOAEL = 0.3 mg/kg/day based on Hepatocytic hypertrophy, chronic progressive nephropathy, and tubular pigmentation

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

167　クロピラリド
USA
(P-US-167) EPA Clopyralid; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.67. page 60152, September 25 (2002)

毒性学的プロファイル

クロピラリド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および表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クロピラリド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

出生前および出生後曝露による定量的または定性的感受性上昇は認められなかった。ラットを用いた発生毒性試験において、死亡、体重増加抑制、摂餌量低下として発現する重度母動物毒性が認められるHDT（250 mg/kg/日）であっても、発生毒性作用は認められなかった。二世代生殖毒性試験において、児動物の体重減少および肝重量増加などの特徴を示す後世代動物毒性が限度用量（1,000 mg/kg/日）より高いHDT（1,500 mg/kg/日）のみで発生した。これらの変化は重度親動物毒性（体重減少、体重増加抑制、摂餌量低下および胃粘膜の軽度局所性角質増殖）の存在下で発生した。ウサギ発生毒性試験において、検討した最高用量（250 mg/kg/日）のみで、死亡、平均体重減少、胃粘膜病変として発現する重度母動物毒性の存在下で8匹の胎児（同腹児3/15）に水頭症が認められた。発生毒性に関するNOAELは110 mg/kg/日であった。入手されているデータから、用量250 mg/kg/日のラットで発生毒性が認められていないことから、250 mg/kg/日より高用量で発生神経毒性試験を実施する必要があることが示唆される。さらに、二世代生殖毒性試験における後

世代動物毒性に関するNOAELは500 mg/kg/日であり、LOAELは1,500 mg/kg/日であった。従って、発生神経毒性試験で胎児神経系異常を誘発するため、500 mg/kg/日より高い用量水準を選択すべきであると予想される。発生神経毒性試験の用量水準は500 mg/kg/日以上に設定する予定であり、その結果として得られるNOAELは、リスク評価に現在使用している用量と同等またはこれより高くなると考えられる。急性 RfD のために選択した 75 mg/kg/日というNOAELは、生殖毒性試験の後世代動物毒性に関するNOAELの7分の1である。また、慢性RfDおよび居住曝露リスク評価のために選択した15 mg/kg/日というNOAELは、生殖毒性試験の後世代動物毒性に関するNOAELの33分の1である。従って、発生神経毒性試験によって、総合的リスク評価に用いる規制用量が変更する可能性は低いと思われる。

結論

乳児および小児保護のための追加安全係数は適切でないとEPAは判断した。発生神経毒性（DNT）試験を要求しないこの決定には、いくつかの因子が影響している。

i. ウサギ発生毒性試験の高用量で水頭症が認められたが、これは重度母動物毒性の存在下で認められたものである。

ii. ラット発生毒性試験において、同じ用量（250 mg/kg/日）で胎児神経系の変化は認められなかった。

iii. 二世代生殖毒性試験において、感受性上昇を示す定量的または定性的証拠は得られなかった。

iv. 出生前および出生後毒性に関する懸念はなく、残存不確実性もない。

v. 急性または亜慢性神経毒性試験は実施されていないが、いずれの試験においても、成熟動物の神経毒性または神経異常を示す証拠は得られていない。以下の理由から、10倍という法定規定係数を1倍に縮小すべきであるとEPAは判断した。それは、既存の毒性学的データベースが完全であるとともに、ラットおよびウサギの子宮内曝露後またはラットの出生前/出生後曝露後に感受性上昇を示す定量的または定性的証拠が認められていないこと；食事（食品および飲料水）曝露および居住曝露評価によって、クロピラリド使用により起こると考えられる乳児、小児および妊娠可能年齢の女性の曝露が過小評価されることはないと考えられることである。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY OF CLOPYRALID

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity in mice	NOAEL = 2,000 mg/kg/day in both sexes. LOAEL = 5,000 mg/kg/day in both sexes based on decreased body weight in both sexes.
870.3200	21/28–Day dermal toxicity in rabbits	NOAEL = 1,000 mg/kg/day for both sexes.
870.3700	Prenatal developmental toxicity in rats	Maternal NOAEL = 75 mg/kg/day LOAEL = 250 mg/kg/day based on mortality, reduced body weight gains and reduced food consumption. Developmental NOAEL = 250 mg/kg/day highest dose tested (HDT).
870.3700	Prenatal developmental toxicity in rabbits	Maternal NOAEL = 110 mg/kg/day. LOAEL = 250 mg /kg/day based on mortality, clinical signs, decreased body weight gains, and lesions of the gastric mucosa. Developmental NOAEL = 110 mg/kg/day. LOAEL = 250 mg/kg/day based on decreased fetal body weight and hydrocephalus.
870.3800	Reproduction and fertility effects in rats	Systemic NOAEL = 500 mg/kg/day for males and females LOAEL = 1,500 mg/kg/day for males and females based on decreased body weights, decreased weight gain, and decreased food consumption in both sexes and slight focal hyperkeratotic changes in gastric squamous mucosa in males. Reproductive/Offspring NOAEL = 500 mg/kg/day LOAEL = 1,500 mg/kg/day for males and females based on reduced pup weights in males and increased relative liver weight in pups of both sexes.
870.4100	Chronic toxicity dogs	NOAEL = 100 mg/kg/day in males and females. LOAEL = 320 mg/kg/day based upon reduction in hematological parameters in both sexes, increased absolute liver weight in males, and vacuolated adrenal cortical cells in females.
870.4200	Carcinogenicity mice	NOAEL = 500 mg/kg/day and ≥2,000 mg/kg/day in females. LOAEL = 2,000 mg/kg/day in males based on decreased body weight, body weight gains, and food efficiency. No evidence of carcinogenicity.
870.4300	Combined Chronic Toxicity/ Carcinogenicity in rats	NOAEL = 15 mg/kg/day. LOAEL = 150 mg/kg/day based on epithelial hyperplasia and thickening of the limiting ridge of the stomach in both sexes. No evidence of carcinogenicity.
870.5300	*In vitro* and *in vivo* host mediated assay in bacteria	No evidence of induced mutant colonies over background in *Salmonella* strains TA 1,530 bacteria and G-46 and *Saccharomyces* strain D-3
870.5385	Bone marrow chromosome aberrations assay	There was no significant increase in the frequency of chromosome aberrations in bone marrow at any dose tested.
870.5550	*In vitro* unscheduled DNA synthesis assay	There was no evidence of unscheduled DNA synthesis in initial or supplementary assays.
870.5450	Dominant lethal assay in rats.	No evidence of treatment related resorptions up to 400 mg/kg/day for 5 days.
870.7485	Metabolism in rats	Rapidly absorbed and excreted mainly in the urine. Parent compound only is detected in the excreta.

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR CLOPYRALID 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, including infants and children)	NOAEL = 75 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.75 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD/FQPA SF = 0.75 mg/kg/day	Developmental Toxicity Study - rat Maternal LOAEL = 250 mg ai/ kg/day based on decreased weight gain during gestation days 6–9
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL = 15 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.15 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 0.15 mg/kg/day	2–Year Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study - rat LOAEL = 150 mg ai/kg/day based on increased epithelial hyperplasia and thickening of the limiting ridge of the stomach in both sexes
Short-Term Incidental Oral	NOAEL = 75 mg/kg/day	LOC for MOE = 100	Developmental Toxicity Study - rat Maternal LOAEL = 250 mg ai/ kg/day based on decreased weight gain during gestation days 6–9
Intermediate Term Incidental Oral	NOAEL = 15 mg/kg/day	LOC for MOE = 100	2–Year Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study - rat LOAEL = 150 mg ai/kg/day based on increased epithelial hyperplasia and thickening of the limiting ridge of the stomach in both sexes
Short–Term (1–7 days) and Intermediate-Term (1 week - several months) Dermal	None	No systemic toxicity was seen at the limit dose (1,000 mg/kg/day) in the 21–day dermal toxicity study in rabbits. This risk assessment is not required.	Not Applicable (N/A)
Short–Term (1–7 days) Inhalation	NOAEL = 75 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100	Developmental Toxicity Study - rat Maternal LOAEL = 250 mg ai/kg/day based on decreased body weight gain
Cancer (Oral, dermal, inhalation)	Not likely	N/A	Acceptable oral rat and mouse carcinogenicity studies; no evidence of carcinogenic or mutagenic potential.

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

168　クロフェンセット
USA
(P-US-168-1) EPA Clofencet; Pesticide Tolerances. Federal Register Vol.62. page 9979, March 5 (1997)

I. 毒性学的プロファイル

1. 一連の急性毒性試験から、工業用クロフェンセットは眼刺激性に関して毒性カテゴリーII、経口毒性に関して毒性カテゴリーIII、吸入毒性および皮膚刺激性に関して毒性カテゴリーIV、経皮毒性に関して毒性カテゴリーV に分類されている。
2. 用量 0、200、2,000、20,000 ppm（雄＝0、12.3、124.5、1,232 mg/kg/日；雌＝0、15.2、149.8、1,537.2 mg/kg/日）を用いたラット 90 日間神経毒性試験における無影響量（NOEL）は雌で体重増加抑制に基づく 2,000 ppm、雄で 20,000 ppm であった。20,000 ppm（検討した最高用量、HDT）において、雄または雌ラットのいずれにおいても、神経毒性は認められなかった。
3. 用量 0、100、300、1,000 mg/kg/日を用いたラット 21 日間経皮毒性試験において、検討したいずれの用量においても問題となる毒性作用は認められず、全身毒性および経皮毒性に関する NOEL は 1,000 mg/kg/日であった。
4. 用量 0、10、50、200、500 mg/kg/日を用いたイヌ 90 日間混餌投与毒性試験における NOEL は胸腺および精巣の組織学的所見に基づく 50 mg/kg/日であった。
5. 用量 0、200、1,000、5,000、20,000 ppm（雄＝0、12、60、311、1,207 mg/kg/日；雌＝0、15、75、373、1,477 mg/kg/日）を用いたラット 90 日間混餌投与毒性試験における NOEL は、雌の累積体重増加抑制および軽度腎臓重量増加に基づいて飼料中濃度換算で 5,000 ppm、と規定された。
6. 用量 0、100、300、1,000 mg/kg/日を用いたラット発生毒性試験において、母動物毒性および発生毒性に関する NOEL は HDT である 1,000 mg/kg/日であった。クロフェンセット投与が原因であると考えられる発生毒性は認められなかった。
7. 用量 0、50、150、500 mg/kg/日を用いたウサギ発生毒性試験において、母動物毒性および発生毒性に関する NOEL は死亡率、流産増加および体重増加抑制、摂餌量低下、

胎児体重減少、胎児水頭症発生率上昇および骨形成不良を有する胎児/同腹児数の増加に基づく 150 mg/kg/日であった。

8. 飼料中濃度 0、500、5,000、20,000 ppm（雄＝0、38、393、1,602 mg/kg/日；雌＝0、52、529、2,044 mg/kg/日）を用いたラット二世代生殖毒性試験における母動物毒性に関する NOEL は死亡率上昇、体重減少、体重増加抑制および肺病変が示唆されたことに基づいて 5,000 ppm と規定された。また、生殖毒性に関する NOEL は哺育 1～4 日目における F1a および F1b 児動物の死亡率上昇および哺育中の体重減少に基づいて 500 ppm と規定された。

9. 用量 0、5、30、200 mg/kg/日を用いたイヌ 1 年間慢性毒性試験における NOEL は、肝臓および精巣上体/精巣作用に基づいて 5 mg/kg/日であった。

10. 用量 0、70、300、3,000、7,000 ppm（雄＝0、11.45、50.31、501.20、1,228.22 mg/kg/日；雌＝0、16.92、70.67、710.79、1,608.46 mg/kg/日）を用いたマウス 18 ヵ月間発がん性試験における全身毒性に関する NOEL は、7,000 ppm（HDT）における生存率低下、雄の骨髄増生、肺うっ血および皮膚線維症、雌の組織球性肉腫発生率上昇に基づく 3,000 ppm であった。

11. 飼料中濃度 0、100、1,000、10,000、20,000 ppm（雄＝0、4.7、47、470、989 mg/kg/日；雌＝0、5.9、58、607、1,288 mg/kg/日）を用いたラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験における全身毒性に関する NOEL は血尿、白色/灰色肺病巣および腎臓病変に基づく 1,000 ppm であった。20,000 ppm（HDT）のクロフェンセットは肝細胞癌腫および腺腫/癌腫を有する雄性動物数および甲状腺 C 細胞腺腫を有する雌雄動物数の増加を誘発する可能性がある。

12. ラット代謝試験から、クロフェンセットは速やかに吸収され、投与 7 日後までに排泄され、投与した放射能の大部分（>78%）が 24 時間以内に尿中に排泄されることが示唆された。排泄物の分析から ^{14}C MON 21200 は主に未変化体として尿中（投与量の 87.9～92.1%）および糞中（投与量の 4.5～9.1%）に排泄されることが示唆された。投与した放射能の 1%未満が呼気中に CO_2 として排泄された。投与 7 日後の時点における組織残存率は 1%未満であり、生体内蓄積率は低いことが示唆された。吸収、分布、代謝または排泄に明白な性差および用量に関連した差は認められなかった。

13. 遺伝子突然変異および他の遺伝毒性作用に関する許容試験、すなわち、サルモネラを用いるエームス試験、CHO/HGPRT 点突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる in vitro 細

胞遺伝学的試験、マウス小核試験、in vivo/in vitro 肝細胞 DNA 修復試験において、陰性結果が得られた。

II. 用量反応評価

参照用量（RfD)。RfD は一生涯にわたり食事による連日集積曝露を受けてもヒトの健康に対してはっきりとわかるリスクが生じる可能性のない上限値を意味する。RfD は最も高感度な哺乳動物毒性試験の毒性学的エンドポイントまたは NOEL を用いて算出される。RfD の妥当性を保証するため、EPA はその算出に不確実性係数を使用する。この不確実性係数は通常、毒性学的データによって代表される種間外挿および種内変動の両方を考慮した 100 倍である。EPA は、エンドポイント作用として精巣上体炎、尿細管変性および無精子などの影響が立証されたイヌ 1 年間混餌投与試験由来の NOEL 5.0 mg/kg/日と不確実性係数 100 倍を用いて RfD 0.05 mg/kg/日を算出している。

発がん性分類。EPA は 1986 年 9 月 24 日に発表された発がん性リスク評価ガイドライン（51 FR 33992）用いて、雌マウスにおける対応のある検定および傾向検定の両方により示唆された組織球性肉腫（悪性）発生率上昇に基づいて、クロフェンセットをグループ C の発がん性物質（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある）に分類した。雄ラットにおける甲状腺 C 細胞腫瘍(主として良性)は過剰用量のみで発生したものであると考えられた。関連する小麦交配剤フェンリダゾンを用いた構造-活性相関（SAR）から判断して、明白な遺伝毒性懸念はなく、発がん性を裏付ける追加証拠はほとんどないと考えられる。従って、EPA の発がん性ピアレビュー委員会はリスク特性評価を目的として、ヒトリスクの定量化に RfD 法を用いることを推奨している。

VII. 乳児および小児のための安全性判定

乳児および小児に対するリスクは、上述したラットおよびウサギを用いた 2 種類の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を用いて判定した。発生毒性試験では、母動物に対する出生前の発生段階における曝露が原因で、発生途中の生物に有害な影響が生じる可能性があるかどうかについて評価する。生殖毒性試験では、生殖能力のある（交配）親動物の生殖能力および全身毒性に対する化学物質曝露の影響に関する情報が得られ

る。

連邦食品・医薬品・化粧品法（FFDCA section 408）において、信頼性の高いデータに基づいて、異なる安全係数が妥当であるとEPAが判断しない限り、出生前および出生後毒性を考慮した乳児および小児に対する閾値作用およびデータベースの完全性に関して10倍という追加安全係数を適用すべきであると規定されている。データベースが完全であり、乳児または小児における作用の重症度あるいは化合物の力価または異常な毒性作用によって伝統的安全係数の妥当性に関する懸念が提起されることがない場合、EPAは、信頼性のあるデータに基づいて、この追加安全係数ではなく（通常は100倍）、異なる安全係数を使用することが裏付けられたと判断する。ここでは、乳児および小児のための追加安全係数は必要ないとEPAは考えている。第一に、発生毒性および生殖毒性試験の完全なデータセットが提出されており、これらが許容できるものであることをEPAが確認している。第二に、発生毒性試験および生殖毒性試験由来のNOELがRfDの算出に用いたNOELの7.6倍～200倍であり、これらの試験で認められた作用が追加安全係数を必要とするほどの問題ではないとEPAは考えている。従って、RfDで乳児および小児のための十分な保護マージンが得られるとEPAは考えている。クロフェンセットの集積曝露によって利用されるRfD割合は、非自然哺乳乳児の0.6%から1～6歳の小児の1.6%までの範囲になると考えられる。クロフェンセットの集積曝露により乳児や小児に有害な影響が生じる合理的確実性はないとEPAは結論した。

172　クロマゾン
USA
(P-US-172) **EPA** **Clomazone; Pesticide Tolerance** **Federal Register Vol.66. page 10196, February 14 (2001)**

毒性学的プロファイル

クロマゾン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クロマゾン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

クロマゾンの出生前および出生後毒性に関するデータベースは、FQPA 考慮事項の点で完全である。発生毒性試験における子宮内曝露によって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定量的または定性的証拠は得られていない。ラット発生毒性試験において、胎児の骨化遅延が認められたことから影響を受けやすい可能性が示唆されたが、以下の理由から、胎児作用が母動物作用に比べて重度であるということはないと EPA は結論した。それは、骨化遅延に用量反応関係が認められないこと（すなわち、用量増加による発生率上昇が見られない）；胎児/同腹児出現率が低いこと；骨化遅延が重度であるとは考えられないこと；内蔵または骨格奇形が認められなかったことである。

結論

クロマゾンに関する完全な毒性データベースが存在するとともに、曝露データも完全である、すなわち、起こる可能性のある曝露を合理的に説明するデータに基づいて推定されている。以下の理由から、FQPA 安全係数を 1 倍に縮小した。それは、子宮内または出生

後曝露によってラットまたはウサギの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；発生神経毒性試験は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や小児の曝露が過小評価されることはないこと（現在、住宅使用の登録はない）である。

TABLE 1. — SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-Day oral toxicity rat	NOAEL = 135.2/160.9 mg/kg/day, males/females LOAEL = 273/319.3 mg/kg/day, males/females, based on decreased body weight, body weight gains, food consumption and increased absolute and relative liver weights in females and increased absolute liver weights in males
870.3100	90-Day oral toxicity mouse	NOAEL ≥ 1,200 mg/kg/day (limit dose) LOAEL > 1,200 mg/kg/day
870.3700a	Prenatal developmental rat	Maternal NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day based on chromorhinorrhea and/or abdominogenital staining Developmental NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day based on indications of delayed ossification in the form of either partial ossification or the absence of manubrium, sternebrae 3–4, xiphoid, caudal, and metacarpals
870.3700b	Prenatal developmental rabbits	Maternal NOAEL = 240 mg/kg/day LOAEL = 700 mg/kg/day based on effects seen at 1,000 mg/kg/day, which included mortality, abortions, decreased body weight gain, and decreased defecation or no feces Developmental NOAEL ≥ 700 mg/kg/day highest dose tested (HDT) LOAEL > 700 mg/kg/day
870.3800	2–Generation reproduction and fertility effects	Parental NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on statistically significantly decreased body weight and body weight gain during pre-mating, and decreased body weight during gestation & lactation male & female. In addition decreased food consumption in females and hydro-nephritic kidneys in males. Offspring NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on decreased body weight in F2a and F2b litters
870.4100b	Chronic toxicity dogs	NOAEL ≥ 1,038/1,012 mg/kg/day, males/females (HDT) LOAEL > 1,038/1,012 mg/kg/day
870.4300	Chronic toxicity/ Carcinogenicity rats	NOAEL = 84.4/112.9 mg/kg/day, males/females (HDT) LOAEL ≥ 84.4/112.9 mg/kg/day, males/females Classified as a "not likely human carcinogen"
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 300 mg/kg/day (HDT) LOAEL = > 300 mg/kg/day Classified as a "not likely human carcinogen"
870.5100	Gene mutation *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* reverse gene mutation assay)	The test article was assayed up to cytotoxic concentrations (5,000 µg/plate), but in no instance were appreciably increased number of revertants to histidine prototrophy (his+) found in any of the tester strains, either in the presence or absence of metabolic activation.
870.5395	Cytogenetics *In vivo* rat	Negative. The incidence of aberrations and the aberrations/cell were not significantly increased.
870.5550	Other effects *In vitro* UDS assay in primary rat hepatocytes	Clomazone was tested up to cytotoxicity (relative toxicity at 0.10 µL/mL was 88.6%), but in no cultures treated with test article was a significant increase in mean net nuclear counts indicative of UDS recorded.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics	Clomazone is extensively metabolized by the liver and excreted in the urine and feces within 24 hours. Sixteen metabolites, including the parent, were identified; and the predominant route of excretion was in urine.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary females 13–50 years of age	NOAEL = 100 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 1.0 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 1.0 mg/kg/day	Developmental rat LOAEL = 300 mg/kg/day based on delayed ossification.
Acute Dietary general population including infants and children	None	None	A risk assessment is not required for this population subgroup.
Chronic Dietary all populations	NOAEL= 84.4 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.84 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD ÷ FQPA SF = 0.84 mg/kg/day	2—year rat feeding study LOAEL > 84.4 mg/kg/day (HDT) 90—day oral rat LOAEL = 319.3 mg/kg/day based on based on decreased body weight, body weight gains, food consumption and increased absolute and relative liver weights in females and increased absolute liver weights in males. 2—Generation Reproduction LOAEL = 100 mg/kg/day based on statistically significantly decreased body weight & body weight gain during premating, and decreased body weight during gestation & lactation male & female. In addition decreased food consumption in females and hydro-nephritic kidneys in males.
Oral, Short-Term (1 to 7 days) (Residential)	None	None	No residential uses. An endpoint was not selected.
Oral, Intermediate-Term (1 week to several months) (Residential)	None	None	No residential uses. An endpoint was not selected.
Dermal and Inhalation Short-Term (1 to 7 days) (Residential)	Maternal NOAEL= 100 mg/kg/day Dermal absorption = 100% Inhalation absorption = 100%	LOC for MOE = 100	Developmental rat study Maternal LOAEL = 300 mg/kg/day, based on chromorhinorrhea and abdominogenital staining
Dermal and Inhalation, Intermediate-term (1 week - several months) and Long-Term (several months - lifetime) (Residential)	Oral NOAEL= 84.4 mg/kg/day	LOC for MOE = 100	2–year rat feeding study LOAEL > 84.4 mg/kg/day (HDT) 90–day oral rat
	Dermal Absorption = 100% Inhalation absorption = 100%		LOAEL = 319.3 mg/kg/day based on based on decreased body weight, body weight gains, food consumption and increased absolute and relative liver weights in females and increased absolute liver weights in males 2–Generation Reproduction LOAEL = 100 mg/kg/day based on statistically significantly decreased body weight and body weight gain during premating, and decreased body weight during gestation & lactation male & female. In addition decreased food consumption in females and hydro-nephritic kidneys in males.

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

175　クロランスラムメチル
USA
(P-US-175(2)) **EPA** **Federal Register, Vol. 62, No. 182, Rules and Regulations (1997)**

A.　毒性学的プロファイル

1.　ラット急性経口投与試験において、雄ラットおよび雌ラットの両方でLD_{50}値が5,000 mg/kgを越えていた。

2.　90日間マウス混餌投与試験において、雄マウスの無影響量（NOEL）は50 mg/kg/日、アルカリフォスファターゼ濃度の上昇、肝臓重量の上昇および肝細胞サイズの増大に基づく最小影響量（NOEL）は100 mg/kg/日であった。

3.　21日間ウサギ経皮投与試験において、雄および雌ウサギの皮膚刺激に関するNOELは1,000 mg/kg/日を越え、全身毒性に関するNOELは500 mg/kg/日（雄および雌）であり、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット低下、赤血球大小不同症および大赤血球症に基づく全身毒性に関するLOELは1,000 mg/kg/日であった。

4.　マウス発がん性試験において、NOELは雌雄両方で10 mg/kg/日であり、雄マウスの腎尿細管空胞化低下、雌マウスの着色特性変化を伴う小葉中心性・中間帯肝細胞サイズの増大および雄マウスの小葉中心性肝細胞肥大に基づくLOELは100 mg/kg/日（雄および雌）であった。クロランスラムメチルを投与しても総腫瘍発生率（腺腫＋癌腫）の発生率が上昇することはなかった。

5.　ラット混餌投与慢性毒性/発がん性試験において、NOELは75 mg/kg/日であり、雄マウスの赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの有意な上昇、雄マウスの肝酵素アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアルカリフォスファターゼ活性の低下、雌マウスのコレステロール低下、雌マウスの尿比重低下、雄マウスの相対的肝臓重量および相対的精巣重量の上昇、雄マウスの集合管肥大発生率上昇および雌マウスの腎臓空胞化発生率上昇に基づくLOELは雌雄両方で325 mg/kg/日であった。この試験において、クロランスラムメチルの発がん性を示す証拠は認められなかった。

6. イヌ慢性混餌投与試験において、NOEL は 10 mg/kg/日であり、肝細胞肥大および色素集積、肝酵素アルカリフォスファターゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇、アルブミンおよび総ビリルビン低下に基づく LOEL は 50 mg/kg/日であった。

7. ラットを用いた二世代生殖毒性試験において、非経口全身毒性に関する NOEL は 10 mg/kg/日であり、集合管肥大および脂肪変化と一致した空胞化に基づく非経口全身毒性に関する LOEL は 100 mg/kg/日 ppm であった。生殖および発生毒性に関する NOEL は 100 mg/kg/日であり、生児数の減少および新生児死亡数の増加に基づく生殖および発生毒性に関する LOEL は 500 mg/kg/日であった。

8. ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOEL は 100 mg/kg/日、発生毒性に関する NOEL は 300 mg/kg/日（検討した最高用量[HDT]）であり、体重増加抑制、飼料効率の低下、流産の増加、および帝王切開所見に基づく母動物 LOEL は 300 mg/kg/日であった。

9. ラットを用いた発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOEL および発生毒性に関する NOEL は 1,000 mg/kg/日（HDT）であった。

10. マウス小核試験において、致死性または標的細胞毒性の証拠は認められず、多染性赤血球の小核出現頻度が有意に上昇することはなかった。2 種類の細胞遺伝学的試験において、クロランスラムメチルによってラットリンパ球で細胞毒性作用または染色体異常誘発作用が誘発されることはなかった。培養チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた試験において、クロランスラムメチルによって細胞毒性作用または変異原性作用が誘発されることはなかった。

11. ラット代謝試験において、放射性標識クロランスラムメチルが雌では主として尿を介して、雄では尿および糞を介して排泄されることが明らかになった。投与 72 時間後の時点における組織残存量は投与量の 0.1%未満であった。

B. 毒性学的エンドポイント

1. 急性毒性。一日または単事象曝露による有意な毒性の証拠を示唆するエンドポイントは存在しないことから、リスク推定は不要であると EPA は結論している。

2. 短期および中期毒性。入手されている証拠から短期および中期曝露に起因する問題となる毒性は示唆されないと EPA は結論している。

3. 慢性毒性。EPA はクロランスラムメチルの RfD を 0.1 mg/kg/日と規定している。この RfD はイヌ慢性混餌投与試験における全身毒性に関する NOEL 10 mg/kg/日と種間外挿および種内変動を考慮した安全係数 100 に基づいている。

4. 発がん性。HED 発がん性ピアレビュー委員会は、ラットおよびマウスで発がん性が認められなかったことに基づいて、クロランスラムメチルを「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類している。

178　クロルエトキシフォス
USA
(P-US-178(2)) EPA HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT Chlorethoxyfos, Office of Pesticide Programs Health Effects Division (7509C) (1999)

A.　毒性学的評価

クロルエトキシフォスの毒性データベースは完全である。毒性学的プロファイルを表 1 に示す。クロルエトキシフォスは経口、経皮および吸入曝露経路を介して急性毒性作用を示す。眼および皮膚刺激試験を実施するには毒性が強すぎ、皮膚感作性物質ではない。クロルエトキシフォスは雌鳥で有機リン誘導遅発性神経毒性（OPIDN）を誘発せず、ラットに単回経口投与しても神経病理作用を示さなかった。マウス、ラットおよびイヌを用いた亜慢性および慢性経口投与（混餌投与）試験において認められた主な毒性作用は、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害であった。眼毒性について検討した試験において、視覚系の構造や機能を評価するのに用いた大部分の手法において、治療に関連した組織病理所見または異常は認められなかった。21 日間にわたる反復経皮投与によって、血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性が阻害された。発がん性について評価するのに適切であると判断される用量で検討した場合、マウスおよびラットにおいて発がん性を示す証拠は得られなかった。クロルエトキシフォスは *in vivo* および *in vitro* の両方で変異原性を示さなかった。クロルエトキシフォスはグループ D の化学物質であると分類される。また、発がん性を示す証拠がないことから判断して、ヒトに対する発がん性に関して分類できないとされ、このことは変異原性がないことによって裏付けられている。出生前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に感受性上昇を示す証拠は認められず、二世代生殖毒性試験で検討した最高用量で後世代毒性は認められず、これらの試験で胎児神経系発達の異常を示す証拠はなかった。

B. 用量-反応評価

1.　感受性の評価

ハザード特定評価審査委員会（HIARC）は毒性学的データベースについて評価し、以下のように結論した。1）この毒性データベースは完全である。2）雌鳥を用いた神経毒性試験で OPIDN は認められず、ラットを用いた急性神経毒性試験あるいは他の毒性試験で神経病理異常は認められず、また、出生前/出生後試験において胎児神経系発達の異常を示す証拠は得られなかった。3）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、感受性上昇を示す証拠は認められなかった。4）得られた知見の重要性（weight-of-the evidence）から判断して、ラットを用いた発生神経毒性試験の必要性が示唆されることはなかった。

FQPA 安全性係数委員会はクロルエトキシフォスのハザードおよび曝露データについて評価し、以下の要因から、乳児および小児保護のための FQPA 安全性係数を削除すべきであると決定した。

i　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。

ii　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）。

iii　食事摂取および居住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。

2.　毒性エンドポイントの選択

食事摂取によるリスク評価および食事以外によるリスク評価のために選択した毒性エンドポイントを表 2 に示す。

食事摂取による急性リスク評価に関して、HIARC はラットを用いる急性神経毒性試験を選択しなかった。その理由は、1 日後の測定時に検討した最低用量の雌雄両方でコリンエステラーゼ阻害が認められ、主要作用に関する NOAEL が確立されなかったためである。従って、この試験で得られた LOAEL を用いた場合、0.0008 mg/kg/日という急性 RfD を得るのに 3 倍の追加不確実性係数が必要であり（0.25 mg/kg/日÷300＝0.0008 mg/kg/日）、こ

れは0.6 mg/kg/日というNOAEL（イヌを用いた6ヵ月間の眼毒性試験の3日目）と従来の不確実性係数100倍から算出した急性RfD 0.0006 mg/kg/日に近い。LOAELと追加係数を用いるよりNOAELを用いる方が望ましいので、急性RfDの算出にはNOAELが確立されたイヌ試験を選択した。

単位体重当りの吸入NOAEL（mg/kg/日）は、Sprague-Dawley系ラットに曝露する1リットル当りの用量に呼吸数を乗じてラットの体重で割ることによって算出される。

0.000508 mg/l(10.3 l/hr Sprague-Dawley rat 吸入速度)(6 時間の曝露/日)／0.236 kg (Sprague-Dawley ratの体重) =0.13 mg/kg/日

Study Type	MRID No.	Results
7-Day - Inhalation Toxicity-Rat	44382101	NOAEL (ChE Inhibition)= 0.000508 mg/L (0.13 mg/kg/d) LOAEL (ChE Inhibition) = 0.001924 mg/L (0.5 mg/kg/d)
21-Day Dermal Toxicity-Rat	44399801	NOAEL (ChE Inhibition) = 1.25 mg/kg/day LOAEL (ChE Inhibition) = 3.75 mg/kg/day
Subchronic-Feeding-Mouse	41290629	NOAEL (systemic) = 8.89 mg/kg/day LOAEL (systemic) = >8.89 mg/kg/day (HDT) NOAEL (ChE Inhibition)= Not established. LOAEL (ChE Inhibition)= 2.19 mg/kg/day (LDT)
Subchronic-Feeding-Rat	41290627	NOAEL (systemic) = 0.357 mg/kg/day LOAEL (systemic) = 0.784 mg/kg/day NOAEL (ChE Inhibition)=0.093 mg/kg/day LOAEL (ChE Inhibition)= 0.472 mg/kg/day
Subchronic-Feeding-Rat	42559215	NOAEL (systemic) = 0.635 mg/kg/day LOAEL (systemic) = 1.23 mg/kg/day NOAEL (ChE Inhibition)=0.080 mg/kg/day LOAEL (ChE Inhibition)= 0.635 mg/kg/day
Subchronic-Feeding-Dog	40898703 40898704	NOAEL (systemic) = 0.185 mg/kg/day LOAEL (systemic) = 1.820 mg/kg/day NOAEL (ChE Inhibition)=0.017 mg/kg/day LOAEL (ChE Inhibition)= 0.185 mg/kg/day
Six Month-Feeding-Dog	42559221	NOAEL (systemic) = 0.061 mg/kg/day LOAEL (systemic) = 0.578 mg/kg/day NOAEL (ChE Inhibition) = Not established LOAEL (ChE Inhibition) = 0.061 mg/kg/day
Chronic-Feeding-Dog	41736833	NOAEL (systemic) = 0.616 mg/kg/day LOAEL (systemic) = 2.24 mg/kg/day NOAEL (ChE Inhibition)=0.063 mg/kg/day LOAEL (ChE Inhibition)= 0.616 mg/kg/day
Chronic toxicity/Carcinogenicity-Rat	41736837	NOAEL (systemic) = 0.311 mg/kg/day LOAEL (systemic) = >0.311 mg/kg/day (HDT) NOAEL (ChE Inhibition)=0.154 mg/kg/day LOAEL (ChE Inhibition)= 0.311 mg/kg/day **No evidence of carcinogenicity**
Carcinogenicity-Mouse		NOAEL (systemic) = 3.25 mg/kg/day LOAEL (systemic) = 14.9 mg/kg/day **No evidence of carcinogenicity**
Developmental Toxicity-Rat	40898705	Maternal NOAEL = 0.25 mg/kg/day LOAEL = 0.50 mg/kg/day Developmental NOAEL= 0.25 mg/kg/day LOAEL = 0.50 mg/kg/day
Developmental Toxicity-Rabbit	41290633 42559219	Maternal NOAEL = 0.76 mg/kg/day LOAEL = 1.38 mg/kg/day Developmental NOAEL= 1.38 mg/kg/day LOAEL = 2.1 mg/kg/day

Study Type	MRID No.	Results
Reproductive Toxicity	41736836	Parental/Systemic NOAEL = 0.296 mg/kg/day LOAEL = 0.607 mg/kg/day Offspring NOAEL= 0.607 mg/kg/day (HDT) LOAEL >0.607 mg/kg/day (HDT)
Gene Mutation - *Salmonella*	40883726	Non-mutagenic (±)activation.
Gene Mutation - HGPRT	40883727	Non-mutagenic (±)activation.
Mouse Lymphoma	40883728	Non-mutagenic (±)activation.
Micronucleus Assay	40883729	Non-mutagenic (±)activation.
DNA Repair Assay	40883730	Non-mutagenic (±)activation.
CHO Assay	40883731	Non-mutagenic (±)activation.
Metabolism-Rat	42559220 41290635	Greater than 95% of the administered radioactivity was recovered by 7 days post-dosing. Radioactivity eliminated in the urine (60-66%), feces (13-26%), expired air (11%) and tissues/ carcass (5-6%). Trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, trichloroethanol and trichloroethanol's glucuronide conjugates (the major urinary metabolite) detected in the urine and feces. Unchanged parent was the major fecal metabolite in females, but was not detected in males.

Table 2. Toxicology Endpoints Selected for Risk Assessments

Exposure Duration	Exposure Route	Dose	Endpoint	Comments
Acute	Dietary	Acute RfD= 0.0006 mg/kg	Plasma cholinesterase inhibition (ChEI)	NOAEL=0.06 mg/kg/day based on plasma ChE inhibition seen on day 3 in 6-month ocular toxicity study in dogs. RBC inhibition was seen at the LOAEL of 1.85 mg/kg/day. An Uncertainty Factor of 100 is applied. No FQPA Safety Factor.
Chronic	Dietary	Chronic RfD= 0.0006 mg/kg/day	Plasma, RBC and/or brain ChEI following subchronic and chronic exposures	The NOAEL=0.061 mg/kg/day for ChEI is based on the combined results of the 90-day, 6-month and 1-year studies in dogs. An Uncertainty Factor of 100 is applied. No FQPA Safety Factor.
Short-Term (1-7 Days)	Dermal	Dermal NOAEL = 1.25 mg/kg/day	RBC ChEI	A MOE of 100 is adequate for occupational exposure risk assessments. **There are no residential uses.**
Intermediate-Term (7 days-several months)	Dermal	Dermal NOAEL = 1.25 mg/kg/day	RBC ChEI	A MOE of 100 is adequate for occupational exposure risk assessments. **There are no residential uses.**
Long-Term (several months to life-tirne)	Dermal	None	None	Based on the use pattern (1 application/year), there is no potential long-term dermal exposure. Therefore, this risk assessment is not required.
Short-Term (1-7 Days)	Inhalation	Inhalation NOAEL 0.00058 mg/L (0.13 mg/kg/day)	Plasma, RBC, and brain ChEI	The rat 7- day study is based on 6 hours of exposure per day. A MOE of 100 is adequate for occupational exposure risk assessments. **There are no residential uses.**
Intermediate-Term (7 days - several months)	Inhalation	Oral NOAEL= 0.06 mg/kg/day	Plasma cholinesterase inhibition	Inhalation study duration only 7 days. Not appropriate for this exposure period. Therefore, the oral NOAEL was selected A MOE of 100 is adequate for occupational exposure risk assessments. **There are no residential uses.**
Long-Term (several months to life-time)	Inhalation	None	None	Based on the use pattern (1 application/year), there is no potential long-term dermal exposure. Therefore, this risk assessment is not required.

182 クロルデン（工業用）
USA
(P-US-182) EPA Toxicological Review of Chlordane (Technical) (CAS No. 12789-03-6). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (1997)

ハザードの特性に関する結論及び用量反応性

1 ハザードの特定

クロルデン(工業用)は、結合した 5-及び 7-炭素環からなる炭素骨格及び種々の塩素化度を有する 140 個以上の異なる化合物の混合物である。クロルデン(工業用)は、農作物及び家畜用、芝生及び庭用、建築物の基礎の地下処置の殺虫剤として 1947 年に初めて製造された。発がんリスクの懸念があるため合衆国 EPA は 1978 年に地上での使用を禁止し、1988 年以降はすべての使用を禁止した。

これらの化合物は水に不溶で、脂肪に可溶であり、脂肪組織において生物学的に濃縮される。生物組織中で最も残留する化合物はオキシクロルデン（エポキシド）及びヘプタクロルエポキシドであり、これらは主として毒物学的に意義がある。食物からのクロルデンを取り除いた 56 日後以上でもラットに残留する。曝露 3 ヵ月～12 ヵ月前にはヒト脂肪中では定常レベルに到達しないといういくつかの所見が得られている。この情報について、セクション 3.0 で考察する。

クロルデンを製造する工場で働くことで従業員には悪影響は認められていないが、農民や農薬散布者などの、クロルデンと直接接触する人々及び不適当に処理された建物で過度に曝露される人々では、有害作用に関するいくつかの報告がある。これらの作用は、クロルデン及びその他の農薬を使用している農民における NHL、及び処理住居に住む人々における神経学的及び免疫学的疾患、血液異常並びにその他の慢性的健康上の問題が含まれる。

動物実験では、クロルデンは、試験した 5 系統のマウスにおいて肝臓腫瘍、並びにマウス及びラットにおける肝臓及び甲状腺毒性を生じた。マウスにおける発がんメカニズムに関

する最近の試験から、クロルデン誘発肝腫瘍は、自然発生腫瘍とは異なる細胞タイプから生じるが、誘発した腫瘍のいくつか（すべてではないが）はクロルデン投与中止後に消退する。

胎児の発育中のげっ歯動物にクロルデンを投与すると、若成獣において出生後早期死亡、免疫機能及び骨髄機能の減少、並びに、生じうる正常の性ホルモン機能障害を生じた。

マウスにおいて肝臓の発がん所見が反復して見られるため、クロルデンはヒトに対して発がん物質の可能性がある。1986 年の発がん物質リスク評価ガイドラインの下では、クロルデンはヒトに対して発がん物質である可能性あり（B2)、1996 年のガイドライン案の下では発がん物質の可能性ありと特徴付けられる。

この評価における科学的な不確実性の範囲では、ヒトにおけるクロルデンの慢性毒性では神経毒性、免疫毒性及び血液毒性を生じる懸念がある。急性のクロルデン曝露では、神経毒性はヒト及び動物ともに同様の症候を伴う一般的評価項目が確立された。動物におけるクロルデンの慢性試験では、肝臓が主要標的臓器であると考えられ、それが判明した。しかし、血液毒性は高濃度の職業上の曝露と関連するが、慢性的にクロルデンに曝露された労働者の職業上の試験では、肝臓毒性は確立されなかった。しかし、最近の疫学調査から、非職業的に曝露されたコホートでは強力な神経毒性所見及び免疫毒性を示すいくつかの所見が認められた。これらの所見は、ラットでは神経的又は免疫システムより肝臓はクロルデンの作用は感受性が高いことを意味する。肝臓に対する作用を示す用量より高い用量で、慢性試験で生じる神経毒性がラットに認められることを示すいくつかのデータがある（NCI [1977 年]でラットの一過性振戦が観察される)。しかし、神経毒性について特に評価した長期の反復投与による動物試験は実施されなかったため、この可能性は確かめられることができない。職業上の試験が肝臓に対する作用を解明するように設計されていたため、これらの所見も試験にバイアスがかかった結果であった。Alvarez 及び Hyman（1953）と Fishbein 他（1964）は、数多くの肝機能検査を用いて、通常の理学検査により神経学的症候のみについて取り組み、免疫学的作用については全く取り組まなかった。この評価はデザインと評価項目の評価に不備がある試験に基づく可能性がある。この状況のため、動物及びヒト両者においてクロルデンの神経毒性及び免疫毒性について既知である点に関し

て改善されたデータベース（例えば、慢性試験）に基づいてRfD（又はRfC）の将来の起こりうる変化についても考慮しなければならない。

この評価におけるその他の科学的な不確実性の範囲は、クロルデンの内分泌の模倣作用による毒性学的意義に関連する。本化合物の毒性データには男性ステロイドを模倣したクロルデン(工業用)（又はその代謝物）と一致した生化学的及び行動科学的変化を示す試験を含む。これらの作用は、生殖行動を含む本試験で示唆される。クロルデン(工業用)（又はその代謝物）は妊娠期間中に生殖臓器に結合性が増加すると考えられるため、組織分布データでも生殖発生毒性が潜在的評価項目であった所見が得られる。しかし、複数世代の生殖試験がないため、これらの変化した行動及び条件では、生殖行動を変化しうる機能的結果が不足している。

クロルデンは使用中にその他の農薬とともに土壌及び組織中で残留及び生体への蓄積量を共有するため、母乳、土壌、魚の残留物及び動物の飼料中にこれらその他の薬品とともに存在する可能性があり、疾患の原因又はその起源の曝露に関連する条件（例えば、NHL）に寄与する可能性がある。従って、塩化物への総曝露量を評価される場合には、すでに使用されていないクロルデン及びその他の農薬の関与は無視すべきではない。

2 用量－反応性評価

ヒトで副作用が示されている場合のヒトへの十分な曝露データが利用できないため、慢性の低用量クロルデン曝露の結果としてヒトに対する危険性に関する定量的推定値は動物実験に基づく。ラットにおける肝臓毒性は、混餌及び吸入両試験における最低試験用量で観察された作用である。

副作用(RfD)がないと考えられるヒトで摂取されたクロルデンの慢性用量は5E-4 mg/kgである。この値は、まず無毒性量（0.15mg/kg）を計算し次いで合成物UFでこの用量を除することによりマウスの生涯混餌投与で観察された肝臓壊死の発生数に基づいた。不確実性因子300を用いた。すなわち、ラットからヒトへの外挿には10、ヒト間の変動には10、及び、完全なデータベースは、全ての毒性の特性を考慮するのに必要な複数世代の生殖毒性試験が不足しているため3を使用した。

RfD の UF は 300 であり、全般的信頼度は中度である。この全般的な割合の構成要素は主要な試験の信頼度、評価された中間値及び全データベースに対する信頼度（中間値）からなる。主要な試験は比較的大規模群で実施されたマウスの慢性経口試験であり、この試験では、既知の動物の標的組織である肝臓の病理組織学的検査が完全に実施されている。吸入RfCも肝毒性に基づくため、肝毒性の重要な作用は曝露経路と一致していた。しかし、最近得られた所見では、神経毒性（急性曝露におけるヒトの既知の評価項目）はヒトの慢性曝露における当該の評価項目である可能性があり、動物を用いた慢性試験では神経毒性を検討しなかったことが示唆される。クロルデンが性ステロイドを模倣することを示唆する出生前及び出生後試験では、生殖毒性の懸念を生じ、すべての経路による複数世代の生殖試験は現在のところ存在しない。従って、適切な評価項目について十分に検討されなかったことに関する若干の懸念が、既存のデータベース中にはある。この懸念にもかかわらず、クロルデンより少ないデータを有するその他の化合物について同様の論争を生じる可能性がある大多数の特別な試験、及び一貫した結果を有する多数の慢性試験が、中度としてデータベースに対する全般的信頼度を評価するには十分な情報であると判断される。

副作用がないと考えられるヒトの慢性空気濃度（RfC）は、8E-5 mg/m^3 である。この値は、まず無毒性量（10mg/m^3）を計算し次いで合成物 UF でこの用量を除することによりラットの 3 ヶ月間吸入試験で認められた肝臓生涯の血液指標の発生数に基づいた。不確実性因子 3000 を用いた。すなわち、3 ヵ月試験から生涯試験への外挿には 10、ラットからヒトへの外挿には 10、ヒト間の変動には 10、及び完全なデータベースは、全ての毒性の特性を考慮するのに必要な複数世代の生殖毒性試験が不足しているため、3 を使用した。これらの RfD と RfC 値は全ての種類の毒性を保護するには十分低いと推定される。

この RfC 値における全般的信頼度は低い。この全般的な割合の構成要素は、主要な試験の信頼度、評価された中間値及び全データベースに対する信頼度（低度）からなる。主要な試験は比較的大規模群で実施されたラットの亜慢性吸入試験であり、この試験では、既知の動物の標的組織である肝臓の病理組織学的検査が完全に実施されている。クロルデン(工業用)のデータベースに対する信頼度は低い。動物実験では、経口試験も毒性の重要な評価項目として、肝毒性を示すため、肝毒性の重要な作用は曝露経路と一致していた。同

様の限界値、不確実性値及び経口 RfD 評価に関する議論をこの評価（上記の）と可能性に適用するものが存在する。この評価はデザインと評価項目評価で不備がある試験に基づくという可能性がある。この状況のために、動物とヒトにおけるクロルデンの神経毒性及び免疫毒性について既知であることを考慮して、改善されたデータベース（例えば、慢性試験）に基づく RfC のすべてのこれからの変更について考慮しなければならない。

クロルデンのヒトの発がんリスクを推定するために、通常その危険性は用量相関性があり、ヒトで生じる可能性がある発がんの量的危険性はマウスの肝がんと同様であると、当局は推定している。5 系統の異なるマウスのデータセット（3 系統のマウス雌雄）の肝がんの危険性は、ヒト用量に相当する量に換算すると、平均 0.35mg/kg であり、総範囲は因子 8 である。1μg/kg の平均生涯経口摂取曝露量から得られた生涯リスクである勾配因子は、3.5E-4 である。クロルデン曝露が飲料水のみに起因する場合、1μg/L の飲料水濃度に対する危険性は 1E-5 と推定される。1μg/m^3 のクロルデン濃度は約 1E-4 の危険性を生じる。

RfD 用量に経口摂取を介するか RfC 濃度に対する吸入を介して連続的に曝露されたヒトに対して仮説的にがんにかかる危険性を算出しなければならなかった場合、定量的ながんのリスクと、上記のがんでない可能性の推定値の相関が認められる。これらの生涯にわたる発がんリスクは経口摂取では約 1.75E-4、吸入では 7E-5 であり、E-6 から E-4 の範囲にある。

193-1 クロロネブ
USA
(P-US-193-1) EPA Chloroneb: HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). December 30. (2004) PC Code: 027301, Case #: 0007,DP Barcode:D297697.

ハザードの特性/評価

1 ハザードの特性

主として受け入れられない古い試験であるか、試験がないため、毒性学データベースは完全なものではない。製剤（例えば水和剤）を用いた急性毒性試験では、クロロネブは経口、経皮及び吸入経路では低い毒性を示すが、経皮感作物質である。ラット及びイヌを用いた利用可能な亜慢性及び慢性毒性試験では、それぞれこれらの動物種において肝臓及び腎臓が標的臓器であることが示唆される。肝臓では、ALT/SAP の増加、肝臓重量の増加並びに軽度の肝細胞性肥大、肝細胞色素沈着及び細胞核の腫脹等の毒性を示される。ラット及びイヌともに中等度から高度の甲状腺病理組織学的病変の増加が認められ、これは「活性亢進」と特徴付けられたが、C 細胞又は濾胞上皮細胞起源とは特徴付けられていない。しかし、この活性亢進は、両動物種ともに血漿蛋白結合ヨウ素（FBI）の変動を伴わなかった。ラットの臨床病理学所見でのみ、腎臓に関して、雌雄ともに尿ブドウ糖の増加、雄の上皮細胞の増加及び雌の白血球の増加が認められ、これらの所見は雌雄で認められた尿細管変性を伴った。制限用量（1,000 mg/kg）以下又は以上の用量において、ラット及びウサギともに発生毒性は見られなかった。3 世代ラット生殖毒性試験は受け入れられないと考えられたが、その結果は出生前/出生後の毒性は認められていない。特別なハザードに基づく FQPA 安全係数は必要としないが、受け入れられる 2 世代毒性試験がなかったために 10X のデータベース不確実性因子（UF）が必要である。発癌性を評価し、受け入れられるラット 2 年間混餌投与/がん原性試験又はマウス 18 ヵ月間がん原性試験は実施されなかった。マウスリンフォーマ細胞を用いた哺乳類細胞の遺伝子突然変異試験において陽性所見が確認されたため、クロロネブに暴露されると変異原生を生じうる懸念がある。しかし、相反するデータが得られている。すなわち、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異に関する HGPRT 試験では陰性、細胞系を用いた *in vitro* 染色体異常試験では

陰性であったが、突然変異誘発性よりむしろ染色体異常誘発性を伴うマウスリンフォーマ試験では陽性であった。従って、*In vivo* 細胞遺伝試験（マウス小核試験）を実施しこの矛盾を解決し、1991 年の変異原生ガイドラインに適合することが要求された。

Table 4.1a Acute Toxicity Profile - Test Substance

Guideline No.	Study Type	MRID(s)	Results	Toxicity Category
870.1100	Acute oral -rat; Demosan 88% chloroneb	00032544	LD_{50} > 5,000 mg/kg	IV
870.1200	Acute dermal -rabbit; chloroneb 75% WP	00093893	LD_{50} > 5,000 mg/kg	IV
870.1300	Acute inhalation -rat; chloroneb 65% WP	00004982	LC_{50} = 25.2 mg/L	IV
870.2400	Acute eye irritation -rabbit; chloroneb 65% WP	00004983	conjunctivitis	III
870.2500	Acute dermal irritation -rabbit; Nu Flo ND chloroneb 30%	00032544	slightly irritating	IV
870.2600	Skin sensitization -guinea pig; chloroneb 35.5% a.i.	00063019	sensitizer	

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 (Rat)	00001446 (1964) Acceptable/guideline 0, 50, 500, 5000-7500 ppm M/F: 0.25, 25, 250-375 mg/kg/day	NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased urinary glucose in both sexes, urinary epithelial cells in males and leucocytes in females, larger than normal liver and kidneys in both sexes, gross pathological changes in the kidneys of males and histological effects in the liver and kidneys of males.
870.3200 21/28-Day dermal toxicity (Rabbit)	00001445 (1965) Unacceptable/non-guideline M/F: 0, 5000 mg/kg/day	NOAEL = not established LOAEL = 5000 mg/kg/day based on decreased body weight gain in males.
870.3700a Prenatal developmental (Rat)	00131472, 42482401 (1983, 1992) Acceptable/guideline 0, 300, 1000, 3500 mg/kg/day	**Maternal** NOAEL = 300 mg/kg/day LOAEL = 1000 mg/kg/day based on decreased weight gain and clinical signs. **Developmental** NOAEL = 3500 mg/kg/day LOAEL = not established.
870.3700b Prenatal developmental in (Rabbit)	40711302 (1988) Acceptable/guideline 0, 10, 100, 1000 mg/kg/day	**Maternal** NOAEL = 1000 mg/kg/day LOAEL = not established. **Developmental** NOAEL = 1000 mg/kg/day LOAEL = not established.
870.3800 Reproduction and fertility effects (Rat)	00001423, 00131471 (1967, 1983) Unacceptable/non-guideline 0, 100, 500 ppm M/F: 5, 25 mg/kg/day	**Parental/Systemic** NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = not established. **Reproductive** NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = not established. **Offspring** NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = not established.
870.4100b Chronic toxicity (dog)	00001421 (1967) Acceptable/non-guideline 0, 100, 500, 2,500-10,000 ppm M/F: 2.5, 12.5, 62.5-250 mg/kg/day	NOAEL = 12.5 mg/kg/day LOAEL = 62.5-250 mg/kg/day based on body weight loss, increased absolute and relative liver weight, increased ALT and/or alkaline phosphatase, hepatocyte pigmentation, moderate thyroid activity, and catarrhal gastritis in both sexes.
870.4300 Carcinogenicity (Rat)	00001422, 00093887 (1967, 1981) Unacceptable/non-guideline 0, 100, 500, 2500 ppm M/F: 5, 25, 125 mg/kg/day	NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 125 mg/kg/day based on decreased body weight gain (both sexes) and decreased food consumption (females). **Carcinogenic potential could not be evaluated**

Table 4.1b Subchronic, Chronic and Other Toxicity Profile		
Guideline No./ Study Type	**MRID No. (year)/ Classification /Doses**	**Results**
Gene Mutation 870.5265, Ames assay	00093888 (1981) Acceptable	In a standard Ames assay using S. typhimurium histidine requiring strains TA98, TA100, TA1535,and TA1537, both with and without S-9 metabolic activation, over a range of eight concentrations (0-500 ug/plate), chloroneb induced slight increases in mutant colonies of strain TA100 with activation based on significantly greater revertant frequencies ($p<0.01$) in comparison to controls and a significantly greater positive linear dose response was obtained. However, there was no clear dose response and the greatest increase over background (1.6X) consistently occurred at 10 ug/plate.
Gene Mutation 870.5375, Mouse Lymphoma assay	43301101 (1994) Acceptable	Chloroneb was positive in the presence of S-9 activation and negative in the absence of activation in an in vitro mammalian cell forward gene mutation study with cultured L5178Y mouse lymphoma cells, in three independent trials. Fold increases in the mutation frequency ranged from 1.8x at 500 ug/mL to greater than 3x at 125 and 250 ug/mL. Based on a consistent increase in small mutant colonies, it is concluded that the response is associated with chromosome damage.
Gene Mutation 870.5375, Chinese hamster ovary/forward gene mutation assay	00093890 (1981) Acceptable	Chloroneb was negative in the Chinese hamster ovary/forward gene mutation assay, both with and without S-9 activation, up to levels of insolubility (> 481.7 uM).
Cytogenetics 870.5900, *in vitro* Cytogenetic assay	00093889 (1981) Acceptable	In an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in Chinese hamster ovary cells (CHO) both with and without S-9 activation, chloroneb did not induce a meaningful increase in chromosome aberrations up to the limit of solubility and is considered negative in this test under the conditions of the assays.
Other Effects 870.5550, Unscheduled DNA synthesis	00104246 (1981) Acceptable	In a rat hepatocyte primary culture/unscheduled DNA synthesis test, chloroneb was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) and assayed at 1.0, 0.1, 0.01, 0.001 and 0.0001 mg/ml in the repair test. Duplicate assays at the highest non-toxic dose (0.1 mg/ml) and below did not induce UDS repair. The negative and positive controls responded appropriately.

2 FQPA ハザードに関する考察

2.6 出生前及び/又は出生後毒性

感受性の評価

HIARC は、制限用量以上でクロロネブの暴露により生じる出生前毒性に対する懸念はないと結論した。ラット及びウサギともに、胎児に対するクロロネブの子宮内暴露は定量的

にも定性的にも感受性が増加するという証拠は認められなかった。3 世代毒性試験において、出生前及び/又は出生後毒性に続く感受性の所見は、試験設計及び報告要件が不足しているため確認できなかった。しかし、本委員会は、出生前毒性、生殖毒性及び出生児に対する毒性は本試験において試験した高用量で認められなかったことに注目した。

上記のデータから、出生前毒性について説明のつかない不確実性はないため、特別な FQPA 安全係数は必要でなく（すなわち、1X）、受け入れられる 2 世代毒性試験が不足していることについて 10X のデータベース不確実性因子によって対処される。

3 ハザードの確認及び毒性エンドポイントの選択

3.1 急性の参照用量（aRfD）－年齢 13～49 歳の女性

単回投与に関連する適当な毒性学的評価項目が経口発生毒性試験を含むクロロネブのデータベースでは得られなかったため、急性の参照用量は確立されなかった。

3.2 急性の参照用量（aRfD）－一般住民

単回投与に関連する適当な毒性学的評価項目が経口発生毒性試験を含むクロロネブのデータベースでは得られなかったため、急性の参照用量は確立されなかった。

3.3 慢性参照用量（cRfD）

選択される試験：イヌ 2 年間混餌投与毒性試験

MRID No.: 00001421

cRfD を確立するための用量と評価項目：62.5mg/kg/日の LOAEL 雌雄において、体重減少、絶対/相対肝臓重量の増加、ALT 及び/又はアルカリホスファターゼ上昇、肝細胞色素沈着、中等度の甲状腺活性並びにカタル性胃炎が認められたため、無毒性量（NOAEL）は 12.5mg/kg/日であった。

不確実性因子(UFs)：1000 の UF は、動物種間の外挿の 10x、動物種内の変動の 10x、データギャップによるデータベース不確実性因子の 10x に基づいて選択された。

慢性 RfD = 12.5mg/kg/日 （NOAEL）/1000 （UF） =0.013mg/kg/日

Table 4.4. Summary of Toxicological Doses and Endpoints for Chloroneb 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**
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 12.5 mg/kg/day UF = 1000 Chronic RfD = 0.013 mg/kg/day	FQPA SF = 1 cPAD = chronic RfD / FQPA SF = 0.013 mg/kg/day	2-year dog feeding study LOAEL = 62.5 mg/kg/day based on body weight loss, increased ALT/SAP, increased absolute/relative liver weight, hepatocyte pigmentation, moderate thyroid activity
Short- and Intermediate-Term Incidental Oral (1-30 days and 1-6 months)	NOAEL= 25 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 1000 Occupational = NA	90-day rat feeding study LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased urinary glucose in both sexes, increased urinary epithelial cells in males and urinary leukocytes in females, liver cell hypertrophy, and renal tubular degeneration
Short- and Intermediate-Term Dermal (1 to 30 days, and 1-6 months)	Oral study NOAEL= 25 mg/kg/day (dermal absorption rate =100%)	Residential LOC for MOE =1000 Occupational LOC for MOE =100	90-day rat feeding study LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased urinary glucose in both sexes, increased urinary epithelial cells in males and urinary leukocytes in females, liver cell hypertrophy, and renal tubular degeneration
Long-Term Dermal (>6 months)	Oral study NOAEL= 12.5 mg/kg/day (dermal absorption rate =100%)	Residential LOC for MOE =1000 Occupational LOC for MOE =100	2-year dog feeding study LOAEL = 62.5 mg/kg/day based on body weight loss, increased ALT/SAP, increased absolute/relative liver weight, hepatocyte pigmentation, moderate thyroid activity
Short- and Intermediate-Term Inhalation (1 to 30 days and 1-6 months)	Oral study NOAEL= 25 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 1000 Occupational LOC for MOE = 100	90-day rat feeding study LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased urinary glucose in both sexes, increased urinary epithelial cells in males and urinary leukocytes in females, liver cell hypertrophy, and renal tubular degeneration
Long-Term Inhalation (>6 months)	Oral study NOAEL= 12.5 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 1000 Occupational LOC for MOE = 100	2-year dog feeding study LOAEL = 62.5 mg/kg/day based on body weight loss, increased ALT/SAP, increased absolute/relative liver weight, hepatocyte pigmentation, moderate thyroid activity
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Data are inadequate for an assessment of carcinogenic potential		

UF = uncertainty factor, FQPA SF = Special FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowest observed adverse effect level, PAD = population adjusted dose (a = acute, c = chronic) RfD = reference dose, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern, NA = Not Applicable

4 特別な FQPA 安全係数

出生前及び/又は出生後毒性又は残存不確実性に対する懸念はない。HLARC は、クロロネブ（例えば、2 世代ラット生殖毒性試験）のデータベースが不完全であったため、10X のデータベース不確実性因子（UF_{DB}）が必要であると結論した。従って、受け入れられる 2 世代ラット生殖毒性試験の不足は 10X の UF_{DB} によって対処されたため、特別な FQPA 安全係数（すなわち 1X）は必要としなかった。10X の UF_{DB} 因子は、慢性摂食及び居住による暴露所見に適用すべきである。急性の摂食暴露リスク評価は必要としなかった。

202　酸化プロピレン
USA
(P-US-202) EPA Integrated Risk Information System, Propylene oxide. (1994)

I.A.　慢性経口曝露の参照用量（RfD）

物質名－酸化プロピレン

CASRN－75-56-9

現時点で入手されていない。

II.　生涯曝露による発がん性評価

最終改訂－1994 年 4 月 1 日

II.A.　ヒト発がん性に関する証拠

II.A.1.　得られた知見の重要性（weight-of-the evidence）に関する特性評価

分類－B2；ヒトに対しておそらく発がん性あり

根拠－ヒトデータが不十分であること、また、皮下、吸入、強制経口投与した場合、2 種類の動物種において曝露部位での良性および悪性腫瘍の発生率が上昇したことに基づく。また、種々の試験系において、変異原性を示す証拠も得られている。酸化プロピレンは動物で発がん性が立証されている他の化学物質と構造的に類似している。

II.A.2.　ヒト発がん性データ

不十分である。Theiss らは、酸化アルキレン化合物（酸化プロピレンおよび酸化エチレン）およびジクロロプロパンやエピクロロヒドリンを含むその他の化学物質の曝露を受けた 8 ヵ所のドイツ製造工場の従業員 602 名を対象として、後ろ向きコホート試験を実施した(1982)。各癌カテゴリーの死亡率が予想以上に有意に高くなることはなかった。

II.A.3. 動物発がん性データ

十分である。動物データは、3 系統のラットおよび 2 系統のマウスを用いて実施した経口、吸入および皮下投与試験から構成される。酸化プロピレンは経口摂取後に前胃腫瘍を誘発したり（Dunkelberg, 1982）、吸入曝露後に鼻腫瘍を誘発するなど（NTP, 1985）、齧歯動物において、投与部位またはその近傍に腫瘍を誘発した。

II.A.4. 発がん性の裏付けデータ

他のエポキシド同様、酸化プロピレンは DNA 反応性を示す。酸化プロピレンは種々の試験系で変異原性を示すことが明らかになっている。

酸化プロピレンは、動物において発がん性反応を誘発するエピクロロヒドリンおよび酸化エチレンと構造的に関連している。また、酸化エチレンの発がん性リスクに関するヒトにおける証拠も、限られてはいるが存在する。

II.B. 経口曝露による発がん性リスクに関する定量的推定

II.B.1. リスク推定値の概要

経口スロープファクター－2.4E-1 (mg/kg/day)

飲料水ユニットリスク－6.8E-6 (ug/L)

外挿法－線形多段階モデルによる過剰リスク推定

規定リスクレベルにおける飲料水濃度：

リスクレベル；濃度

E-4（1 in 10,000）：1E+1 ug/L

E-5（1 in 100,000）：1E+0 ug/L

E-6（1 in 1,000,000）：1E -1 ug/L

II.B.2. 用量-反応データ（発がん性、経口曝露）

腫瘍タイプー前胃、扁平上皮癌

試験動物ーラット/Sprague-Dawley 系、雌

投与経路ー胃内強制投与、サラダ油

参考資料ーDunkelberg, 1982

用量

投与量（mg/kg）；動物変換用量（mg/kg/日）；ヒト等量（mg/kg/日）；腫瘍発生率

II.B.3. 追加コメント（発がん性、経口曝露）

ヒト相当用量は、ラット体重 0.35 kg、ヒト体重 70 kg、曝露期間 1029 日、実験期間および動物寿命 1050 日を用いて算出した。

飲料水濃度が 1E+3 ug/L を越える場合、この濃度以上ではユニットリスクが適切でない可能性があるので、ユニットリスクを使用すべきではない。

II.B.4. 信頼性に関する考察（発がん性、経口曝露）

この試験は後期発生癌について分析するのに十分な数の生存動物数を用いて長期間（150 週間）にわたり実施された。104 週目における処置動物の生存率は対照動物と同等であり、いずれも死亡率は約 30%であった。意味のある経路を用いて曝露を行い、包括的剖検を実施した。

214　シクラニリド
USA
(P-US-214(2)) EPA Federal Register, Vol. 62, No. 100, Rules and Regulations (1997)

1. 急性毒性。急性経口毒性試験における LD_{50} 値は、雄で 315 mg/kg、雌で 208 mg/kg であった。ウサギを用いた急性経皮毒性試験における LD_{50} 値は雌雄両方で 2,000 mg/kg を越えていた。ラットを用いた急性吸入毒性試験における LD_{50} 値は 2.64 mg/L を越えていた。0、15、50、150 mg/kg を混餌投与したラット急性経口投与神経毒性試験における NOEL は 50 mg/kg であり、歩行異常、腹筋緊張亢進および軽度運動能力試験低下に基づく LOEL は 150 mg/kg であった。

2. 変異原性。細菌復帰変異試験（二重試験）、前進遺伝子突然変異試験（CHO/HGPRT）およびマウス小核試験（二重試験）において、シクラニリドの変異原性作用に関して陰性結果が得られた。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた in vitro 染色体異常試験において、細胞毒性限度値近くの高用量で陽性所見（染色体異常誘発性）が認められた。数種の試験でシクラニリドは肝毒性を誘発したので、シクラニリドを用いて確認のためのラット不定期 DNA 合成（UDS）試験を実施する必要がある。

3. ラット代謝。ラット代謝試験において、放射性標識シクラニリドを経口投与すると速やかに吸収された。主要消失経路は親化合物およびアミノ酸抱合体の腎臓排泄であった。メチル化は副次的代謝経路であった。

4. 亜慢性毒性。i. ラット 90 日間混餌投与試験において、無影響量（NOEL）は雄で 54.6 mg/kg/日、雌で 62.4 mg/kg/日であった。最小影響量（LOEL）は雄および雌における体重減少、体重増加抑制、摂餌量低下、臨床徴候および肝重量増加に基づいて雄で 113.2 mg/kg/日、雌で 121.4 mg/kg/日であった。

ii. 90 日間マウス混餌投与試験において、NOEL は雄で 38 mg/kg/日、雌で 43 mg/kg/日であった。LOEL は死亡率、アルカリフォスファターゼ上昇、絶対的および相対的肝重量増加、巣状肝細胞壊死および取扱い誘発性硬直に基づいて雄で 364 mg/kg/日、雌で 416 mg/kg/日であった。

iii. 21 日間ウサギ経皮毒性試験において、NOEL は 1,000 mg/kg/日以上であった。LEOL

は 1,000 mg/kg/日を越えていた。

iv. 90 日間哺乳動物神経毒性試験において、NOEL は雄で 78.6 mg/kg/日以上、雌で 4.0 mg/kg/日であった。LOEL は運動活性亢進および体重減少に基づいて雄で 78.6 mg/kg/日を越え、雌で 35.8 mg/kg/日であった。

5. 混餌投与慢性毒性/発がん性試験。i. 0、40、160、640 ppm（雄で 0、1.5、5.3、21.2 mg/kg/日相当、雌で 0、1.3、5.2、21.5 mg/kg/日相当）を含む飼料を投与した 1 年間のイヌ混餌投与試験において、NOEL は雄で 5.3 mg/kg/日、雌で 5.2 mg/kg/日であった。体重増加の抑制、肝酵素上昇および肉眼的・病理組織学的肝臓所見に基づいて、LOEL は雄で 21.2 mg/kg/日、雌で 21.5 mg/kg/日であった。

ii. 0、50、150、450、1,000 ppm（雄で 0、2.0、6.2、18.9、43.1 mg/kg/日相当、雌で 0、2.6、8.1、25.5、58.6 mg/kg/日相当）を含む飼料を投与したラット混餌投与慢性毒性/発がん性試験において、慢性 NOEL は雄で 43.1 mg/kg/日以上、雌で 8.1 mg/kg/日であった。体重増加抑制、肝臓の病理組織学的変化に基づく慢性 LOEL は雄で 43.1 mg/kg/日以上、雌で 25.5 mg/kg/日であった。この試験は発がん性に関して陰性であった。

iii. 0、50、250、1,000 ppm（雄で 0、8.4、41.8、168 mg/kg/日相当、雌で 0、10.6、52.4、206 mg/kg/日相当）を含む飼料を投与したマウス発がん性試験において、慢性 NOEL は雄で 41.8 mg/kg/日、雌で 52.4 mg/kg/日であった。体重増加抑制に基づく慢性 LOEL は雄で 168 mg/kg/日、雌で 206 mg/kg/日であった。この試験は発がん性に関して陰性であった。

新しく提案された発がん性リスク評価ガイドライン（1996 年 4 月）に従った場合、シクラニリドの発がん性に関する適切な記述子は「ヒトに対しておそらく発がん性なし」である。また、適切な下位記述子は、「二種類の適切な動物種を用いて少なくも二種類の適切に実施された試験で評価が行われ、発がん性作用は確認されなかった」である。

6. 発生毒性試験 i. 0、3、10、30 mg/kg/日を投与したラット発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOEL は 10 mg/kg/日、母動物毒性に関する LOEL は体重増加抑制および摂餌量低下に基づいて 30 mg/kg/日であった。発生毒性に関する NOEL は 30 mg/kg/日（検討した最高用量）であった。

ii. 0、3、10、30 mg/kg/日を投与したウサギ発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOEL は 10 mg/kg/日、母動物毒性に関する LOEL はよろよろ歩行、部分後脚麻痺および痩せに基づいて 30 mg/kg/日であった。発生毒性に関する NOEL は 30 mg/kg/日（検討した最高用量）であった。

iii. 0、30、300、1,000 ppm（雄性親動物で0、1.9、19.0、64.1 mg/kg/日、雄性F1動物で0、2.0、20.2、70.4 mg/kg/日、雌性親動物で0、2.3、21.8、84.5 mg/kg/日、雌性F1動物で0、2.4、25.9、85.7 mg/kg/日）を投与したラット二世代生殖毒性試験において、全身毒性に関するNOELは雄で2.0 mg/kg/日未満、雌で2.4 mg/kg/日未満であった。初期離乳後体重増加抑制に基づく雄の全身毒性に関するLOELは2.0 mg/kg/日であった。雌の全身毒性に関するLOELは初期離乳後体重増加抑制および腎臓ミネラリゼーション促進に基づいて2.4 mg/kg/日であった。生殖毒性に関するNOELは2.3 mg/kg/日であり、生殖毒性に関するLOELは平均新生児体重の減少に基づいて21.8 mg/kg/日であった。

シクラニリドの参照用量（RfD）は0.007 mg/kg/日である。この値はラット生殖毒性試験の全身毒性に関するLOELである30 ppm（雄で2.0 mg/kg/日、雌で2.4 mg/kg/日）に基づいている。NOELは達成されなかった（検討した最低用量30 ppm未満）。この用量水準で若齢離乳後F1雄性および雌性動物における体重減少および成熟F1雌性動物における腎臓ミネラリゼーションの促進が認められた。種間外挿および種内変動を考慮した不確実性係数100および生殖毒性試験においてNOELが得られなかったことを考慮した追加不確実性係数3に基づいて、LOELに不確実性係数（UF）300を適用した。

217　ジクロスラム
USA
(P-US-217-1) EPA Diclosulam; Pesticide Tolerance.　Federal Register Vol.65. page 12129, March 8 (2000)

A.　毒性学的プロファイル

ジクロスラムによって誘発される毒性作用の性質について、本文書で考察する。

全般に、ジクロスラムに関して実施された毒性試験から、多数の動物試験において、比較的低い用量水準では生物学的に意味のある毒性作用はほとんど、あるいは全く誘発されないことが立証されている。ジクロスラムの急性毒性は概して低く（毒性カテゴリーIII)、皮膚感作物質ではない。BF-564（84.3%活性成分（a.i.））はXDE-564（97.6% a.i.）に比べてやや高い皮膚および眼刺激性を示すと考えられた。ウサギを用いた21日間経皮投与試験において、処置に関連した問題となる影響は認められなかった。混餌投与試験から判断して、主要標的臓器は肝臓と腎臓であると考えられる。ラット亜慢性混餌投与試験における主要標的臓器は肝臓であり、相対的肝臓重量増加、肝細胞肥大、軽度多病巣性壊死などが誘発されるとともに、体重減少や腎臓病変も認められた。イヌ亜慢性試験でも肝臓作用が認められ、ALP、AST、ALT上昇を伴う相対的肝臓重量増加、肝細胞小葉中心性変化および肝細胞壊死が誘発された。その他の作用として、動物の衰弱状態による二次的なものであると考えられる血液学的検査および生化学検査に対する影響に加えて、体重減少、摂餌量低下、腎臓変化などが認められた。ラット慢性毒性/発がん性試験において、腎臓が標的臓器として特定された。(腎尿細管機能変化を示唆する）生化学検査および尿検査パラメータ変化には、クレアチニン上昇、尿比重低下、尿量増加、尿蛋白濃度低下などが含まれ、顕微鏡検査でも尿細管異常が認められた。マウス発がん性試験においても、腎臓が標的臓器であった。観察された腎臓作用は、尿細管上皮の空胞化低下、絶対的・相対的腎臓重量低下、皮質尿細管の上皮内層過形成を伴う局所拡張などであった。ラットまたはマウス混餌投与試験で発がん性を示す証拠が得られなかったことと、変異原性作用を示す証拠がないことから、ジクロスラムは「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類された。数種の亜慢性毒性、慢性毒性、発生毒性および生殖毒性試験の結果から判断して、神経毒性を

示す証拠はないと考えられた。ジクロスラムは発生毒性または生殖毒性を示さず、子宮内曝露を受けたラットまたはウサギ胎児あるいは出生後曝露受けたラット児動物の感受性上昇を示す証拠は得られていない。

B. 毒性学的エンドポイント

1. 急性毒性:：急性毒性試験（ラット急性神経毒性、ラット発生毒性、ウサギ発生毒性）において、単回投与による急性作用は認められなかった。従って、急性参照用量（RfD）は設定せず、食事摂取による急性リスク評価は不要である。

2. 短期および中期毒性：短期および中期吸入リスク評価のための毒性学的エンドポイントとして、ウサギ経口投与発生毒性試験で用量に依存した流産増加、母動物の体重減少、摂餌量低下、糞排泄量低下が認められたことに基づく母動物毒性/発生毒性に関する無毒性量（NOAEL）10 mg/kg/日が選択された。この試験は経口投与試験であるため、経路間外挿が必要である。職業曝露リスク評価の場合、曝露マージン（MOE）100 以上が適切である。短期および中期経皮リスク評価は要求されておらず、短期または中期経皮毒性エンドポイントは規定しなかった。短期および中期経皮毒性試験（ウサギ 21 日間経皮毒性試験）において、限度用量である 1,000 mg/kg/日で全身毒性は認められなかった。

3. 慢性毒性：EPA は、食事摂取による慢性リスク評価に使用するため、慢性 RfD を 0.05 mg/kg/日（NOAEL＝5 mg/kg/日；不確実性係数＝100）に規定した。この慢性 RfD は、最小毒性量（LOAEL）である 100 mg/kg/日において、雌雄両方の統計的に有意な体重増加抑制、腎尿細管および腎機能パラメータ変化、雄の腎骨盤上皮過形成発生率上昇などの作用が認められたラット 2 年間慢性毒性/発がん性組合せ試験に基づいている。

4. 発がん性：1996 発がん性リスク評価ガイドラインに従って、マウスまたはラット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、EPA はジクロスラムを「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類した。従って、ジクロスラムによって発がん性リスクが生じるとは予想されない。

乳児および小児の安全性判定

出生前および出生後感受性：入手されているデータから判断して、ジクロスラムの子宮内または出生後曝露を受けたラットまたはウサギの感受性が上昇するとは考えられない。出生前発生毒性試験において、母動物毒性に関する NOAEL 以下の用量でラットまたはウサギに明白な発生毒性は認められなかった（上記参照）。ウサギ出生前発生毒性試験において、65 mg/kg/日以上の用量で後期（妊娠 21～27 日目）流産が用量に依存して増加した。これらの流産はおそらく母動物毒性に関連していると考えられ、流産した胎児は生育可能であり、子宮内死亡（早期または後期吸収）が増加しなかったという事実があるにもかかわらず、EPA はこの用量に比例した流産増加を有害な胎児作用とみなしている。母動物毒性および発生毒性に関する NOAEL/LOAEL は用量に比例した流産増加に基づいて、いずれも 10/65 mg/kg/日であると考えられた。この他に、母動物の体重増加抑制、摂餌量低下、糞排泄量低下などの母動物作用が認められたが、他に妊娠子宮または胎児の体重、外表・内臓・骨格変化を含む処置に関連した胎児または発生作用は認められなかった。他方、ラット二世代生殖毒性試験における親動物および発生毒性/後世代動物全身毒性に関する NOAEL/LOAEL は限度用量である 1,000 mg/kg/日以上であった。

結論：ジクロスラムに関する毒性データベースは登録および耐容性を裏付けるのに十分なものである。検討した最高用量が十分高いものではなかったことから、エームス法による変異原性試験は許容できないと考えられる。しかしながら、EPA は変異原性に関する十分な情報を持っており、マウス小核試験、CHO/HGPRT 前進突然変異試験、ラットリンパ球を用いた染色体異常試験に基づいて、ジクロスラムは変異原性物質ではないと結論している。また、急性神経毒性試験（ガイドライン）および 1 年間神経毒性試験（非ガイドライン）の両方が許容されないと分類され、追加情報の提出を待っている。しかしながら、これらの耐容性に関する評価あるいはこれらの使用登録のために、このような試験は必要ではない。曝露データは完全である、すなわち、起こる可能性のある曝露を合理的に説明するデータに基づいて推定されている。毒性および曝露データベースが完全であり、出生前および出生後の感受性上昇が認められないことを考慮して、乳児および小児を保護するための追加安全係数は不要であり、伝統的安全係数のみを使用したリスク評価で乳児や小児の安全性を守ることができると EPA は結論した。

223　ジクロホップメチル
USA
(P-US-223-1) EPA. Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances. DICLOFOP-METHYL. The Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). PC Code No: 110902. DP Barcode: D267139 (2000)

ハザード特性評価

ハザードプロファイル

ジクロホップメチルの毒性学的データベースは完全であり、再登録を支持するものである。要約すると、ジクロホップメチルは経口および経皮曝露経路を介して比較的低い急性毒性を示すが（毒性カテゴリーII)、吸入曝露経路による毒性はこれより低い（毒性カテゴリーIV)。一次刺激性試験において、ジクロホップメチルは中等度の眼刺激性（毒性カテゴリーIII）および軽度の皮膚刺激性（毒性カテゴリーIV）を誘発した。

ラットおよびウサギを用いて発生毒性試験が実施された。ラット試験において、母動物毒性が見られる用量のみで発生毒性が認められた。検討した最低用量で、絶対的/相対的肝臓重量増加という母動物の全身毒性が認められた。中用量群において、胎児体重の低下、頭殿長の低下、尿管膨満、骨格異常が認められた。ウサギ試験では、発生毒性は認められなかった。高用量群のみで肝臓および腎臓重量増加、体重減少、摂餌量低下などから構成される母動物毒性が認められた。

マウスおよびラットを用いた亜慢性混餌投与および経皮投与毒性試験、ラットおよびマウスを用いた慢性毒性/発がん性試験、ラットを用いた二世代生殖毒性試験全てにおいて、毒性の標的器官として肝臓が特定された。これら全試験の処置動物で肝臓重量が増加した。二世代生殖毒性試験において、世代を越えて雌雄両方で肝臓重量増加が認められ、一部の事例では、児動物の肝臓重量も影響を受けた。肝臓の組織学的検査から、亜慢性経口および経皮投与後ならびに多世代投与後の肝臓病変発生率の上昇が明らかになった。ラットおよびマウスを用いた発がん性試験から、肝臓の腺腫および癌腫発生率の上昇が明らかになった。いずれの試験においても、変異原性の証拠は認められなかった。

ラットおよびマウスで認められた肝臓発がん性がペルオキシソーム増殖の結果であることを示す証拠がますます得られつつある。ジクロホップメチルと同じ化学物質分類（ジフェニルエーテル類）に属する他の大部分の除草剤も発がん性を示し、ペルオキシソーム増殖を誘発する。ジクロホップメチルに関する詳細な作用機序試験は実施されていないが、ラットおよびマウスを用いた亜慢性毒性試験には、ペルオキシソーム増殖に関する間接的マーカーとして用いた酵素活性の測定が含まれていた。これらの試験において、処置中にリンゴ酸酵素やカタラーゼが顕著に上昇したが、無処置期間後に対照レベルにまで回復した。亜慢性毒性試験において、電子顕微鏡写真から処置ラットの肝臓中のペルオキシソーム数の増加が明らかになった。

マウス発がん性試験における肝臓発がん性に基づいて、EPA の発がん性評価審査委員会（CARC）は、ジクロホップメチルをグループ C 発がん性物質（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある）に分類し、ユニットリスク Q_1*は 2.3×10^{-1}（mg/kg/日）$^{-1}$であると算定した。許容されるラット慢性毒性/発がん性組合せ試験について審査するため、CARC は 2000 年 1 月 5 日に再び会議を開き、リスク評価のためのユニットリスク Q_1*は 2.3×10^{-1}（mg/kg/日）$^{-1}$で適切であることを確認した。

ジクロホップメチルの急性毒性値を以下の表 1 に示す。また、ジクロホップメチル（工業用）の亜慢性および慢性毒性プロファイルを表 2 に示す。

FQPA 評価

2000 年 4 月 10 日、FQPA 安全係数委員会が会議を開き、ジクロホップメチルのハザードおよび曝露データについて評価し、以下の理由から、乳児および小児保護のための FQPA 安全係数を 1 倍に縮小するよう勧告した（Memorandum: Report of the FQPA Safety Factor Committee, Brenda Tarplee, 04/24/00）：

- ジクロホップメチルの子宮内および出生後曝露による影響に関する評価の点で、毒性学的データベースは完全である。
- 入手されている毒性データにおいて、ジクロホップメチルの子宮内および出生後曝露を受けたラットまたはウサギの感受性が上昇することを示す定量的または定性的証拠

は存在しない。

- HIARC はジクロホップメチルの発生神経毒性試験は必要ないと判断している。
- 食事（食品および飲料水）曝露および食事以外の曝露評価によって、ジクロホップメチル使用に起因する乳児および小児の曝露が過小評価されることはない。

エンドポイントの選択

1999 年 12 月 7 日、ハザード特定評価審査委員会（HIARC）はジクロホップメチルの毒性学的データベースについて評価し、FQPA に従って、急性食事曝露、慢性食事曝露および職業（経皮および吸入）曝露によるリスク評価のための毒性学的エンドポイントを選択した。

2000 年 7 月 25 日、HIARC は、短期および中期吸入曝露に関するエンドポイント確立に 90 日間ラット混餌投与試験を用いるという登録会社（Aventis）の提案の利点について検討し、登録会社の提案に同意した（Memorandum: Third Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee, Robert Fricke, 08/01/00）。

年齢 13～50 歳の女性の 0.1 mg/kg/日という急性参照用量（RfD）はラット発生毒性試験から導き出したものであり、無毒性量（NOAEL）（10 mg/kg/日）を不確実性係数（UF）100（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）で割った値として算出した。急性エンドポイントは最小毒性量（LOAEL）である 32 mg/kg/日で認められた胎児体重および頭殿長の有意な低下、尿管膨満、および骨格異常に基づいている。これらの胎児作用が単回子宮内曝露によって生じた可能性があると考えられることから、この試験および選択したエンドポイントは適切であると考えられる。FQPA 安全係数が 1 倍に縮小されたので、急性 RfD は aPAD に相当する。

母動物の全身毒性に関する LOAEL は 10 mg/kg/日であると規定された。NOAEL は確立されなかった。発生毒性に関する LOAEL は 32 mg/kg/日、NOAEL は 10 mg/kg/日であると規定された。

乳児や小児を含む一般的米国人母集団の適切なエンドポイントは特定されなかった。（ラ

ットおよびウサギを用いた発生毒性試験の母動物毒性を含めて）経口毒性試験において、単回曝露（投与）に起因する影響は認められなかった。

0.0023 mg/kg/日という慢性 RfD はラット慢性毒性/発がん性組合せ試験から導き出したものであり、NOAEL（0.23 mg/kg/日）を不確実性係数 100（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）で割った値として算出した。慢性エンドポイントはLOAELである2.3 mg/kg/日処置群の雄および雌で認められた肝臓および腎臓の絶対的・相対的重量増加、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）および AlkP（アルカリフォスファターゼ）活性の上昇、脂質および蛋白質代謝障害、組織病理学的異常（肥大、リポフスチン貯留）に基づいている。FQPA 安全係数が 1 倍に縮小されたので、慢性 RfD は cPAD に相当する。

5 mg/kg/日という短期および中期経皮毒性に関する NOAEL はラットを用いた 21 日間経皮毒性試験から導き出したものであり、LOAEL である 25 mg/kg/日で認められた肝酵素上昇、蛋白質上昇および絶対的・相対的肝重量増加に基づいている。短期および中期経皮エンドポイントの不確実性係数は種間外挿に関する 10 倍と種内変動に関する 10 倍に基づいている。ジクロホップメチルの使用パターン（適用割合 454 g a.i./acre、once/crop cycle）では長期経皮曝露が起こる可能性は示唆されない。従って、長期経皮曝露エンドポイントは選択しなかった。

15%という経皮吸収係数（10 時間曝露後）は、発がんリスク評価のため、経口用量を等価経皮用量に変換する場合にのみ用いることとする。この係数はジクロホップメチルの 2 種類の製剤（Hoelon 3EW および 3 EC）について測定した経皮吸収試験から算出されたものである。

その作用（肝毒性）がラットおよびマウスを用いた他の試験と一致していることから、ラット亜慢性混餌投与試験は短期および中期吸入リスク評価に適切である。ジクロホップメチルの現在の使用パターンによって長期吸入または経皮曝露が起こる可能性は示唆されない。

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を以下の表 3 に要約して示す。

Table 1: Acute Toxicity of Technical Diclofop-Methyl

Study Type	Animal	Results	Tox Cat	MRID No.
81-1: Acute Oral (LD_{50})	Rat	Male: 481 mg/kg Female: 500-630 (estimate) mg/kg Combined 512 (428-636) mg/kg	II	41476001 92036052
		Male: 580 mg/kg	III	00123982
		Female: 557 mg/kg	III	00123983
81-2: Acute Dermal (LD_{50})	Rat	Male and Female: > 2000 mg/kg	III	00071522 92036013
81-3: Acute Inhalation (LC_{50})	Rat	Male and female > 3.83 mg/L	IV	00032595
		Male and female > 4.75 mg/L	IV	41573304
		Male and female > 3.83 mg/L	IV	00032595
81-4: Primary Eye Irritation	Rabbit	Slight ocular irritant, Conjunctival redness and discharge at 24 hr, cleared by 72hr	III	42428601
81-5: Primary Dermal Irritation	Rabbit	Slight irritant, PII = 0.8 (0 to 72 hr)	IV	40213506
81-6: Dermal Sensitization	Guinea Pig	Buehler: Negative	NA	41476003 92036047
		Maximization: Moderate to severe sensitizer	NA	41476002 41476003 92036046

Table 2: Subchronic and Chronic Toxicity Profile of Technical Diclofop-Methyl

Study Type	NOAEL	LOAEL
82-1(a): 90-Day Feeding - Rat MRID No.: 42573301 / 02 HED Doc No.: 010435 (20 Jul 93) Acceptable (Guideline)	NOAEL (M/F): 1.6 / 1.8	LOAEL (M/F): 6.3 / 7.1 Clinical chem, perox proliferation, liver hypertrophy
82-1(a): 90-Day Feeding - Mouse MRID No.: 42593901 HED Doc No.: 010435 (9 Jul 93) Acceptable	NOAEL (M/F): Not established	LOAEL (M/F): 0.3 / 0.4 Clinical chem, perox proliferation, liver necrosis
82-2: 21-Day Dermal - Rat MRID No.: 92036048 , 41476004 HED Doc No.: 013723 Acceptable	Syst NOAEL: 5 Dermal NOAEL <125 mg/kg/day	Syst LOAEL: 25 Based on increased liver enzymes, proteins, and absolute and relative liver weights Dermal LOAEL > 125 mg/kg/day
83-1/2: Chronic Feeding/ Carcinogenicity - Rats MRID: 43927302 HED Doc: 013313 Acceptable	Syst NOAEL (M/F): 0.23 / 0.3	Syst LOAEL (M/F): 2.32 /3.05 Increased liver and kidney weights, hepatocellular hypertorphy, histopathology (lipofusin storage)
83-1/2: Chronic Feeding/ Carcinogenicity - Rats MRID: 92036057 (Reformat of 00070615) HED Doc: 008541 (1 Jul 91) 83-1 Acceptable (guideline) 83-2 Unacceptable (guideline)	Syst NOAEL (M/F): 1.6	Syst LOAEL (M/F): 19 Increased relative liver, heart and kidney weights.
83-1: 15-Month Feeding - Dog MRID: 92036039 (reformat of 00071913) HED Doc No.: 008541 (21 Feb 91) Acceptable (guideline)	NOAEL (M/F): 2.0 / 0.2	LOAEL (M/F): not established / 0.63 Clinical chem, perox proliferation, liver histopathology
83-2: Carcinogenicity - Mice MRID: 92036058 (Reformat of 00071870) HED DOC : 008541 (19 Mar 91) Acceptable (guideline)	NOAEL (M/F): 0.24 / 0.25	LOAEL (M/F): 0.76 / 0.77 Clinical chem, perox proliferation, liver hypertrophy
83-3(a): Developmental Tox - Rat MRID No.: 92036042 (Reformat of 00071908) HED Doc: 008541, 010486 (Hist control) Acceptable (guideline)	Maternal NOAEL: not established Devel NOAEL 10	Syst LOAEL: 10 mg/kg/day Increased liver weights Devel LOAEL: 32 Decreased fetal body weights and crown-rump length, distended ureters, skeletal abnormalities
83-3(b): Developmental Tox - Rabbit MRID No.: 92036043 (Phase III reformat of 00139613) HED Doc: 004312 Acceptable (guideline)	Maternal NOAEL = 0.30 mg/kg/day Devel NOAEL > 3.0 mg/kg/day	Maternal LOAEL = 3.0 mg/kg/day, Based on significantly increased absolute liver and kidney weights, decreased body weight gain, and reduced food consumption. No treatment-related developmental effects were noted at any dose level. The developmental LOAEL was not established.

Study Type	NOAEL	LOAEL
83-4: 2-Generation Reproduction - Rat MRID: 42543101, 42060501 HED Doc: 011072 (13 Jun 94) Acceptable (guideline)	Syst NOAEL = 10 ppm (0.7 mg/kg/day, males 0.9 mg/kg/day, females) Repro NOAEL = 30 ppm (2.1 mg/kg/day, males 2.5 mg/kg/day, females)	Syst LOAEL = 30 ppm (2.1 mg/kg/day, males; 2.5 mg/kg/day, females) Based on liver weight increases and histopathological lesions in liver and kidney. Repro LOAEL = 100 ppm (7.3 mg/kg/day, males; 8.4 mg/kg/day, females Based on reduced fetal body weights and delayed physical development.
870.5100: Bacterial reverse mutation test in *Salmonella typhimurim* MRID: 00071904 HED Doc: 000076	Dose range: 0 to 5000 g/mL +/- S9 Negative for mutagenic effects Acceptable (Guideline)	
870.5300: In vitro mammalian cell gene mutation test with Chinese hamster V79 cells MRID: 41573305 HED Doc: 008541	Dose range: 2 to 500 g/mL +/- S9 Test was negative up to cytotoxic doses (≥ 200 g/mL, -S9; ≥ 300 g/mL, +S9). Acceptable (Guideline)	
870.5375: In vitro mammalian chromosomal aberration test in primary human lymphocytes MRID 41476004 HED 013723	Dose range: 1 to 500 g/mL +/- S9 Test was negative over the dose range +S9) Acceptable (Guideline)	
870.5385: In vitro cytogenetic test in bone marrow cells of the Chinese hamster MRID 41737901 HED 008850	Dose range: 0, 200, 1000, and 2000 mg/kg Chromosomal analysis did not show any treatment-related cytogenetic aberrations Acceptable (Guideline)	
870.5550: UDS Assay in primary rat hepatocytes in vitro MRID: 00087816 HED Doc: 001422	Dose range: 0.5 to 50 g/mL, cytotoxicity at 100 g/mL Did not induce significant increases in nuclear labeling of primary rat hepatocytes. Acceptable (Guideline)	
870.5550: Unscheduled DNA synthesis in A549 human lung carcinoma in vitro MRID: 41996902, 42437801 HED Doc: 008796	Dose range: 0.03 to 100 g/mL ± S9 Did not induce significant increases in nuclear labeling human lung cancer cells. Acceptable (Guideline)	
: Mntagenicity -Other genotoxic effects MRID: 00087820 HED Doc: 001422	Dose range: 250, 500, 1000 g/mL ± S9 Mitotic gene conversions not increased in yeast strain over spontaneous rate ± S9 Acceptable (Guideline)	
85-1: Metabolism - Rat MRID No.: 41573306 HED Doc No.: 008541	Acceptable	
85-2: Dermal Absorption w/ 3EW & 3EC - Rat MRID No.: 42364601 HED Doc No.: 010334 (21 Sep 92)	Dermal absorption factor = 15% at 10 hours	

Table 3: Endpoints Selected for Risk Assessment Purposes

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg/day)	ENDPOINT	STUDY
Acute Dietary (Females 13 - 50)	NOAEL = 10 mg/kg/day	Decreased fetal body wts, distended ureters, skeletal abnormalities. These effects could be attributed to a single dose.	870.3700 Developmental toxicity study in the rat (92036042)
	UF = 100	Acute PAD (RfD) = 0.1 mg/kg/day	

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg/day)	ENDPOINT	STUDY
Acute Dietary (General Population including Infants and Children)	None	No endpoint selected	None
Chronic Dietary (Non-cancer)	NOAEL = 0.23 mg/kg/day	Based on increased relative liver and kidney wts, liver enzymes, liver histopathology (hypertrophy, lipofuscin storage). Effects and NOAEL consistent with other studies in mouse and dog.	870.4300 Chronic toxicity study in the rat (43927302)
	UF = 100	Chronic PAD (RfD) = 0.0023 mg/kg/day	
Short-Term (Dermal)	NOAEL = 5 mg/kg/day UF = 100	Based on increased liver enzymes, proteins, and absolute and relative liver weights.	870.3200 21-Day Dermal Toxicity Study in the Rat (41476004)
Intermediate-Term (Dermal)	NOAEL = 5 mg/kg/day UF = 100	Based on increased liver enzymes, proteins, and absolute and relative liver weights.	870.3200 21-Day Dermal Toxicity Study in the Rat (41476004)
Long-term Non-cancer (Dermal)	Based on the use pattern, this risk assessment is not required		
Inhalation (Short- and Intermediate-term)	NOAEL = 1.6 mg/kg/day UF = 100	Based on increased liver enzymes, proteins, and absolute and relative liver weights.	870.3100 Subchronic Oral Toxicity Study in the Rat (42573301)
Inhalation (Long-term)	Based on the use pattern, this risk assessment is not required		
Cancer (Dermal and Inhalation)	Q_1^* of 2.3×10^{-1} $(mg/kg/day)^{-1}$	Based on liver adenomas and carcinomas with significant trend and pair-wise comparisons.	870.4200 Mouse Carcinogenicity Study (92036058)

224　ジクロラン
USA
(P-US-224) EPA Dicloran; Pesticide Tolerances for Emergency Exemptions.　Federal Register Vol.63. page 156, January 5 (1998)

毒性学的プロファイル

ジクロランによって誘発される毒性作用の性質について、以下で考察する。

1.　急性毒性：現時点において、ジクロラン（ジクロロニトロアニリン；DCNA）の食事摂取による急性毒性（リスク）エンドポイントは特定されていない。従って、この評価は不要である。

2.　短期および中期毒性：適切な短期および中期毒性エンドポイントはないことが EPA の Ad Hoc Toxicity Endpoint Selection Committee（AHTESC）によって明らかにされた。

3.　慢性毒性：食事摂取によるリスクに関して、EPA はジクロランの参照用量（RfD）を 0.025 mg/kg/日に規定している。この RfD はイヌ 2 年間混餌投与試験の NOEL 2.5 mg/kg/日と不確実性係数 100 倍に基づいている。最小影響量（LOEL）は 75.0 mg/kg/日で肝臓重量増加と組織学的変化が認められたことに基づいている。また、この緊急免除のための短期間のジクロラン使用によって慢性職業曝露シナリオが提示されることはないので、ジクロランの慢性毒性エンドポイントおよびリスク評価は不要であると EPA は判断した。

4.　発がん性：発がん性ピアレビュー委員会によるジクロランの分類は行われていない。しかしながら、EPA の Ad Hoc Toxicity Endpoint Selection Committee によって、マウスまたはラット試験のいずれにおいても、発がん性リスクは特定されていない。

乳児および小児の安全係数

i. 全般：残留ジクロランに対する乳児および小児の追加感受性に関する評価において、EPA は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由来のデータについて検討した。

ii. 発生毒性試験：ラット発生毒性試験において、母動物（全身毒性）に関する NOEL は LOEL である 200 mg/kg/日での中枢神経系抑制に基づく 100 mg/kg/日であった。発生（胎児毒性）に関する NOEL は 200 mg/kg/日での体重減少、骨格変異および内臓変異に基づく 100 mg/kg/日であった。ウサギ（混餌投与）発生毒性試験において、NOEL は検討した最高用量である 30 mg/kg/日に相当する 1,000 ppm であった。発生毒性（児動物）に関する NOEL は検討した最高用量である 30 mg/kg/日であった。

iii. 生殖毒性試験：ラット三世代（単回投与）生殖毒性試験において、母動物（全身毒性）に関する NOEL は 5.0 mg/kg/日に相当する 100 ppm であった。また、発生毒性（児動物）に関する NOEL は 5.0 mg/kg/日であった。

iv. 出生前および出生後感受性：DCNA の出生前および出生後毒性評価のための毒性学的データベースは、現行のデータ要件の点で不完全である。しかしながら、入手されているラットおよびウサギ発生毒性試験およびラット三世代生殖毒性試験の結果から判断して、乳児および小児の出生前または出生後毒性に関する懸念はないと考えられる。ラットおよびウサギの母動物毒性および発生毒性に関する NOEL は同じ用量水準である。このことから、乳児および小児で出生前感受性が上昇するとは示唆されない。混餌投与発生毒性試験と置き換えるためにウサギ強制経口投与試験が要求されていることは、現行の試験で出生前感受性上昇が認められることを示したものではなく、現在のガイドライン要件を満たすために要求されている。現在のラット三世代生殖毒性試験において、母動物生殖毒性と発生毒性が同じ用量水準で発現するため、乳児および小児の出生前または出生後感受性上昇は立証されていない。現行のガイドライン要件を満たすために、補充試験が要求されている（例えば、生殖毒性試験の場合、二世代、三用量について検討する試験が実施されている）。DCNA に関して上記で考察した発生毒性試験および生殖毒性試験において、出生前および出生後で感受性は上昇しないと考えられる。

v. 結論：上記に基づいて、入手されているデータは 100 倍という標準的曝露マージン/不確実性係数を使用することを裏付けるものであり、乳児および小児保護のための追加安全係数/マージンは不要であると EPA は結論している。

244　ジフェニルアミン
USA
(P-US-244) EPA Prevention, Pesticides And Toxic Substances Agency (7508W), Reregistration Eligibility Decision (RED) Diphenylamine, EPA 738-R-97-010 (1998)

1.　ハザード評価

ジフェニルアミンに関する毒性学的データベースは再登録適格性を裏付けるのに十分適切である。

a.　急性毒性

室内実験データに基づいて当局は工業用ジフェニルアミンの急性毒性に関する特性評価を行っている。ジフェニルアミンを用いて実施した急性毒性試験の結果を表2に要約して示す。

b.　亜慢性毒性

亜慢性経口投与毒性試験において、Sprague-Dawley系ラット（各群各性別10匹）に飼料中濃度0、150、1500、7500、15000 ppm（約0、7.5、75、375、750 mg/kg/日に相当）の工業用ジフェニルアミン（>99%）を投与した。

NOELは雄で75 mg/kg/日、雌で7.5 mg/kg/日であった。LOELは臨床毒性徴候の増加および血液学的パラメータの変化に基づいて雄で375 mg/kg/日、雌で75 mg/kg/日であった（MRID 42339701）。

亜慢性毒性試験において、純粋種ビーグル犬（各用量各性別4匹）にゼラチンカプセルを用いて用量水準0、5、25、50 mg/kg/日の工業用ジフェニルアミン（>99%）を最低90日間にわたり投与した。

NOELは検討した最高用量（HDT）である50 mg/kg/日以上であった。LOELは確立されなかった（MRID 42339801）。

亜慢性毒性試験において、CD-1マウス（各用量各性別15匹）に飼料中濃度0、10、525、

2625、5250 ppm の工業用ジフェニルアミン（>99%）を投与した。

全身毒性に関する NOEL は 10 ppm（雄で 1.7 mg/kg/日、雌で 2.1 mg/kg/日）、LOEL は 525 ppm（雄で 93.8 mg/kg/日、雌で 107.0 mg/kg/日）であった（MRID 42542801）。

21 日間経皮投与毒性試験において、New Zealand シロウサギ（各群各性別 5 匹）に用量水準 100、500、1000 mg/kg の工業用ジフェニルアミン（100%）の蒸留水溶液を 21 日間連続して毎日 6 時間にわたり反復（閉鎖）経皮適用し、22 日目に屠殺した。

全身毒性に関する NOEL は 100 mg/kg/日、胃内作用に基づく LOEL は 500 mg/kg/日であった。皮膚毒性に関する NOEL は 1000 mg/kg/日（限度量）を越えていた（MRID 42304901）。

慢性毒性/発がん性組合せ試験において、雄性 Sprague-Dawley 系ラットに用量水準 0、200、750、3750、7500 ppm（0、8.1、28.8、146.7、302.1 mg/kg/日に相当）、雌性ラットに 0、150、500、2500、5000 ppm（0、7.5、24.9、137.8、286.1 mg/kg/日に相当）の工業用ジフェニルアミン（>99.0%）を 2 年間にわたり混餌投与した。

処置に関連した非腫瘍性所見は中間高用量および高用量群で認められた脾臓うっ血、脾臓のヘモジデリン沈着および血球新生亢進、腎臓の色素沈着、肝臓の血球新生亢進であった。いずれの性別、いずれの用量水準においても、処置に関連した腫瘍タイプまたは腫瘍部位の増加は認められなかった。この試験でメトヘモグロビンは測定しなかった。慢性毒性に関する NOEL は雄で 28.8 mg/kg/日、雌で 24.9 mg/kg/日であり、LOEL は平均体重減少、体重増加抑制、血液学的パラメータ変化、脾臓および腎臓病変、臨床毒性徴候の増加に基づいて雄で 146.7 mg/kg/日、雌で 137.8 mg/kg/日であった。発がん性の証拠は認められなかった（MRID 43401401）。

慢性毒性試験において、ビーグル犬にカプセルを用いて用量水準 0、10、50、100 mg/kg/日のジフェニルアミンナトリウム塩（>99%）を 12 ヵ月間にわたり投与した。検討した最低用量（LDT）である 10 mg/kg/日以上で生化学検査値変化として全身毒性が認められた。雌雄両方で用量に比例した総ビリルビン濃度上昇が認められ、10 mg/kg/日群で 75%、50 mg/kg/日群で 167%（$p<0.01$）、100 mg/kg/日群で 150%（$p<0.01$）の上昇が認められた。これらの上昇において、10 mg/kg/日群の 26 週目の雌雄両方および 39 週目の雌のみで統計的有意差が認められた。また、52 週目の 50 mg/kg/日（16%）および 100 mg/kg/日（20%）群の雌で血液尿素窒素（BUN）の低下も認められた。全ての時点において 50 mg/kg/日およ

び 100 mg/kg/日群でコレステロールが上昇し（4～68%；ときに $p<0.05$）、アルブミンがときに上昇を示したが、試験終了時点で差は認められなかった。血液学的パラメータに関して認められた変化には、100 mg/kg/日における処置に関連した赤血球数の減少（52 週目の雄で 11%；$p<0.05$）が含まれていた。また、100 mg/kg/日群の雌雄両方でヘモグロビンの軽度低下（雄 7～9%；雌 4～7%）、100 mg/kg/日群の雄でヘマトクリットの軽度低下（5～9%）、100 mg/kg/日群の雌雄両方で平均赤血球容積の軽度上昇（雄 2～4%；雌 6%）、全処置群の雄で血小板増加（3～35%；種々の時点で $p<0.05$～0.01）が認められた。絶対的および相対的腎臓重量の増加が 50 mg/kg/日群（40/36%）および 100 mg/kg/日群（18/10%）の雄、50 mg/kg/日群（24/13%）および 100 mg/kg/日群（13/9%）の雌で認められた。絶対的および相対的肝臓重量が 50 mg/kg/日群（雄 17/13%および雌 22/11%）および 100 mg/kg/日群（雄 29/20%および雌 14/10%）で上昇した。全ての処置群の雌（9～38/11～32%）で絶対的および相対的脾臓重量が上昇し、100 mg/kg/日群の雌（23/25%）で絶対的および相対的甲状腺重量が低下し、50 mg/kg/日群の 1 匹および 100 mg/kg/日群の 2 匹で脚の被毛の緑色がかった色調という臨床徴候が認められた。この試験でメトヘモグロビンは測定しなかった（RfD セクション参照）。慢性毒性に関する NOEL は達成されず、生化学検査パラメータ変化に基づく LOEL は 10 mg/kg/日（LDT）であった（MRID 43000601）。

d. 発がん性

発がん性試験において、CD-1 マウス（各群各性別 60 匹）に飼料中濃度 0、525、2625、5250 ppm（雄：0、73.2、368.0、755.7 mg/kg/日；雌：0、90.5、455.2、936.6 mg/kg/日に相当）のジフェニルアミン（>99%）を 18 ヵ月にわたり投与した。

慢性毒性に関する NOEL は 525 ppm（雄で 73.2 mg/kg/日、雌で 90.5 mg/kg/日）未満であり、LOEL は脾臓の病理組織学的異常に基づいて 525 ppm（雄で 73.2 mg/kg/日、雌で 90.5 mg/kg/日）以下であった。発がん性を示す証拠は認められなかった（MRID 43369501）。

e. 発生毒性

発生毒性試験において、Sprague-Dawley 系雌性妊娠ラット（各群 25 匹）に対して妊娠 6 日目から妊娠 15 日目まで、用量 0、10、50、100 mg/kg/日のジフェニルアミン（99.9%）のトウモロコシ油溶液を強制経口投与し、妊娠 20 日目に母動物を屠殺した。

いずれの用量水準においても発生毒性は認められなかった。発生毒性に関する NOEL は

100 mg/kg/日（HDT）以上であり、LOELは確立されなかった（MRID 42292001）。

発生毒性試験において、妊娠したNew Zealandシロウサギに用量水準0、33、100、300 mg/kgのジフェニルアミン（99.9%）の1%メチルセルロース懸濁液を妊娠7日目から妊娠19日目まで強制経口投与した。

母動物毒性に関するNOELは100 mg/kg/日、LOELは処置期間初期における体重増加抑制および摂餌量低下に基づいて300 mg/kg/日であった。いずれの用量水準においても発生毒性は認められなかった。発生毒性に関するNOELは300 mg/kg/日（HDT）以上であり、LOELは確立されなかった（MRID 00148521）。

f. 生殖毒性

二世代生殖毒性試験において、Sprague-Dawley系ラット（各群各性別28匹）に飼料中濃度0、500、1500、5000 ppm（それぞれ雄性F0動物で0、40、115、399 mg/kg/日、雌性F0動物で0、46、131、448 mg/kg/日、交配前期間中）のジフェニルアミン（99.8%）を投与した。

全身毒性に関するNOELは500 ppm（雄で40 mg/kg/日、雌で46 mg/kg/日）未満であった。LOELは脾臓の肉眼的病理所見（肥大、変色）、腎臓の顕微鏡所見（近位曲尿細管の褐色色素）、肝臓の顕微鏡所見（肝肥大およびクッパー細胞の褐色色素）および脾臓の顕微鏡所見（うっ血およびヘモジデリン沈着）に基づいて500 ppm以下であった。

1500および5000 ppmにおいて発生毒性が認められ、5000 ppmで授乳期間を通したF1新生児（対照と比較して11～25%低下）、5000 ppmで授乳4日目から21日目までのF2新生児（対照と比較して10～29%低下）、1500 ppmで授乳14日目（10%）および21日目（12%）のF2新生児の有意な体重減少によって立証された。発生毒性に関するNOELは500 ppm（母動物で46 mg/kg/日）、LOELは後期授乳期におけるF2新生児の体重減少に基づいて1500 ppm（母動物で131 mg/kg/日）であった。5000 ppmの両世代で分娩時の同腹児数減少（F2同腹児で有意差あり）として生殖毒性が認められた。生殖毒性に関するNOELは1500 ppm（母動物で131 mg/kg/日）であり、LOELは両世代における同腹児数減少に基づいて5000 ppm（母動物で448 mg/kg/日）であった（MRID 42638101）。

g. 変異原性

Salmonella typhimurium/哺乳動物ミクロソームプレート組込み試験

この細菌試験系において、ジフェニルアミンに変異原性作用はなかった（MRID 42312101）。

L5178Y TK+/-マウスリンパ腫前進突然変異試験

この分析系において、ジフェニルアミンは弱い変異原性物質であると考えられた（MRID 42332101）。

マウス小核試験において、250、500、1000 mg/kg（雄）または375、750、1500 mg/kg（雌）のジフェニルアミン（99.9%）を単回強制経口投与しても、投与24、48、72時間後にICRマウスから採取した骨髄細胞中の多染性赤血球の小核出現頻度が有意に上昇することはなかった。

（MRID 42312001）。

2. 用量-反応評価

a. 参照用量

HED参照用量（RfD）/ピアレビュー委員会（1997年4月1日付け文書）は、LOEL 10 mg/kg/日のイヌ慢性毒性試験に基づいてRfDを確立するよう勧告した。種間外挿および種内変動の両方を考慮して不確実性係数（UF）100を使用した。NOELが得られなかったことと、この試験で検討されなかったメトヘモグロビン血症の発現に関する当該委員会の懸念を考慮して、追加不確実性係数3が勧告された。これに基づいて、RfDは0.03 mg/kg/日と計算された。

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議（JMPR）が本化学物質の審査を行い、当該専門家会議によって許容1日摂取量（ADI）0.02 mg/kg/日が確立された。

b. 発がん性分類およびリスク定量化

HED参照用量（RfD）/ピアレビュー委員会（1997年4月1日付け文書）は、発がん性に関してジフェニルアミンを「おそらく発がん性なし」に分類した。この分類は、雄性または雌性CD-1マウスまたはSprague-Dawley系ラットのいずれかを用いた2種類の許容される発がん性試験で発がん性を示す証拠が認められなかったことに基づいている。

252　ジフルフェンゾピル
US
(P-US-252(2)) EPA Federal Register, Vol. 64, No. 18, Rules and Regulations (1999)

A.　毒性プロファイル

1.　急性毒性試験は、毒性分類 III または IV の原体級ジフルフェンゾピルをすべての暴露経路について試験する。ジフルフェンゾピルは皮膚感作物質ではない。

2.　雌雄の Wistar ラットを用いた亜慢性混餌投与試験

無毒性量 (NOAEL) は、平均体重増加量の低下および飼料効率の低下に基づいて 5,000 ppm（雄：352 mg/kg/日、雌：431 mg/kg/日に相当）に設定された。

3.　雌雄の CD-1 マウスを用いた 13 週間の混餌投与試験

NOAEL は 7,000 ppm（雄：1,225 mg/kg/日、雌：1,605 mg/kg/日に相当）と決定された。試験されたいずれの用量においても、雌雄のマウスに投与関連性の影響は観察されなかった。

4.　イヌを用いた亜慢性毒性試験

この試験の最小毒性量（LOAEL）は、骨髄における赤血球過形成、肝臓における髄外造血および Kupffer 細胞におけるヘモジデリン沈着の発生に基づいて、10,000 ppm（雄：403 mg/kg/日、雌：424 mg/kg/日）である。また、NOAEL は 1,500 ppm（雄：58 mg/kg/日、雌：59 mg/kg/日）である。

5.　亜慢性経皮毒性試験

全身毒性についての NOAEL は 1,000 mg/kg/日と決定された。試験したすべての用量において、雌雄のウサギに投与関連性の全身影響の明白な徴候は観察されなかった。

6.　イヌを用いた慢性毒性試験

ジフルフェンゾピル（98.1% a.i.）は、0、750、7,500 または 15,000 ppm（雄：0、26、299 または 529 mg/kg/日、雌：0、28、301 または 538 mg/kg/日）の用量で、ビーグル犬（4 頭/性別/用量）に 52 週間混餌投与された。この試験の LOAEL は、骨部の骨髄における赤血球過形成、網状赤血球増加症ならびに肝臓、腎臓および脾臓におけるヘモジデリン沈着の増加に基づいて、7,500 ppm（雄：299 mg/kg/日、雌：301 mg/kg/日）である。また、NOAEL は 750 ppm（雄：26 mg/kg/日、雌：28 mg/kg/日）である。

7. 雌雄の CD-1 マウスを用いた発がん性試験

ジフルフェンゾピルは、試験した用量において、雄または雌のマウスに発がん性を引き起こす徴候はなかった。

8. 雌雄の Wistar ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験

ジフルフェンゾピルは、試験した用量において発がん性を引き起こす徴候を示さなかった。対照群と処理群で、良性腫瘍と悪性腫瘍の発生率は同等であった。

9. Sprague Dawley ラットを用いた発生毒性試験

摂餌量および体重増加量の減少に基づいて、母動物 NOAEL は 300 mg/kg/日、母動物 LOAEL は 1,000 mg/kg/日である。

胎仔の体重減少および骨格の変化に基づいて、発生毒性の LOAEL は 1,000 mg/kg/日である。また、発生毒性の NOAEL は 300 mg/kg/日である。

10. New Zealand White Hra を用いた発生毒性試験

摂餌量の減少および毒性を示す一般状態の変化（異常な糞）は見られなかったが、体重増加量の最低限の減少に基づいて、母動物 LOAEL は 100 mg/kg/日である。また、母動物 NOAEL は 30 mg/kg/日である。

骨格変異（過剰助骨化部位）に基づいて、発生毒性の LOAEL は 1,000 mg/kg/日である。また、発生毒性の NOAEL は 100 mg/kg/日である。

11. Wistar ラットを用いた 2 世代繁殖試験

繁殖毒性の NOAEL は 2,000 ppm（113.1～175.9 mg/kg/日）である。

12. Crl:CD BR ラットを用いた急性神経毒性試験

LOAEL は決定されなかった。急性神経毒性の NOAEL は 2,000 mg/kg（限界用量）である。

13. Crl:CD BR ラットを用いた亜慢性神経毒性試験

この試験の毒性学的 LOAEL は、体重増加量の低下に基づいて、雌雄ともに 1,000 mg/kg/日である。毒性学的 NOAEL は 75 mg/kg/日である。

14. *Salmonella typhimurium* を用いた変異原性試験

被験物質がバックグラウンドを上回る変異コロニーを誘発したことを示す証拠はなかった。

15. L5178Y（TK +/-）マウスリンパ腫細胞における哺乳類細胞遺伝子突然変異試験

被験物質は、S9 活性化の存在下および非存在下で、マウスの L5178Y 細胞の TK 遺伝子座における前進突然変異に対して陰性であると考えられる。

16. マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験

被験物質はこの小核試験において陰性であると考えられる。

17. 不定期 DNA 合成試験

不定期 DNA 合成（放射性トレーサ法（核あたりの銀粒子数の計数）によって決定される）が誘発されたことを示す証拠は認められなかった。

260　シマジン
USA
(P-US-260) EPA. Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances. Simazine: Revised Preliminary HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED); Revised for Error Correction. PC Code No: 080807. DP Barcode: D307022 (2005)

ハザード特性評価

シマジンに急性毒性作用はない。シマジンはアトラジンやその他4種類の塩素化トリアジン系化合物と共通する毒性メカニズムを有する。シマジン、アトラジン、プロパジン、およびこれらの化合物に共通する3種類の塩素化分解物は全て、種々の動物種を通して神経内分泌作用を示す。シマジンはラットのホルモン濃度を変化させ、発生や生殖に影響を及ぼす可能性がある。これらの神経内分泌作用は規制上問題となっている主要毒性作用である。これらの作用は時間と用量に依存する。この主要作用に加えて、動物にシマジンを曝露すると、極軽度の血液作用や体重および臓器重量変化が誘発されることが明らかになっている。試験動物の発生や生殖に影響する神経内分泌作用はヒトにとって意味があると考えられている。

シマジンは過去にグループC発がん性物質(ヒトに対して発がん性を示す可能性がある)に分類されていたが、「ヒトに対しておそらく発がん性なし」への分類変更が保留状態になっている。アトラジン同様、シマジンはSprague-Dawley系ラットで乳腺癌を誘発することが明らかになっており、また、アトラジン同様、Sprague-Dawley系ラットにおけるこの腫瘍形成メカニズムは神経内分泌系が関与するメカニズムを基本としている。しかしながら、検討した他の動物種またはラット系統では認められていないことから、この腫瘍形成メカニズムはSprague-Dawley系ラットという種/系統に特異的なものであると考えられる。2000年6月、科学諮問委員会（SAP）は、アトラジン、シマジンおよびその他の塩素化トリアジン系化合物で共通し、Sprague-Dawley系ラットにおける腫瘍形成の原因となる毒性メカニズムはヒトには影響しないと結論した。

シマジンとアトラジンには類似性があることから、LH サージ（28 日間試験）や膣細胞に対してアトラジンと同等の影響を示すことが示唆されているシマジンに関する利用可能な内分泌データ（但し、成熟動物試験に限定されている）から判断して、共通する毒性メカニズムに関して、シマジンはアトラジンや塩素化分解物と同等の効力を発揮すると考えられる。神経内分泌作用に基づく毒性に関して、シマジンとアトラジンは共通するメカニズムを有すること、また、特に若齢動物に関して、シマジンの神経内分泌作用に関するデータベースはアトラジンのデータベースに比べて頑健性が低いこと、さらに、神経内分泌作用は規制上問題となる主要作用であることから、アトラジンのデータをシマジンのブリッジングデータとして使用することができると結論された。

従って、エンドポイント選択に関して、評価チームはシマジンのエンドポイントを選択するためにアトラジンの内分泌関連データについて検討した。シマジンの全てのリスク評価シナリオについて、アトラジンの神経内分泌関連エンドポイントを選択した。但し、例外として、急性参照用量については、内分泌メカニズムとは明確な関連性のない発生作用（骨化）が明らかになったシマジン試験に基づいて選択した。エンドポイント選択を裏付けるさらなる根拠を本章の残りの部分に示す。

アトラジンに関する FQPA 決定はその神経内分泌作用に基づいていたので、シマジンチームはシマジンにとって意味のあるアトラジンに関する FQPA 決定について検討した。従って、シマジンに関する FQPA 安全係数の必要性を見極める際、同様の理論的根拠を用いた。特に、アトラジンに関して注意する必要があるのは、若齢ラットを用いた試験で特定の発育期間（例えば、ラット思春期試験では生後 20～50 日目）の短期投与に限定して焦点が当てられたため、以下の 2 つの問題が生じたことである。すなわち、初期発生期間中の見かけの感受性に関連する不確実性と発生期間全体を通したより長期投与の影響に関する不確実性である。内分泌撹乱に関する文献調査から（EPA 1997 Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis by Crisp et al および 1999 NAS Report on Hormonally Active Agents in the Environment）、他の内分泌撹乱物質で初期発生期間中の曝露に関連して感受性が上昇する可能性があることが明らかになっている。従って、内分泌撹乱作用を有する化学物質の場合、発生期間中の臨界期について評価することは重要なことである。この同じ理論的根拠が発生途中の若齢動物に対するシマジンの

影響についても適用されている。

Table 4.1 a Acute Toxicity Profile - Simazine				
Guideline No.	Study Type	MRID(s)	Results	Toxicity Category
870.11	Acute Oral	148897	LD_{50} > 5 g/kg (M&F combined)	IV
870.12	Acute Dermal	148898	LD_{50} > 2 g/kg (M&F combined)	III
870.13	Acute Inhalation	148899	LC_{50} > 1.71 mg/L	III
870.24	Primary Eye Irritation	148900	Slight irritant	IV
870.25	Primary Dermal Irritation	148901	PIS = 0.2	IV
870.26	Dermal Sensitization	41184501	Negative	N/A

Table 4.1.b. Subchronic, Chronic and Other Toxicity Profile for Simazine		
Guideline No./ Study Type	**MRID No. (year)/ Classification /Doses**	**Results**
870.3100 90-Day oral toxicity (rat)	00143265 (1985) 0, 14.25, 142, or 276 mg/kg/day	NOAEL = not identified. LOAEL = 14.25 mg/kg/day, based on decreased body weight gain, decreased food consumption and hematological changes.
870.3150 13-Week dietary toxicity (dog)	00146655 M: 6.9, 65.2, 133.6 F: 8.2, 64.3, 136.7	NOAEL = 6.9 mg/kg/day (M); 8.2 mg/kg/day (F) LOAEL = 65.2 mg/kg/day (M); 64.3 mg/kg/day (F) based on decreased body weight/body weight gain, decreased food consumption, organ weight changes, decreased serum glutamate oxaloacetate (SGOT) and reduced alkaline phosphatase activities (females).
870.3200 21/28-Day dermal toxicity (rat)	00005767 (1980) 0, 10, 100 or 1000 mg/kg/day	systemic NOAEL = 1000 mg/kg/day systemic LOAEL = not identified.
870.3700a Prenatal developmental in Rat	40614403 (1986) 0, 30, 300 or 600 mg/kg/day	Maternal NOAEL = 30 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day based on decreased body weight/body weight gain, and decreased food utilization. Developmental NOAEL = 30 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day based on skeletal variations.
870.3700b Prenatal developmental in Rabbit	00161407 (1984) 0, 5, 75 or 200 mg/kg/day	Maternal NOAEL = 5 mg/kg/day LOAEL = 75 mg/kg/day based on decreased body weight gain, decreased food consumption, increased tremors, and stool alterations. Developmental NOAEL = 75 mg/kg/day LOAEL = 200 mg/kg/day based decreased fetal weight and increased skeletal variations.
870.3800 Reproduction and fertility effects (Rat)	41803601 (1991) 0, 10, 100, or 500 ppm M: 0, 0.56, 5.61, 28.9 mg/kg/day F: 0, 0.7, 7.04, 34.96 mg/kg/day	Parental/Systemic NOAEL = 0.56 mg/kg/day (M); 0.7 (F) LOAEL = 5.61 mg/kg/day (M); 7.04 mg/kg/day (F), based on decreased body weight/body weight gain. Offspring NOAEL = 31.93 mg/kg/day LOAEL = not identified

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.4100b Chronic toxicity (dog)	40614402 Acceptable-guideline M: 0, 0.68, 3.41, 42.9 mg/kg/day F: 0, 0.76, 3.64, 44.9 mg/kg/day	NOAEL = 3.41 mg/kg/day (M); 0.76 mg/kg/day (F) LOAEL = 42.9 mg/kg/day (M) based on decreased body weight gains, increased platelet counts, and increased adrenal/brain weight ratio; 3.64 mg/kg/day (F), based on decreased body weight gain, hematological effects (decreased levels of red blood cell counts, hemoglobin and hematocrit) and increased adrenal weight, adrenal/brain weight ratio, and adrenal/body weight ratio.
870.4200 Carcinogenicity (rat)	40614405 Acceptable-guideline 0, 10, 100, or 1000 ppm M: 0, 0.4, 4.2, or 45.8 mg/kg/day F: 0, 0.5, 5.3, or 63.1 mg/kg/day	NOAEL = 0.4 mg/kg/day (M); 0.5 mg/kg/day (F) LOAEL = 4.2 mg/kg/day (M) based on decreased leukocyte counts; 5.3 mg/kg/day (F), based on hematological changes and decreased body weight gain. Carcinogenicity -treatment-related increase in mammary carcinomas and fibroadenomas tumor incidence.
870.4300 Carcinogenicity (mouse)	40614404 (1988) Acceptable-guideline 0, 40, 1000 or 4000 ppm M: 0, 5.3, 131.5, 542 mg/kg/day F: 0, 6.2, 160, 652.1 mg/kg/day	NOAEL = 5.3 mg/kg/day (M); 6.2 mg/kg/day (F) LOAEL = 131.5 mg/kg/day (M), 160 mg/kg/day (F) based on decreased body weight/body weight gain. No evidence of carcinogenicity.
Gene Mutation: In vitro Bacterial Gene Mutation (Bacterial system, Salmonella typhimurium) gene mutation assay 870.5100	40614406 (1987) Acceptable-guideline 0, 10, 25, 50, 100, or 250 µg/plate in the in the presence and absence of mammalian metabolic activation (S9-mix)	There was no evidence of induced mutant colonies over background.
Cytogenetics: In vivo Mammalian Cytogenetics - Micronucleus Assay 870.5395	41442901 (1988) Acceptable-guideline 1250, 2500 or 5000 mg/kg	There was no significant increase in the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in bone marrow.
Unscheduled DNA Synthesis in Rat Hepatocytes/Mammalian Cells 870.5550	41441902 (1989) Acceptable-guideline 1.57, 4.72, 14.17, 42.5, 85 or 170 µg/ml	There was no evidence that UDS was induced by exposure to simazine.
870.6200a Acute neurotoxicity screening battery	Not available.	N/A
870.6200b Subchronic neurotoxicity screening battery	Not available.	N/A

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.7485 Metabolism and pharmacokinetics (rat)	00143266 (1986) Acceptable-guideline	At the low dose (0.5 mg/kg) of radiolabeled simazine, the principal route of excretion was via the urine, however, at the higher dose (200 mg/kg) the principal route of excretion was via the feces. Significant radioactive residues remained in the tissues of the rat for extended periods of time. Results indicate that 94 to 99% of the elimination of radioactive material occurred within 48 to 72 hours with a half-life of 9 to 15 hours. Elimination of the remaining radioactivity exhibited 21- to 32-hour half-life values. Heart, lung, spleen, kidney, and liver appear to be principal sites of retention of radioactivity. However, erythrocytes concentrated radioactivity to higher levels than did other tissues, perhaps due to high affinity of the triazine ring for cysteine residues of hemoglobin, a phenomenon apparently unique to rodent species.
Dermal Absorption - rat.	40614409 (1988) Acceptable-guideline	Male rats were received doses of 0.1 or 0.5 mg/cm^2 radiolabeled simazine for 2, 4, 10 or 24 hours. Dermal absorption was less than 1% at both doses and all time points. However, 11-20% of the low dose and 31-41% of the high dose remained on skin, and potentially absorbable.
Special Study - in vivo endocrine effects in rats. Acceptable-Non-guideline	43598614	In a special study (MRID 43598614) on in vivo endocrine effects, atrazine and simazine (>96 % a.i.) were administered to11 female rats/dose/strain (both Sprague-Dawley and Fischer 344 rats were used) by oral gavage at dose levels of 0, 100, and 300 mg/kg/day for 14 to 23 days depending on time to achieve proestrus. The LOAEL for systemic toxicity is 100 mg/kg/day for both atrazine and simazine, based on body weight effects and reproductive organ weight effects for atrazine. The NOAEL for toxicity cannot be determined. The LOAEL for endocrine effects of atrazine is 100 mg/kg/day based on organ weight effects, plasma hormone changes (estradiol), estrus cycle lengthening, and vaginal cytology. The NOAEL for endocrine effects of atrazine cannot be determined. The LOAEL for endocrine effects of simazine is 300 mg/kg/day based on organ weight effects and vaginal cytology. The NOAEL for endocrine effects of simazine is 100 mg/kg/day.
Special Study - LH surge in rats Acceptable-Nonguideline	45471002	In a special study (MRID 45471002) on the effects of chlorotriazines on luteinizing hormone (LH) surge, simazine (100%, batch no. SG202028GB10), diaminochlorotriazine (DACT) (96.8%, batch no. GP720301) and atrazine (97.1% , batch no. SG8029BA10) were administered to 20 Sprague-Dawley Crl:CD BR female rats/dose/group by oral gavage at dose levels of 0, 2.5, 5, 40, 200 mg/kg bw/day (equivalent to 12.4, 24.8, 198.3, and 991.6 µmol//kg/day for simazine; for 17.2, 34.4, 274.9, 1374.6 µmol//kg/day for DACT; and 11.6, 23.2, 185.4, 927.2 µmol//kg/day for atrazine) once daily for at least 4 weeks. The LOAEL for systemic toxicity is 40 mg/kg/day for simazine, DACT, and atrazine, based on body weight effects. The NOAEL for all three compounds is 5 mg/kg/day. The LOAEL for endocrine effects for simazine, atrazine, and DACT is 40 mg/kg/day, based on analyses of pre-peak, peak, and post-peak LH concentrations, adjusted peak LH response, and comparison of responses between compounds (at the same dose levels). The NOAEL for endocrine effects for simazine atrazine, and DACT is 5.0 mg/kg/day.

Table 4.1. c. Subchronic, Chronic and Other Toxicity Profile for Hydroxy-atrazine		
Guideline No./ Study Type	**MRID No. (year) /Doses**	**Results**
870.3100 90-Day oral toxicity rodents	MRID 41293501 (1989) 0, 10, 100, 300, 600 ppm 0, 0.6, 6.3, 18.9, 37.5 mg/kg/day - males 0, 0.8, 7.4, 22.8, 45.6 mg/kg/day - females	NOAEL = 6.3 mg/kg/day in males and 7.4 mg/kg/day in females LOAEL = 18.9 mg/kg/day in males and 22.8 mg/kg/day in females based on kidney alterations .
870.3700a Prenatal developmental in rodents	MRID 41065202 (1989) 0, 5, 25, or 125 mg/kg/day	Maternal NOAEL = 25 mg/kg/day Maternal LOAEL = 125 mg/kg/day based on decreased food consumption during the dosing period and enlarged and mottled kidneys. Developmental NOAEL = 25 mg/kg/day. Developmental LOAEL = 125 mg/kg/day based on increased incidence of partially ossified interparietal and hyoid bones and decreased fetal body weight.
870.4100a (870.4300) Combined Chronic Toxicity/ Oncogenicity – Rat	MRID 43532001 (1995) 0, 10, 25, 200, 400 ppm 0, 0.39, 1.0, 7.8, 17.4 mg/kg/day - males 0, 0.5, 1.2, 9.4, 22.3 mg/kg/day - females	NOAEL = 1.0 mg/kg/day for males and 1.2 mg/kg/day for females LOAEL = 7.8 mg/kg/day for males and 9.5 mg/kg/day for females based on gross and histopathological effects in the kidneys
870.5100 Bacterial reverse mutation assay	MRID 40722304 (1988) 0, 20, 78, 313, 1250, 5000 µg/0.1 ml	No increases in revertant colonies in TA 98, 100, 1535, and 1537 Salmonella strains exposed to precipitating concentrations (313 µg/plate and above) both with and without activation system.
870.5375 Micronucleous assay	MRID 41479401 (1988) 0, 1250, 2500, 5000 mg/ml	No increase in micronuclei in mice treated with acute intubated doses up to the limit dose of 5000 mg/ml.
870.5550 UDS assay	MRID 40722305 (1988) 0, 13.9, 41.7, 125, 375, 750, 1500 µg/ml	No evidence of unscheduled DNA synthesis was found up to the limits of solubility (increasing precipitation from 500 µg/ml) and at concentrations approaching toxicity (1500 µg/ml) in primary hepatocyte cultures treated *in vitro*.
870.5550 UDS assay	MRID 40888101 (1988) 0, 13.9, 41.7, 125, 375, 750, 1500 µg/ml	Negative up to the limits of solubility (increasing precipitation from 500 µg/ml) and severe cytotoxicity (1500 µg/ml) in human fibroblast cells

Table 4.4 Summary of Toxicological Doses and Endpoints for Simazine			
Exposure Scenario	**Dose used in Risk Assessment, UF**	**Special FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment**	**Study and Toxicological Effects**
Incidental Oral Intermediate-Term (30-180 days)	NOAEL = 1.8 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential	**6-month LH surge study in rat w/ Atrazine** LOAEL = 3.65 mg/kg/day based on estrous cycle alterations and LH surge suppression
Dermal short-term (1-30 days)	NOAEL = 6.25 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential LOC = 100 (MOE) occupational)	**28-day Pubertal study in rats w/ Atrazine** LOAEL = 12.5 mg/kg/day based on delayed preputial separation
Dermal intermediate-term (30-180 days)	NOAEL = 1.8 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential LOC = 100 (occupational)	**6-month LH surge study in rat w/ Atrazine** LOAEL = 3.65 mg/kg/day based on estrous cycle alterations and LH surge suppression
Dermal long-term (30-180 days)	NOAEL = 1.8 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential LOC = 100 (occupational)	**6-month LH surge study in rat w/ Atrazine** LOAEL = 3.65 mg/kg/day based on estrous cycle alterations and LH surge suppression
Inhalation short-term (1-30 days)	NOAEL = 6.25 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential LOC = 100 (MOE) occupational)	**28-day Pubertal study in rats w/ Atrazine** LOAEL = 12.5 mg/kg/day based on delayed preputial separation
Inhalation intermediate-term (30-180 days)	NOAEL = 1.8 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential LOC = 100 (occupational)	**6-month LH surge study in rat w/ Atrazine** LOAEL = 3.65 mg/kg/day based on estrous cycle alterations and LH surge suppression
Inhalation long-term (30-180 days)	NOAEL = 1.8 mg/kg/day UF = 100	3X for residual Hazard-based concerns LOC = 300 (MOE) residential LOC = 100 (occupational)	**6-month LH surge study in rat w/ Atrazine** LOAEL = 3.65 mg/kg/day based on estrous cycle alterations and LH surge suppression
Dermal absorption = 6% (human data for atrazine)			
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Current Classification: Group C Carcinogen (possible human carcinogen) with $Q^*_1 = 1.2 \times 10^{-1}$. Pending reclassification by CARC to "Not Likely to be Carcinogenic to Humans" as per common mode of toxicity with atrazine.		

UF = uncertainty factor, FQPA SF = Special FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowest observed adverse effect level, PAD = population adjusted dose (a = acute, c = chronic) RfD = reference dose, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern

* Refer to Section 4.5

278　スピロキサミン
USA
(P-US-278) EPA Spiroxamine; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.69. page 42560, July 16 (2004)

毒性学的プロファイル

スピロキサミ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。

亜慢性毒性試験から、スピロキサミン毒性の標的臓器は肝臓であることが明らかになっている。亜慢性毒性試験では肝酵素上昇を伴う極軽度～軽度の肝毒性という特徴が認められた。スピロキサミンの強力な刺激作用のため、食道や前胃の粘膜が角化異常や過形成を示していた。イヌにスピロキサミンを長期投与すると、肝細胞肥大、白内障および肝臓変色が誘発された。ラットでは長期投与によって、雌の死亡率が上昇し、雌雄両方の体重減少や体重増加抑制が認められ、雌雄両方で食道角質増殖が誘発される一方、マウスでは、長期投与によって、子宮小結節、雄の副腎過形成、雌の食道・前・舌の角化異常、雌の耳介や尾部の表皮肥厚が発現した。ラットの発生作用は必然的に骨化遅延を伴っていた。ウサギでは発生作用は認められなかった。データベースに登録されているいずれの発生毒性試験においても、スピロキサミン曝露後に若齢動物の感受性が上昇することを示す証拠は認められなかった。急性神経毒性試験において、立毛や軽度～中等度協調歩行異常、ならびに雄の前肢握力低下や着地開脚幅低下という機能観察試験（FOB）作用によって特徴付けられるスピロキサミン誘発性軽度神経毒性を示す証拠が得られた。ラットを用いた急性または亜慢性毒性試験では神経異常は認められず、亜慢性毒性試験で神経毒性が検出されることもなかった。ラットおよびマウス発がん性試験の両方で示唆されているように、スピロキサミンに発がん性作用はない。さらに、数種の in vivo および in vitro 試験から判断して、スピロキサミンには変異原性作用もない。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity–rodents (rats) active ingredient (a.i.)	NOAEL = M: 9.3, F: 13.2 mg/kg/day LOAEL = M: 54.9, F: 75.1 mg/kg/day based on decreased body weights and body weight gains in both sexes, hyperkeratosis and hyperplasia/hypertrophy in the esophagus of both sexes and hyperkeratosis in the forestomach of males. Minimal to marked hyperkeratosis in the tongue of both sexes. Slight multifocal hyperplasia in the urinary bladder of both sexes. Minimal to slight hyaline droplet degeneration in the liver in males.
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (rats) Metabolite KWG 4168 N-oxide	NOAEL = M: 8.8, F: 9.7 mg/kg/day LOAEL = M: 45.0, F: 53.6 mg/kg/day based on hyperkeratosis in the esophagus and forestomach
870.3150	90–Day oral toxicity–nonrodents (dogs)	NOAEL = M: 16.19, F: 15.05 mg/kg/day LOAEL = M: 20.02, F: 21.29 mg/kg/day based on decreased albumin in females, increased absolute and relative liver weights in males, and increased diffuse hepatocytomegaly in males
870.3200	21/28–Day dermal toxicity (rabbit)	NOAEL = 0.2 mg/kg/day LOAEL = 0.5 mg/kg/day based on erythema at the application site
870.3465	28–Day inhalation toxicity (rats)	NOAEL = 23.6 mg/kg/day (0.087 mg/L) LOAEL = 140.5 mg/kg/day (0.518 mg/L) based on decreased body weights and body weight gains, increased incidences of clinical signs of toxicity and dermal irritation, thymic atrophy, and toxicity to the skin, respiratory system, and liver
870.3700	Prenatal (oral) developmental-rodents (rats)	*Maternal* NOAEL = 30 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on decreased body weights, body weight gains, and food consumption *Developmental* NOAEL = 30 mg/kg/day LOAEL = 100 mg/kg/day based on increased incidence of delayed skeletal development (incomplete ossification) of the os interparietal (fetal and litter incidences) and os parietale (fetal incidences)

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.3700	Prenatal (dermal) developmental–rodents (rats)	*Maternal (Systemic)* NOAEL = 5 mg/kg/day LOAEL = 10 mg/kg/day based on decreased body weight gains *Maternal (Dermal)* NOAEL = less than 5 mg/kg/day LOAEL (Dermal) = 5 mg/kg/day based on very slight erythema and/or slight scaling of skin *Developmental* NOAEL = 20 mg/kg/day LOAEL = 80 mg/kg/day based on the increased fetal and litter incidence of incomplete/non-ossification of the os occipital and the increased non-ossification of the left distal phalanx of digit number 4 of the forelimb
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents (rabbits)	*Maternal* NOAEL = 20 mg/kg/day LOAEL = 80 mg/kg/day based on mortality, clinical signs of toxicity (encrusted mouth, anal prolapse, and little/soft feces), decreased body weight gains, and decreased food consumption *Developmental* NOAEL = 80 mg/kg/day LOAEL: Not Achieved
870.3800	Reproduction and fertility effects (rats)	*Parental/Systemic* NOAEL = M: 2.5, F: 2.7 mg/kg/day LOAEL = M: 10.8, F: 11.9 mg/kg/day based on decreased food consumption during lactation and on increased incidences of esophageal hyperkeratosis in females *Reproductive* NOAEL = M: 44.8, F: 48.8 mg/kg/day LOAEL = Not achieved *Offspring* NOAEL = M: 10.8, F: 11.9 mg/kg/day LOAEL = M: 44.8, F: 48.8 mg/kg/day based on decreased litter size and pup weight and increased clinical signs of toxicity in the F1 generation
870.4100	Chronic toxicity–dogs	NOAEL = M: 2.47, F: 2.49 mg/kg/day LOAEL = M: 28.03, F: 25.84 mg/kg/day based on hepato/cytomegaly, cataracts, and decreased albumin in males and females; liver discoloration and decreased triglycerides in females; and increased alanine aminotransferase in males
870.4200	Carcinogenicity–rats	NOAEL = M: 4.22, F: 5.67 mg/kg/day LOAEL = M: 32.81, F: 43.04 mg/kg/day based on increased mortality in females, decreased body weights and body weight gains in both sexes, and increased esophageal lesions in both sexes No evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity–mice	NOAEL = M: 41.0, F: 64.6 mg/kg/day LOAEL = M: 149.8, F: 248.1 mg/kg/day based on uterine nodules, hyperplasia in the adrenal gland of males, hyperkeratosis in the esophagus, forestomach, and tongue of females, and acanthosis in the pinnae and tails of females No evidence of carcinogenicity
870.5100	Gene mutation (Ames Test)	Negative, ±S9 up to cytotoxic 1,000 µg/plate

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.5395	Cytogenetics	Negative, at clinically toxic i.p. dose
870.5300	Mammalian cells in culture	Negative, ±S9 up to cytotoxic/precipitation 200 µg/mL
870.5375	Chromosome aberrations	Negative, ±S9 up to cytotoxic doses
870.5550	Unscheduled DNA synthesis	Negative, ±S9 up to severe cytotoxicity
870.6200	Acute neurotoxicity screening battery	NOAEL = 10 mg/kg LOAEL = 30 mg/kg based on clinical signs (piloerection and slight to moderate gait incoordination) and FOB effects (decreased forelimb grip strength and foot splay) in males
870.6200	Subchronic neurotoxicity screening battery	NOAEL = M: 2.4, F: 2.5 mg/kg/day LOAEL = M: 10.6, F: 11.1 mg/kg/day based on decreased bodyweight gain, food consumption (males), and hyperkeratosis in the stomach, esophagus, and tongue
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics (rats)	Absorption was at least 60–70% and began immediately after administration with peak plasma concentrations at 1.5–2 hours post-dose at 1 mg/kg, and delayed to 8 hours at 100 mg/kg. More than 97% of the recovered radioactivity was excreted via urine and feces within 48 hours in all dose groups and more than 80% within 24 hours. Renal excretion accounted for the majority of the radioactivity (1.8:1 urine:feces on average).
870.7600	Dermal penetration (rats)	Dermal absorption factor: 52.5% at 8 hours

毒性学的エンドポイント

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

Exposure/Scenario	Dose Used in Risk Assessment, Interspecies and Intraspecies and any Traditional UF	Special FQPA SF and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute dietary (general population including infants and children)	NOAEL = 10 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.1 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD/Special FQPA SF = 0.1 mg/kg/day.	Acute neurotoxicity in rats LOAEL = 30 mg/kg/day based on clinical signs (piloerection and slight to moderate gait incoordination) and FOB effects (decreased forelimb grip strength and foot splay) in males on day 0-1
Chronic dietary (all populations)	NOAEL = 2.5 mg/kg/day UF = 300 Chronic RfD = 0.0083 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD/Special FQPA SF = 0.0083 mg/kg/day	Chronic oral toxicity study in dogs LOAEL = 28.03/25.84 mg/kg/day M/F based on hepatocytomegaly, cataracts, and decreased albumin in males and females; liver discoloration and decreased triglycerides in females; and increased alanine aminotransferase in males
Dermal exposure: Short- and intermediate-term (Residential)	Dermal (or oral) study NOAEL= 5 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = N/A	Prenatal toxicity study in rats (Dermal) the maternal LOAEL (systemic) = 20 mg/kg/day based on decreased body weight gains
Dermal exposure: Long-term (Residential)	Oral study NOAEL = 2.5 mg/kg/day (dermal absorption rate = 53%)	Residential LOC for MOE = N/A	Chronic oral toxicity in dogs LOAEL = 28.03/25.84 mg/kg/day (M/F) based on hepatocytomegaly, cataracts, and decreased albumin in males and females; liver discoloration and decreased triglycerides in females; and increased alanine aminotransferase in males
Short-term inhalation (1 to 30 days) (Residential)	Inhalation study NOAEL = 0.087 mg/L = 23.6 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = N/A	28–Day inhalation toxicity study in rats LOAEL = 0.518 mg/L = 140.5 mg/kg/day based on decreased body weights and body weight gains, increased incidences of clinical signs of toxicity and dermal irritation, thymic atrophy, and toxicity to the skin, respiratory system, and liver
Intermediate-term inhalation (1–6 months) (Residential)	Inhalation NOAEL = 0.087 mg/L = 23.6 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = N/A	Subchronic inhalation toxicity study in rats LOAEL = 0.518 mg/L = 140.5 mg/kg/day based on decreased body weights and body weight gains, increased incidences of clinical signs of toxicity and dermal irritation, thymic atrophy, and toxicity to the skin, respiratory system, and liver
Long-term inhalation (greater than 6 months) (Residential)	Oral study NOAEL = 2.5 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = N/A	Chronic oral toxicity study in dogs LOAEL = 28.03/25.84 mg/kg/day M/F based on hepatocytomegaly, cataracts, and decreased albumin in males and females; liver discoloration and decreased triglycerides in females; and increased alanine aminotransferase in males

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。ラット経口または経皮投与の子宮内曝露後またはウサギ経口投与の子宮内曝露後に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。

スピロキサミン曝露に起因する神経毒性の懸念はない。

結論

スピロキサミンの毒性および曝露データベースは、ある種の確認または解明試験を除いて、完全である。毒性データベースには、許容される/ガイドライン準拠急性および亜慢性神経毒性試験；ラット（経口および経皮）およびウサギ（経口）を用いた2種類の許容される/ガイドライン準拠発生毒性試験；許容される/非ガイドライン準拠ラット二世代生殖毒性試験が含まれている。ラット二世代生殖毒性試験は、第二世代の哺育率上昇や臨床毒性徴候に関する疑問があるため、許容される/非ガイドライン準拠試験として分類されている。第一世代の生殖毒性試験に関する要件を満たす十分なデータが存在するとともに、第二世代の哺育率上昇や臨床毒性徴候に関する解明データを提出することによって、この試験を許容される/ガイドライン準拠試験（二世代生殖毒性試験）にアップグレードすることが可能であると考えられる。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、用量水準30 mg/kg/日での立毛や軽度～中等度協調歩行異常、ならびに雄の前肢握力低下や着地開脚幅低下という機能観察試験（FOB）作用によって特徴付けられるスピロキサミン誘発性軽度神経毒性を示す証拠が得られた。ラットを用いた亜慢性神経毒性試験において、臨床徴候、FOB、運動活性、脳重量、眼科学的検査、肉眼的剖検、および神経病理検査結果が処置による影響を受けることはなかった。155 ppm（10.6 mg/kg/日）における処置に関連した影響は、雄1匹および雌1匹における食道角質増殖に限定されていた。35 ppm（2.4 mg/kg/日）では、処置に関連した影響は認められなかった。

ラット経口投与出生前毒性試験において、母動物の生存率または臨床徴候に対する処置の影響が認められることはなかった。流産、早産、または完全同腹児吸収は認められなかった。同様に、吸収数（早期および後期）、胎児数（生存または死亡）、着床後損失、胎児性比に対する処置の影響も認められなかった。処置に関連する外表、内臓または骨格変化

は認められなかった。

ラット経皮投与出生前毒性試験において、母動物生存率、臨床徴候、摂餌量または肉眼病理所見に対する影響は認められなかった。

ウサギ出生前毒性試験において、母動物の肉眼的病理所見または吸収数（早期、後期または完全同腹児吸収）、胎児数（生存または死亡）、着床後損失、胎児体重、または性比に対する処置の影響も認められなかった。処置に関連する外表または骨格変化は認められなかった。

懸念度分析および残存不確実性

入手されている発生毒性試験において、出生前毒性に関する残存不確実性の問題はない。しかしながら、ラット二世代生殖毒性試験に関する解明データが提供されるまで、出生後毒性に関してある程度の不確実性が存在する。

第一世代に関して入手されているデータから、後世代動物作用は親動物作用を誘発する用量より高い用量で発生したものであることが明らかになっていることと、慢性 RfD を算出するのに用いた用量（2.5 mg/kg/日）が後世代動物の NOAEL（10.8 mg/kg/日）の約 3 分の 1 であるという理由から、ラット二世代生殖毒性試験に関する疑問に対処するのに、(10 倍ではなく）3 倍という FQPA データベース不確実性係数は十分であると判断された。要求されている試験（二世代生殖毒性試験）によって、急性曝露シナリオには適用できないが、慢性曝露シナリオに適用可能なエンドポイントが得られると考えられることから、3 倍という不確実性係数は食事による慢性リスク評価のみに適用すべきである。現時点において、スピロキサミンが住宅使用されることはない。

上述のデータから判断して、出生前毒性に関する残存不確実性はなく、完全に許容される二世代毒性試験が欠如している点は 3 倍というデータベース不確実係数によって対処されることから、特別な FQPA 安全性は必要ない（すなわち、1 倍）と考えられる。

303　スルフェントラゾン
US
(P-US-303(2)) EPA Federal Register, Vol. 62, No. 46, Rules and Regulations (1997)

1. 毒性分類 III および IV の原体級スルフェントラゾンについて、一連の急性毒性試験が行われた。モルモットへの経皮投与後に感作性を示す証拠は観察されなかった。

2. ラットを用いた 90 日間の亜慢性毒性試験が行われた。
無影響量（NOEL）は、貧血症状に基づいて、雄で 19.9 mg/kg/日、雌で 23.1 mg/kg/日であった。

3. マウスを用いた 90 日間の亜慢性混餌投与試験
60 mg/kg/日（雄）および 79.8 mg/kg/日（雌）という NOEL の値は、体重および／または体重増加量の減少、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少、脾臓の顕微鏡的病理検査の結果に基づいて決定された。

4. イヌを用いた 90 日間の亜慢性混餌投与試験
28 mg/kg/日という NOEL の値は、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下、アルカリホスファターゼレベルの上昇、肝重量の増加、肝臓および脾臓の顕微鏡的変化に基づいて決定された。

5. イヌを用いた 12 か月間の混餌投与試験
血液学的影響および肝臓の顕微鏡的変化に基づいて、雄については 24.9 mg/kg/日、雌については 29.6 mg/kg/日という NOEL の値が確立された。

6. マウスを用いた 18 か月間の混餌投与／発がん性試験
93.9 mg/kg/日（雄）および 116.9 mg/kg/日（雌）という NOEL の値は、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の減少に基づいて決定された。いずれの用量においても、処理関連

性の腫瘍の増加は見られなかった。

7. ラットを用いた24か月間の混餌投与／発がん性試験

40.0 mg/kg/日（雄）および36.4 mg/kg/日（雌）という総合的なNOELの値は、血液学的影響および体重減少に基づいて決定された。発がん性を示す証拠は認められなかった。

8. ラットに対して25.0または50.0 mg/kg/日の用量で被験物質を投与する出生前経口発生毒性試験は、体重増加量の低下、脾臓重量の増加および脾臓の顕微鏡的変化に基づいて母動物のNOELの値を25 mg/kg/日と決定した。また、より高用量での胎仔の死亡、体重減少、骨格発達の異常に基づいて、胎仔のNOEL値を10 mg/kg/日と決定した。

9. EPAの要請を受けて、心臓への影響を調べるために、ラットに25.0および50.0 mg/kg/日を経口投与する補足的な経口発生毒性試験が行われた。その結果、胎仔の心臓発育に著しい影響は見られなかった。この試験の結果は、ラットに対して以前に実施されたスルフェントラゾンの発生試験で得られた母動物および胎仔に関する所見を追認するものであり、試験の結論を変えるものではなかった。

10. ラットを用いた経皮発生毒性試験において、母動物の（全身）無毒性量（NOAEL）は250 mg/kg/日と決定された。

発生（胎仔）毒性の無影響量（LOEL）は、胎仔の体重減少、胎仔の変化の発生率の増加、肋骨の発育不全、波状肋骨、不完全に骨化した腰椎弓、不完全に骨化した坐骨または恥骨、胸椎または肋骨の骨化部位数の減少に基づいて、250 mg/kg/日と決定された。発生（胎仔）毒性のNOELは100 mg/kg/日である。

11. ウサギを用いた発生毒性試験

母動物の（全身）LOELは、流産の増加、一般的状態の変化（血尿および糞の減少）、体重増加量の低下に基づいて、250 mg/kg/日である。母動物の（全身）NOELは100 mg/kg/日である。

発生（胎仔）毒性のLOELは、吸収の増加、同腹子あたりの生存胎仔数の減少、胎仔体重の減少に基づいて250 mg/kg/日である。発生（胎仔）毒性のNOELは100 mg/kg/日である。

12. ラットを用いた2世代繁殖試験

全身および生殖／発生パラメータに関するNOELとして、雄：14 mg/kg/日、雌：16 mg/kg/日という値が確立された。全身および生殖／発生パラメータに関するLOELは、雄：33 mg/kg/日、雌：40 mg/kg/日であった。全身影響は体重増加量の低下であった。一方、第二世代（F1）の雄では、LOELでの繁殖／発生影響として精巣の変性および／または萎縮が起こり、精巣上体の精子不足が生じた。F1世代の雄では、高用量で受精率の低下が見られた。また、両世代について、高用量では同腹仔数、仔の生存率、仔の体重も影響を受けた。

13. 補足的な2世代ラット繁殖試験

この試験は、最初の2世代繁殖毒性試験で観察された生殖／発生影響を追認した。RfD/Peer Review Committeeは、スルフェントラゾンは精査された試験条件のもとで発生および生殖毒性を示すと結論づけた。発生毒性試験はスルフェントラゾンが母動物には毒性を示さない投与量でも胚／胎仔に対して毒性を示すことを実証し、主として繁殖試験の第2世代の動物で著しい毒性影響が観察された。このため、これらの試験の結果は、同Committeeによる高度の懸念を引き出した。これらの動物は子宮内でスルフェントラゾンに暴露しているため、観察された生殖毒性が発生および／または遺伝子毒性機序に起因する可能性が示唆された。

14. 逆遺伝子突然変異試験（*salmonella typhimurium*）は代謝活性の有無によらず、陰性の結果をもたらした。

15. マウスのリンパ腫前進突然変異試験は陰性の結果をもたらしたが、代謝活性のない曖昧な結果であった。

16. マウスの小核試験は、340 mg/kgの腹腔内注射後に陰性の結果を示した。

17. ラットを用いた急性神経毒性試験

一般状態の変化発生率の上昇、機能観察総合検査（FOB）の所見および自発運動量の低下（投与後14日までに逆転した）に基づいて、NOELは250 mg/kg/日、LOELは750 mg/kg/日と決定された。神経病理学的影響を示す証拠はなかった。

18. ラットを用いた 90 日間の亜慢性神経毒性試験

雄の NOEL は 30 mg/kg/日、雌の NOEL は 37 mg/kg/日である。一般状態の変化発生率の増加、雌における体重、体重増加量および摂餌量の低下、ならびに 13 週目に観察された雌の自発運動量の増加に基づいて、雄の LOEL は 150 mg/kg/日、雌の LOEL は 180 mg/kg/日であった。末梢神経系または中枢神経系に対する神経病理組織学的影響はなかった。

19. ラットを用いた代謝試験

省略

EPA は、第 2 世代の雄の精巣および精巣上体で観察された病理組織学的所見をエンドポイントとして明示するラットの 2 世代繁殖試験で得られた NOEL の値（14 mg/kg/日）に基づき、また、不確実性係数として 1,000 を用いて、このリスク評価に関する参照用量（RfD）を 0.014 mg/kg/日と決定した。追加係数 10 および不確実性係数 1,000 は、乳児および子どもを追加保護するためのものである。

305 スルホスルフロン
USA
(P-US-305) EPA Sulfosulfuron:Pesticide Tolerance Federal Register/Vol.64 Page 27186,May 19,1999

A.毒性の概要

1. いくつかの急性毒性試験から、テクニカルスルホスルフロンを毒性カテゴリーⅢ又はⅣに分類する。テクニカルスルホスルフロンは、皮膚感作性物質ではない。
2. ラット亜慢性経口毒性試験では、スルホスルフロンを 0、20、200、2,000、6,000 及び 20,000ppm（雄では 0、1.2、12.1、123.2、370.3 及び 1,277.5mg/kg、雌では 0、1.5、14.6、144.3、447.5 及び 1,489.1mg/kg /日の平均一日摂取量に相当）の用量で 13 週間混餌投与した。雄の体重/体重増加量の減少、妊娠 14～21 日目に妊娠雌動物に生じうる体重増加量の減少及び結石形成に関連すると考えられる腎病変に基づき、全身毒性に対する最小毒性用量（LOAEL）は 20,000ppm（1,277.5mg/kg/日）である。無毒性量（NOAEL）は 6,000ppm（370.3mg/kg/日）である。
3. イヌ亜慢性経口毒性試験では、スルホスルフロンを 0、30、100、300 及び 1,000mg/kg/日の用量で 90 日間ゼラチンカプセルを用いて経口投与した。雌での尿結晶形成に引き続いて生じた膀胱の病変及び雌雄での異常尿中結晶に基づき、全身毒性に対する LOAEL は 300mg/kg である。全身毒性に対する NOAEL は、100mg/kg/日である。
4. ラット 28 日間経皮毒性試験では、スルホスルフロンを 0、100、300 及び 1,000mg/kg の用量で、一週間 5 日間、4 週間経皮投与した。NOAEL は、雌雄に試験した高用量の 1,000mg/kg/日である。
5. イヌ 1 年間慢性混餌投与毒性試験では、スルホスルフロンを 0、5、20、100 及び 500mg/kg/日の用量で、一週間 5 日間、1 年間ゼラチンカプセルを用いて経口投与した。雄での尿路結石形成に引き続いて生じた異常な尿中結晶及び膀胱病理所見に基づき、LOAEL は、500mg/kg/日である。NOAEL は、100mg/kg/日である。
6. ラット慢性混餌投与/がん原性試験では、スルホスルフロンを 0、50、500、5,000 及び 20,000ppm（雌のみ）の用量で 22 ヵ月間混餌投与した。20,000ppm で生存した雄を瀕死

状態のために 259 日目に屠殺した。被験物質の一日平均摂取量は、0、2.4、24.4 及び 244.2mg/kg/日（雄では 5,000ppm まで）であった。259 日目までの雄の 20,000ppm では 1,178.3mg/kg/日であり）、雌では 3.1、30.4、314.1 及び 1,296.5mg/kg/日であった。尿路の肉眼的/病理組織学的病変の発生数の増加、いくつかの組織の無機化（雄）、異常尿結晶及びアルブミンの減少（雄、投与期間終了時）に基づき LOAEL は 5,000ppm（244.2mg/kg/日）である。NOAEL は 500ppm（24.4mg/kg/日）である。膀胱の移行上皮乳頭腫及び癌は、雌では 1,296.5mg/kg/日（5,000ppm）に認められた。これらの腫瘍は、投与と関連すると判断された。

7. マウスがん原性試験では、スルホスルフロンを 0、30、700、3,000 及び 7,000ppm（雄では 0、4.0、93.4、393.6 及び 943.5mg/kg/日、雌では 0、6.5、153.0、634.9 及び 1,388.2mg/kg/日）の用量で、18 ヵ月間混餌投与した。雄での膀胱の尿結石形成に関連した肉眼的/病理組織学的所見に基づき、LOAEL は 3,000ppm（393.6mg/kg/日）である。NOAEL は 700ppm（93.4mg/kg/日）である。膀胱の良性間葉性腫瘍は、雄の 943.5mg/kg/日（7,000ppm）で生じた。これらの腫瘍は 393.6mg/kg/日（3,000ppm）の雄 1 例、対照群及び 1,388.2mg/kg/日（7,000ppm）の各雌 1 例に認められた。腎尿細管腺腫の発生数は、943.5 及び 1,388.2mg/kg/日又は 7,000ppm で雄各 1 例及び雌各 1 例に認められた。雌の間葉性腫瘍及び腺腫は、投与に関連すると判断された。

8. ラット 2 世代生殖毒性試験では、スルホスルフロンを 0、50、500、5,000 及び 20,000ppm の用量で交配前期間中に混餌投与した（一日平均被験物質摂取量は、親動物では、それぞれ雄では 0、3.1、31.6、312.1 及び 1,312.8mg/kg/日、雌では 0、3.6、36.2、363.2 及び 1,454.1mg/kg/日、F1a 成獣では、雄では 0、3.1、31.1、315.8 及び 1,378.8mg/kg/日、雌では 0、3.7、37.7、377.8 及び 1,598.0mg/kg/日に相当する）。生殖毒性に対する NOAEL は 20,000ppm（1,312.8mg/kg/日）であり、LOAEL は>20,000ppm である。交配前期間中、妊娠期間中及び授乳期間中の親体重及び/又は体重増加量の減少、死亡（雄）及び尿路結石に関連した膀胱の病理変化の発生率増加に基づき、親動物の全身に対する LOAEL は 20,000ppm である。親動物の全身に対する NOAEL は、5,000ppm（312.1mg/kg/日）である。離乳後幼若ラットの体重増加量減少に基づき、出生児に対する LOAEL は 20,000ppm（1,312.8mg/kg/日）であり、出生児に対する NOAEL は 5,000ppm（312.1mg/kg/日）である。

9. ラット発生毒性試験では、スルホスルフロンを雌動物に 0、100、300 及び 1000mg/kg/

日の用量で妊娠6日目から15日目に強制経口投与した。母動物及び発生毒性に対するNOAELは試験した高用量であった1,000mg/kg/日以上であった。

10. ウサギ発生毒性試験では、スルホスルフロンを0、50、250及び1000mg/kg/日の用量で妊娠7日目から19日目に強制経口投与した。母動物に対するNOAELは試験高用量の1,000mg/kg以上であった。発生毒性に対するLOAELは、本試験では得られなかった。

11. ラット経口による急性神経毒性スクリーニング試験では、スルホスルフロンを0、125、500及び2,000mg/kg/日の用量で強制経口投与した。一般状態、体重、摂餌量、機能観察バッテリーパラメータ、運動活性、肉眼的病理学的検査及び神経病理学的検査では投与に関連した影響は観察されなかった。NOAELは2,000mg/kg/日以上である。LOAELは 2,000mg/kg/日より大きい。

12. ラット亜慢性神経毒性試験では、スルホスルフロンを0、200、2,000及び20,000ppm（一日平均被験物質摂取量は雄では0、12、122及び1,211mg/kg/日、雌では0、14、141及び1,467mg/kg/日に相当）の用量で混餌投与した。雄の体重/体重増加量の軽微な低下に基づき、NOAELは20,000ppm（1,211mg/kg/日）である。LOAELは>20,000ppm（>1,211mg/kg/日）である。

13. 変異原生データには、ネズミチフス菌による細菌を用いる復帰突然変異試験（遺伝子復帰突然変異誘発能は陰性）、チャイニーズハムスター卵巣細胞による in vitro 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（S9代謝活性化の有無にかかわらず、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）における、HGPRT前進遺伝子突然変異誘発能は陰性）、ヒトリンパ球を用いるin vitro染色体異常試験（構造的染色体傷害は誘発されなかった）及びin vivo構造的染色体異常小核試験（陰性）が含まれた。

14. ラット代謝試験の結果に基づいて、投与放射能の90%以上が、投与後72時間までに排泄された。全低用量群では、77%～87%が尿に排泄された。高用量では、糞便が主な排泄経路であった。全投与群では、最小の放射能が組織中に残留した。全投与群のスルホスルフロンの代謝は最小であり、ほとんどは未変化体として排泄された。

B.毒性学的評価項目

1. 急性毒性：ラット及びウサギ発生毒性試験（1,000mg/kg/日まで）並びにラット急性神経毒性試験（2,000mg/kg/日まで）を含む経口毒性試験で認められた単回投与（曝露）

に起因する毒性が認められなかったため、用量及び評価項目は急性の摂食リスク評価のために選択されなかった。スルホスルフロンの急性経口、経皮及び吸入毒性は、非常に低い。

2. 短期及び中期毒性：短期及び中期経皮及び吸入毒性評価項目は、特定されなかった。ラット 28 日間経皮投与毒性試験では、1,000mg/kg/日まで経皮投与しても皮膚又は全身毒性は認められなかった。吸入投与による低毒性（毒性カテゴリーIV、3.0mg/l では死亡例なし、臨床適用パターンとして水和顆粒及び低投与率の製剤）に基づき、生じうる吸入曝露及びリスクに対する懸念は最小である。
3. 慢性毒性：EPA は、スルホスルフロンについて RfD0.24mg/kg/日を確立した。この参照用量（RfD）は、ラット慢性毒性/がん原性試験 NOAEL24.0mg/kg/日と不確実性因子 100 に基づく。
4. がん原性：がん原生リスク評価に関する当局が提案したガイドライン（1996 年 4 月 10 日）に従って、HED 評価検討委員会（CARC）は、ヒトに起こりうる発癌物質とスルホスルフロンを分類した。この分類に関する重点的所見は、以下の通りである。

   (i) 雌ラットに希な移行上皮乳頭腫及び膀胱癌が発生したこと。

   (ii) 雄ラットでは希な膀胱の良性間葉性腫瘍並びにマウス雌雄において腎腺腫が 1 例に発生したこと。そして

   (iii) 観察された腫瘍はヒト曝露に関連性があること。

   本委員会は、ヒトに対するリスク特性の線形的低用量アプローチ（Q1*）及びリスクの外挿は雄マウスにおける良性間葉性膀胱腫瘍の発生率に基づかなければならないと勧告した。雄マウスの間葉性膀胱腫瘍発生率に基づくスルホスルフロンの単位リスク、Q1*（mg/kg/日）は、ヒト当量での 1.03×10^{-3}（mg/kg/日）$^{-1}$ である。

319　ゾキサミド
US
(P-US-319(2)) EPA Federal Register, Vol. 66, No. 187, Rules and Regulations (2001)

A.　毒性プロファイル

ゾキサミドによって引き起こされる毒性影響の性質は表 1 に示すとおりである。また、レビューされた毒性試験から得られた無毒性量（NOAEL）および最小毒性量（LOAEL）も示してある。

経口暴露の主要な標的器官は肝臓である。イヌを用いた慢性および亜慢性試験では、慢性試験において、肝臓と甲状腺の重量が増加し、肝臓の病理組織学的変化およびアルカリホスファターゼ値の上昇が観察された。発生毒性または生殖毒性を示す証拠はなかった。データは、*in utero* または出生後早い段階でのゾキサミドへの暴露に対する感受性の増加が、ラットまたはウサギにはないことを示している。ラットおよびマウスを用いた発がん性試験では、自然発生がんの発生率は上昇しなかった。ゾキサミドはヒト発がん性を示す“可能性がない”物質に分類される。急性もしくは亜慢性神経毒性試験またはデータベースに登録されたその他の試験の結果に、神経毒性を示す証拠はなかった。ゾキサミドに関する毒性データベースは完全である。EPA の所見に関する考察については表 2 を参照。

B.　毒性学的エンドポイント

EPA は、この化学物質によってもたらされるリスクを評価するとき、FQPA 安全係数を取り除く（すなわち、安全係数を 1 倍とする）ことができると結論づけた。その理由は次のとおりである。(1) ラットまたはウサギにおいて、*in utero* 暴露および／または出生後暴露に対する感受性の増加を示す定量的または定性的な徴候はない。(2) ゾキサミドを用いる発生神経毒性試験は要求されていない。(3) 混餌暴露（食品および飲料水）評価は、乳幼児および子どもの暴露可能性を過小評価しない。また、家庭では現在使用されていない。

ヒトのリスク評価に用いられるゾキサミドの毒性学的エンドポイントの概要を表 3 に示す。

TABLE 2.—TOXICITY PROFILE OF ZOXAMIDE TECHNICAL

Guideline No.	Study Type (All Studies Acceptable)	Results
870.3100	90–Day oral toxicity rodents-mouse	NOAEL = 1,666 mg/kg/day; LOAEL not established
870.3150	90–Day oral toxicity in nonrodents-dog	NOAEL = 62 mg/kg/day in females, 281 mg/kg/day in males. LOAEL = 322 mg/kg/day in females and 1,139 mg/kg/day in males based on increased liver weights, hepatocellular hypertrophy (males), decrease in albumin and albumin/golbulin ratios (males).
870.3200	28-Day dermal toxicity-rat	Systemic: NOAEL ≥1,000 mg/kg, LOAEL not established; Dermal: NOAEL not established LOAEL < 150 mg/kg/day based on dermal scabbing increase with dosage in males and females, and epidermis of treated skin sites showed hyperplasia, hyperkeratosis, and inflammation.
870.3700a	Prenatal developmental in rodents-rat	Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day; LOAEL > 1,000 mg/kg/day. Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL > 1,000 mg/kg/day.
870.3700b	Prenatal developmental in nonrodents-rabbit	Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day; LOAEL > 1,000 mg/kg/day. Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day; LOAEL > 1,000 mg/kg/day.
870.3800	Reproduction and fertility effects-rat	Parental/Systemic NOAEL = 409 mg/kg/day in females, 1,474 mg/kg/day in males; LOAEL = 1,624 mg/kg/day based on female decreased body weight and body weight gains. Reproductive NOAEL ≥ 2,091 mg/kg/day in males, 2,239 mg/kg/day in females; LOAEL = not established. Offspring NOAEL ≥ 2,091 mg/kg/day in males, 2,239 mg/kg/day in females; LOAEL = not established.
870.4100b	Chronic toxicity dogs	NOAEL = 50 mg/kg/day in mates, 48 mg/kg/day in females; LOAEL = 255 mg/kg/day in males, 278 mg/kg/day in females based on decreased body weights, increased liver and thyroid weights, and increased alkaline phosphatase.
870.4300	Chronic/Carcinogenicity rats	NOAEL = 1,058 mg/kg/day; LOAEL = not established. No evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 1,021 mg/kg/day in males, 1,289 mg/kg/day in females; 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*.
870.5300	Cytogenetics	Non-mutagenic at the HGPRT locus in CHO cells tested up to 65 µg/mL, in presence and absence of activation.
870.5375	Chromosome aberration	Did not induce structural chromosome aberration up to limit of toxicity (100 µg/mL), but did induce increased levels of numerical aberrations, in presence and absence of activation.
870.5395	Micronucleus	Non-mutagenic in mouse bone marrow micronucleus assay up to 2,000 mg/kg.
870.6200a	Acute neurotoxicity screening battery-rat	NOAEL = 2,000 mg/kg/day; LOAEL = not established.
870.6200b	Subchronic neurotoxicity screening battery-rat	NOAEL = 1,509 mg/kg/day in males, 1,622 mg/kg/day in females; LOAEL = not established.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics - rat	120 hours post-dosing, 96–102% recovered from the low and high single-dose groups. Fecal excretion was the primary route of elimination. Parent compound was the principal component excreted, a total of 36 metabolites were detected in the urine and feces.
870.7600	Dermal penetration-rat	Total dermal absorption rate after 10–hour is 8.8% (includes amount on skin after wash).

TABLE 3.— SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR ZOXAMIDE 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 including infants and children)	None	None	No appropriate endpoint was identified by the HIARC on 11/18/99 for acute dietary exposure. Did not identify hazard.
Chronic Dietary (all populations)	NOAEL= 48 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.48 mg/kg/day	FQPA SF = 1x cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 0.48 mg/kg/day	Chronic Toxicity Study - Dog LOAEL in males/females = 255/277 mg/kg/day based on body weight changes, increases in liver and thyroid weights, and increases in alkaline phosphatase.
Short-, Intermediate-, and Long-Term Dermal (Occupational/ Residential)	none	No systemic toxicity was seen at the limit dose (1000 mg/kg/day). Did not identify hazard.	28-Day Repeated Dose Dermal - Rat
Any time period Inhalation (Occupational/Residential)	oral NOAEL= 48 mg/kg/day Use route-to-route extrapolation (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Occupational/Residential)	Chronic Toxicity Study - Dog LOAEL in males/females = 255/277 mg/kg/day based on body weight changes, increases in liver and thyroid weights, and increases in alkaline phosphatase.

* UF = uncertainty factor, FQPA SF = FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowestobserved adverse effect level, PAD = population adjusted dose (a = acute, c = chronic) RfD = reference dose, MOE = margin ofexposure, LOC = level of concern. The reference to the FQPA Safety Factor refers to any additional safety factorretained due to concerns unique to the FQPA.

326　チアゾピル
US
(P-US-326(2)) EPA Federal Register, Vol. 62, No. 43, Rules and Regulations (1997)

I. 毒性プロファイル

1. 毒性分類IIIおよびIVの原体級チアゾピルについて一連の急性毒性試験が行われた。

2. ラットを用いた3か月の混餌投与試験

68 mg/kg/日以上の用量で処理されたラットにおける肝臓、甲状腺および腎臓の重量増加、血液生化学検査結果および血液学的パラメータの変化、肝臓および甲状腺の肉眼的および顕微鏡的変化に基づいて、無影響量（NOEL）は6.6 mg/kg/日であると判断された。

3. イヌを用いた3か月間の混餌投与試験

雄の3 mg/kg/日および雌の6 mg/kg/日での体重増加量の低下およびSGPTレベルの上昇に基づいて、NOELは2 mg/kg/日であった。

4. ウサギを用いた3週間の経皮毒性試験

NOELは100 mg/kg/日であった。その影響は、平均絶対および相対腎重量の増加、ならびにごく軽度の多発性または門脈周囲性肝細胞空胞化であった。

5. イヌを用いた1年間の混餌投与試験

雄の7.8 mg/kg/日以上および雌の8.8 mg/kg/日以上の用量で観察された肝細胞肥大／過形成に基づいて、NOELは0.8 mg/kg/日、LOELは7.8 mg/kg/日であった。

6. ラットを用いた発生毒性試験

肝重量の増加、流涎、体重増加量および摂餌量の減少に基づいて、母動物のNOELは100 mg/kg/日、母動物の最小影響量（LOEL）は250 mg/kg/日である。胸骨分節の未骨化および第7頚肋骨の変異発生率の上昇に基づいて、発生毒性のNOELは100 mg/kg/日、発生学的

LOEL は 250 mg/kg/日であった。

7. ウサギを用いた発生毒性試験

母動物の NOEL は、体重増加量および摂餌量の減少に基づいて 75 mg/kg/日であった。発生学的 NOEL は試験した最高用量の 175 mg/kg/日であった。いかなる影響も観察されなかった。

8. ラットを用いた 2 世代繁殖試験

親動物の全身毒性の NOEL は 0.72 mg/kg/日であった。毒性影響は、両世代の雌における絶対量および相対肝重量の増加、肝臓の変色、肝臓肥大および空胞化の組織学的証拠である。生殖毒性の NOEL は、試験した最高用量の 72.9 mg/kg/日であった。生殖に対する影響は見られなかった。

9. マウスを用いた 0、0.17、1.6、16.9、66.3、128.4 mg/kg/日（雄）および 0、0.24、2.6、26.8、108.1、215.9 mg/kg/日（雌）の各用量を投与する発がん試験。全身毒性の NOEL は 1.6 mg/kg/日であった。影響は、肝細胞肥大とアミロイド沈着であった。

どの投与群においても、腫瘍性病変の増加はなかった。

10. ラットを用いた 0、0.04、0.4、4.4、44.2 または 136.4 mg/kg/日（雄）および 0、0.06、0.6、5.6、56.3 または 177.1 mg/kg/日（雌）の各用量を投与する 2 年間発がん試験において、全身毒性の NOEL は 4.4 mg/kg/日であった。影響は、眼の突出；軽い貧血の徴候；GGT 値およびコレステロール値の上昇；肝臓、腎臓および甲状腺の絶対および相対重量の増加；肝臓の顕微鏡的病変（肥大および空胞の変化）、腎臓の顕微鏡的病変（腎症）および甲状腺の顕微鏡的病変（肥大および過形成）の著しい増加；平均体重、体重増加量および摂餌量の低下であった。44.2 および 136.4 mg/kg/日の雄において、甲状腺濾胞腺腫／嚢胞腺腫の統計学的に有意な増加が観察された。高用量の雌に見られた尿細管腺腫の統計学的に有意でない増加は明確でないと判断された。

EPA の Health Effects Division の Carcinogenicity Peer Review Committee は、チアゾピルをヒト発がん性を示す可能性があるグループ C に分類し、リスクを明確にする目的でヒトの暴露影響を評価する際に暴露マージン（MOE）法を使用するようを勧告した。

11. 活性化ありまたは活性化なしの条件下で最大 10,000 „g/plate の用量に暴露した細菌 Ames Salmonella の、逆突然変異誘発に関する容認できる試験。この試験は陰性の結果を示した。

12. 致死量である 800 mg/kg 以下の濃度で処理されたマウスの、骨髄細胞における小核誘発に関する容認できる試験。この試験は陰性の結果を示した。

13. 活性化ありまたは活性化なしの条件下で、試験された最高用量 10,000 „g/plate 以下の用量に *in vitro* 暴露したチャイニーズハムスター卵巣細胞の変異原性試験。この試験は、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）遺伝子座での前進突然変異の誘発に関して陰性の結果を示した。変異原性および遺伝毒性に関する試験に基づいて、チアゾピルは変異原性物質でも遺伝毒性物質でもないと結論づけられる。

14. 0、500、1,000 および 2,000 mg/kg/日の用量でラットの急性神経毒性試験を行い、NOEL は 500 mg/kg であった。影響は、対照群と比較したときの機能観察総合検査結果および自発運動量の一時的な違いであった。試験の結果は、神経毒性に関して決定的ではないと考えられた。最高用量（2,000 mg/kg）では、神経毒性と全身毒性を区別することは不可能であった。

15. ラットを用いた 2 件の代謝試験

省略

16. 甲状腺機能への毒物作用形態に関する特別な機械論的研究。チアゾピルがラットの甲状腺機能および T4 沈着に関係するメカニズムに及ぼす影響を調べた 3 つの試験の結果がレビューされた。

これらの試験の結果は、チアゾピルが T4 を循環させる甲状腺 - 下垂体ホルモンフィードバック機序を混乱させることで雄のラットに甲状腺腫瘍を誘発するという仮説を裏付ける。

肝細胞の肥大および過形成などの肝臓への影響をもたらすことを明らかにした2年間イヌ混餌投与試験から得られたNOEL 0.8000 mg/kg/日に基づき、また、種間外挿および種内変動を考慮するための安全（不確実性）係数100を用いて、EPAはこのリスク評価に対する参照用量（RfD）を0.008 mg/kg/日と決定した。

333　チジアズロン
USA
(P-US-333) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Thidiazuron: Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). PC Code: 120301, Case #: 4092, DP Barcode: D314679. (2005)

毒性学的作用

入手されている毒性データから、チジアズロンの急性経口投与毒性、経皮投与毒性、吸入投与毒性および一次眼・皮膚刺激性は毒性分類カテゴリーIII および IV に分類されることが示唆される。チジアズロンは皮膚感作物質または皮膚刺激物質ではない。

ラットを用いた亜慢性および慢性毒性試験の両方から、チジアズロンによって体重減少、体重増加抑制および摂餌量低下によって立証される毒性が誘発されることが明らかになった。ラットを用いる亜慢性毒性試験において、精巣上体および前立腺重量低下、小前立腺および小精嚢が認められた。さらに、前立腺、精嚢、乳腺、胸腺、胸骨および骨髄、卵巣、副腎、腎臓、肝臓、脾臓に顕微鏡所見が認められた。ラットを用いる慢性毒性試験で両側精嚢萎縮の促進および腎毒性が認められた。マウスを用いた慢性毒性試験で腎毒性および精巣上体毒性が認められた。マウスを用いた混餌投与亜慢性毒性試験の結果から、チジアズロンによって、雄で小葉中心性肝細胞肥大、雌で唾液腺のびまん性腺房肥大の発生率上昇が誘発されることが明らかになった。

発生毒性試験において、125 mg/kg/日投与群のウサギで流産発生率の上昇、体重減少および摂餌量低下のような母動物毒性が認められた。同じ用量で認められた発生毒性は流産、胎児体重低下、小型動物数の増加、骨格骨化遅延などであった。

ラットにおいて、300 mg/kg/日群で体重増加抑制のような母動物毒性が認められた。同じ用量で認められた発生毒性は胎児体重低下であった。

ラットを用いた二世代生殖毒性試験において、108 mg/kg/日群で体重増加抑制のような母動物毒性が認められた。被験化学物質が生殖パラメータに有意な影響を及ぼすことはなかった。後世代動物に関して、108 mg/kg/日群で新生児体重増加の抑制が認められた。

いずれの試験においても、神経毒性が報告されることはなかった。

ラットおよびマウスを用いた発がん性試験で処置に関連した腫瘍発生率上昇が誘発されることはなかった。

標準的な一連の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。

用量-反応評価

ウサギ発生毒性試験およびイヌ 1 年間試験が、用量-反応評価に用いられた主要試験であった。チジアズロンに関する試験でイヌが最も感受性の高い動物種であることが明らかになっており、ラットまたはマウスに比べて相当低い用量で影響が発現する。慢性 RfD の算出にイヌ 1 年間試験が選択された。入手されている毒性データに基づいて、急性毒性エンドポイントを特定することはできなかった。28 日間のラット経皮投与毒性試験において、限度用量 (1000 mg/kg) で全身毒性または皮膚刺激性が認められることはなかった。従って、短期および中期経皮曝露リスク評価のために選択されたエンドポイントはない。短期および中期吸入曝露および偶発的経口曝露シナリオに関してウサギ発生毒性試験が選択された。

特別な FQPA 安全係数

ハザードデータに基づいて、出生前/出生後毒性に関する懸念はないかまたは低く、残存不確実性がないことから、HED は特別な FQPA 安全係数を 1 倍に縮小するよう勧告した。チジアズロンのリスク評価チームは曝露データの質について評価し、これらのデータに基づいて、特別な FQPA 安全係数を 1 倍に縮小するよう勧告した。この勧告は以下の根拠に基づいている。

- 毒性データから、子宮内および出生後曝露によって胎児および新生児の感受性が上昇しないことが明らかになっている。
- チジアズロンが住宅使用されることはない。従って、居住曝露は予測されず、関連するリスクは計算しなかった。

347　テブチウロン
USA
(P-US-347(1)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Tebuthiuron. Preliminary Human Health Risk Assessment. HED Chapter for the Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED). Chemical No. 105501. DP Barcode D274580. (2002)

ハザードプロファイル、用量/反応解析および FQPA 評価

テブチウロンの毒性学的データベースは完全なものではないが、リスク評価のためのハザードを適切に特定するのに十分な情報が得られる。急性毒性試験から、テブチウロンは経皮曝露（カテゴリーIV）または吸入曝露（カテゴリーIII）に比べて経口曝露（カテゴリーII）で毒性が高いことが示唆されている。テブチウロンは眼または皮膚刺激物質ではなく、皮膚感作物質でもない。ウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験において、限度用量である 1000 mg/kg/日で皮膚または全身毒性は認められなかった。ラットを用いた亜慢性および慢性毒性試験において、最も一貫した毒性学的作用は体重減少であったが、膵臓の病理組織学的変化も認められた。イヌを用いた亜慢性および慢性毒性試験において、食欲不振、体重減少、生化学検査変化および臓器重量増加が認められた。ラットを用いた発生毒性および生殖毒性試験で感受性上昇を示す定性的/定量的証拠は認められなかった。しかしながら、ウサギで感受性の評価を行うことはできなかった。

テブチウロンのグループ D、「ヒトに対する発がん性に関して分類できない」という分類について、HIARC は再評価を行った。検討した用量において、ラットまたはマウスのいずれにおいても処置に関連した腫瘍発生率上昇は認められなかった。しかしながら、HIARC は用量水準が低すぎてテブチウロンの発がん性について評価することはできなかったと結論した。テブチウロンは細菌で変異原性を示さなかったが、培養マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験では弱い陽性を示した。しかしながら、哺乳動物細胞におけるこの作用は非活性化試験条件に限定された。また、S9 活性化系存在下および非存在下の両方において、細胞毒性用量で染色体異常誘発反応を示す証拠がいくつか認められた。許容され

る骨髄細胞を用いる in vivo 遺伝学的試験は入手されていないので、現時点でテブチウロンの変異原性に関する最終的結論を導き出すことはできない。HED はラットおよびマウスを用いる新たな発がん性試験および確認データとしての哺乳動物骨髄細胞を用いる in vivo 染色体異常試験を要求している。

ウサギ発生毒性試験の 50 mg/kg/日で認められた着床後損失増加および胎児/同腹児吸収に基づいて、食事摂取による急性リスク評価に用量水準 25 mg/kg/日を選択した。ラット二世代生殖毒性試験の 30 mg/kg/日で認められた F1 雌性動物の体重減少および摂餌量低下に基づいて、食事摂取による慢性リスク評価に用量水準 14 mg/kg/日を選択した。種間外挿（10 倍）および種内変動（10 倍）を考慮して、リスク評価のために選択した全ての用量に不確実性係数（UF）100 倍を適用した。

子宮内テブチウロン曝露後の胎児感受性に関してデータギャップがあることから、13～50 歳の女性の食事摂取による急性曝露について評価する場合、FQPA 安全係数を 3 倍に縮小するよう FQPA 安全係数委員会は勧告した。当該委員会はまた、一般的米国人母集団および全ての母集団部分群の食事摂取による慢性曝露について評価する場合、安全係数を削除する（1 倍にする）よう勧告した。

360　ドジン
USA
(P-US-360) EPA Integrated Risk Information System, Dodine. (1990)

I.A.　慢性経口曝露の参照用量（RfD）

最終改訂－1990 年 9 月 1 日

I.A.1.　経口 RfD 概要

臨界作用；実験用量；不確実性係数；修正係数；参照用量

甲状腺毒性；NOEL：飼料中濃度 50 ppm（1.25 mg/kg/日）；300；1；4E-3 mg/kg/日

1 年間イヌ混餌投与試験；LEL：飼料中濃度 200 ppm（5.0 mg/kg/日）

American Cyanamid, 1958

*　変換係数－1 ppm＝0.025 mg/kg/日（イヌ摂餌量を仮定）

I.A.2.　主要試験および裏付け試験（経口 RfD）

American Cyanamid Company. 1958. MRID No. 0082516. EPA から入手可能。FOI, EPA, Washington, DC 20460 まで。

1 年間にわたり飼料中濃度 0、50、200、800 ppm の工業用ドジンを雌雄各 2 匹のビーグル犬に投与した。800 ppm において認められた曝露に関連する作用は、4 匹中 4 匹における甲状腺濾胞上皮細胞の扁平上皮から立方上皮への形状変化および低円柱上皮；血管分布増加；染色強度の低い部分充満濾胞などであった。200 ppm 投与群の 4 匹中 1 匹でも同種の軽度変化が認められたので、NOEL は 50 ppm であると考えられる。用いた動物数が少なかったことから、この試験は非齧歯動物を用いた慢性混餌投与試験のコアグレード補足試験

であると分類された。

I.A.3. 不確実性係数および修正係数（経口 RfD）

不確実性係数－種間および種内変動を考慮して不確実性係数 100 を用いた。催奇形性試験、補足イヌ試験およびラット慢性試験の不十分な病理組織検査における既存のデータギャップによる不確実性を考慮して追加不確実性係数 3 を用いた。

修正係数－なし

I.A.4. 追加試験/コメント（経口 RfD）

RfD の規定で考慮したデータ：

1）イヌ 1 年間混餌投与試験：主要試験－前記解説参照；コアグレード補足試験。

2）ラット 2 年間混餌投与試験：NOEL＝200 ppm（7～10 mg/kg/日）；LEL＝800 ppm（29～45 mg/kg/日）（雄、雌における体重増加抑制；雄における摂餌量低下）；コアグレード補足試験（American Cyanamid Co., 1959）。

3）マウス三世代生殖毒性試験：胎児毒性 NOEL＝なし；LEL＝（74～89 mg/kg/日）（LDT；第三世代の交配動物 2 例における生存率および哺育率の低下）；生殖毒性および親動物毒性 NOEL＝800 ppm（120 mg/kg/日）（HDT）；生殖毒性および親動物毒性 LEL＝なし；コアグレード補足試験（American Cyanamid, 1967）。

4）ラット二世代生殖毒性試験；生殖毒性 NOEL＝800 ppm（40 mg/kg/日）（ODT）；LEL＝なし；胎児毒性 LEL＝800 ppm（40 mg/kg/日）（児動物/同腹児数減少）；親動物毒性 NOEL＝なし；親動物毒性 LEL＝800 ppm（40 mg/kg/日）（体重増加抑制、摂餌量低下）；コアグレード補足試験（American Cyanamid, 1958b）。

データギャップ：ラット慢性混餌投与試験；イヌ慢性混餌投与試験；ラット催奇形性試験；ウサギ催奇形性試験

I.A.5. 経口 RfD の信頼性

試験－低い

データベース－低い

RfD－低い

主要試験は有効であるが、動物数が少ないため、感度が低い。信頼性は低いと判断される。慢性毒性に関するデータベースも同様に不完全であるため、信頼性は低いと判断される。従って、RfD の信頼性も低い。

II. 生涯曝露による発がん性評価

物質名－ドジン

CASRN(物質登録番号)－2439-10-3

ヒト発がん性に関する証拠について、米国 EPA の IRIS プログラム下で本物質/薬剤の完全な評価および判定は行われていない。

362　トラルコキシジム
USA
(P-US-362-1) EPA Tralkoxydim; Time-Limited Pesticide Tolerance Federal Register Vol.63. page 69194, December 16 (1998)

毒性学的プロファイル

トラルコキシジムによって誘発される毒性作用の性質について、以下で考察する。

1. ラット急性経口毒性試験における LD_{50} は雄で 1,258 mg/kg、雌で 934 mg/kg であった。

2. マウス急性経口毒性試験における LD_{50} は雄で 1,231 mg/kg、雌で 1,100 mg/kg であった。

3. ラット 90 日間混餌投与毒性試験における NOAEL は 250 ppm［20.5 mg/kg/日］であり、最小毒性量（LOAEL）は飼料効率の低下および軽度血液学的変化に基づく 2,500 ppm［204.8 mg/kg/日］であった。

4. イヌ 90 日間混餌投与毒性試験における NOAEL は 0.5 mg/kg/日であり、LOAEL は極軽度の肝毒性を示唆する雄の肝臓重量増加と雌雄両方における APDM 上昇に基づく 5 mg/kg/日であった。

5. ハムスター90 日間混餌投与毒性試験における NOAEL は 5,000 ppm［328 mg/kg/日］、LOAEL は雌雄両方における体重増加抑制と肝重量増加に基づく 10,000 ppm［650 mg/kg/日］であった。

6. ラット 21 日間経皮投与毒性試験における NOAEL は検討した最高用量［HDT］である 1,000 mg/kg/日であった。

7. イヌ 1 年間慢性混餌投与毒性試験における NOAEL は 0.5 mg/kg/日であり、LOAEL は雄の肝機能変化と形態学的変化に基づく 5 mg/kg/日であった。

8. ラット慢性混餌投与毒性/発がん性試験における全身毒性に関する NOAEL は 500 ppm［雄で 23.1 mg/kg/日、雌で 30.1 mg/kg/日］であり、全身毒性に関する LOAEL は体重増加抑制、摂餌量低下、肝重量増加、肝臓明細胞面積増加および雌の ALT 上昇に基づく 2,500 ppm［雄で 117.9 mg/kg/日、雌で 162.8 mg/kg/日］であった。雄精巣ライディッヒ細胞

腫の発生から判断して、トラルコキシジムは陽性発がん性反応を有すると考えられた。

9. ラット三世代生殖毒性試験における親動物の全身毒性に関する NOAEL は 200 ppm［20 mg/kg/日］であり、LOAEL は雌の体重減少および体重増加抑制に基づく 1,000 ppm［100 mg/kg/日］であった。生殖毒性は認められなかった。発生毒性に関する NOAEL は 200 ppm であり、LOAEL は児動物（F_{1a} および F_{3a}）の平均体重減少および児動物（F_{2a}）の体重増加抑制に基づく 1,000 ppm であった。

10. ラット発生毒性試験における母動物毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日、LOAEL は母動物死亡、体重減少および摂餌量低下に基づく 200 mg/kg/日であり、発生毒性に関する NOAEL は 30 mg/kg/日、LOAEL は椎体および半椎体の骨化低下、二分椎体、誤発生椎体および癒合椎体に基づく 200 mg/kg/日であった。

11. ウサギ発生毒性試験における母動物毒性に関する NOAEL は 20 mg/kg/日、LOAEL は摂餌量低下に基づく 100 mg/kg/日であり、発生毒性に関する NOAEL は 20 mg/kg/日、LOAEL は流産および後期吸収増加に基づく 100 mg/kg/日であった。

12. 細菌を用いたエームス法による遺伝子突然変異試験、培養マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、ヒトリンパ腫細胞を用いた in vitro 染色体損傷試験、ラット肝細胞を用いた in vivo DNA 傷害・修復試験およびマウス in vivo 小核試験において、トラルコキシジムは変異原性/遺伝毒性作用を示さなかった。

13. ハムスターおよびラット代謝試験の結果から判断して、トラルコキシジムは容易に吸収され、それぞれ投与後 24 および 48 時間以内に排泄されると考えられた。ハムスターにおいて、尿中代謝物プロファイルは雄と雌で類似しており、未変化体は検出されず、2 種類の主代謝物、すなわち、tralkoxydim acid と tralkoxydim acid oxazole が同定された。ラット尿中代謝物には、追加で tralkoxydim alcohol と tralkoxydim diol の 2 種類の代謝物が含まれていた。

14. トラルコキシジムの発がん性について評価する際、マウスではなくハムスターを選択したことを裏付けるため、数種の作用機序試験および亜慢性混餌投与試験が提出された。提出されたデータから、検討した動物種全体の中でマウスのみがトラルコキシジム処置後に肝臓内 porphydrin 蓄積に対して感受性を示すことが示唆された。マウスは特徴的な代謝方法を示すため、トラルコキシジムの発がん性試験に使用するのにマウスは不適切であると考えられた。しかしながら、雌の死亡率が許容できないほど高いことから、提出されたハムスター発がん性試験は受け入れられない。許容される追加動物種を用いた発がん性試

験が必要である。

毒性学的エンドポイント

1. 急性食事毒性:EPA はトラルコキシジムの急性 RfD を 0.3 mg/kg/日に規定している。この RfD は、ラット発生毒性試験で確立された NOAEL 30 mg/kg/日および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 倍に基づく不確実性係数 100 を用いて算出されたものである。

2. 短期および中期毒性：EPA は食事による短期および中期曝露に起因する毒性作用を特定することはできなかった。

3. 慢性毒性：EPA はトラルコキシジムの慢性 RfD を 0.005 mg/kg/日に規定している。この RfD は、イヌ慢性毒性試験で確立された NOAEL 0.5 mg/kg/日および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 倍に基づく不確実性係数 100 を用いて算出されたものである。

4. 発がん性：HED 発がん性評価審査委員会は、EPA の発がん性リスク評価ガイドライン案（1996 年 4 月 10 日）に従って、トラルコキシジムを「ヒトに対して発がん性を示す可能性が高い」と分類している。この分類は以下の要因に基づいている。

i. 全ての用量水準で良性ライディッヒ細胞腫が発生し、高用量で同時対照および既存対照の範囲を超える発生率を示した。

ii. Subdivision F ガイドラインによって要求されている追加動物種を用いた許容される発がん性試験が実施されていない。

iii. ヒト曝露にとっての精巣腫瘍の意義を軽視することはできない。

乳児および小児のための安全係数

以下の考慮事項に基づいて、乳児および小児を保護するための追加安全性係数は必要ないと EPA は結論した。

・ 乳児および小児の特別な感受性に関する評価のための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データから、子宮内または出生後曝露を受けたラットまたはウサギで感受性が上昇することは示唆されていない。

・　RfD を算出するのに用いた NOAEL は、(発生作用または神経毒性作用に基づくものではなく、)慢性曝露後の雄性成熟イヌの肝機能変化および形態学的変化に基づくものであり、乳児および小児の感受性上昇とは関係がない。

・　(全ての商品に耐容量の残留物が含まれていると仮定する) 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。

・　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に用いたモデルデータによって、上限濃度と考えられる推定値が得られる。

・　居住曝露の原因となるトラルコキシジム使用の登録はない。

残留トラルコキシジムの集積曝露によって小児に有害な影響が生じることはないという合理的確信があると EPA は結論している。

365　トリアスルフロン
USA
(P-US-365) EPA Triasulfuron; Pesticide Tolerance. Federal Register Vol.63. page 44146, August 18 (1998)

毒性学的プロファイル

トリアスルフロンによって誘発される毒性作用の性質について、以下で考察する。

1. 急性毒性：一連の急性毒性試験が実施された。急性経口投与によって検討した動物の 50%が死亡する 50%致死量（LD_{50}）推定値はラットで＞5 g/kg であり、毒性カテゴリーIV に分類される。ラットの急性経皮投与による LD_{50} は＞2 g/kg であり、毒性カテゴリーIII に分類される。工業用トリアスルフロンの急性吸入投与による LC_{50} はラットで＞5.19 mg/L/4 hr であり、毒性カテゴリーIV に分類される。トリアスルフロンは眼刺激性（ウサギ）に関して毒性カテゴリーIII、皮膚刺激性に関して毒性カテゴリーIV に分類され、皮膚感作性を誘発しなかった。

2. 亜慢性毒性（工業用）：ラットを用いた 13 週間混餌投与亜慢性毒性試験において、NOEL（無影響量）10 mg/kg/日、雌雄両方の体重増加抑制および摂餌量低下に基づいて LOEL（最小影響量）500 mg/kg/日が得られた。

ウサギ 21 日間経皮毒性試験において、全身毒性に関する NOEL は得られず、刺激性に関する NOEL は 1,000 mg/kg/日、全身毒性に関する LOEL は呼吸困難およびヒトリスク評価にとっては不適切なエンドポイントであると考えられる立毛に基づいて 10 mg/kg/日と規定された。

3. 慢性毒性（工業用）：イヌを用いた慢性混餌投与試験において、前立腺嚢胞性過形成に基づいて、NOEL は 2.5 mg/kg/日、LOEL は 25 mg/kg/日に規定された。

マウス発がん性試験において、雄マウスの小葉中心性肝細胞腫脹に基づいて、NOEL は 1.2 mg/kg/日、LOEL は 129 mg/kg/日に規定された。腫瘍原性の証拠は認められなかった。

ラット慢性毒性/発がん性試験において、平均体重減少および体重増加抑制に基づいて、NOEL は 32.1 mg/kg/日、LOEL は 220.8 mg/kg/日に規定された。発がん性の証拠は認められなかった。

毒性学的エンドポイント

1. 急性毒性：ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験を含めて、データベースに登録されている試験において、単回曝露（投与）に起因する毒性作用は特定されなかった。さらに、いずれの毒性試験においても、非常に高用量の場合でさえ神経毒性の証拠は認められていないので、急性または亜慢性ラット神経毒性試験のデータは不要である。

2. 短期および中期毒性：短期および中期経皮および吸入エンドポイントはそれぞれ経口投与発生毒性試験および亜慢性毒性試験を基本としており、経路間外挿が必要である。短期経皮および吸入投与の無影響量（NOEL）100 mg/kg/日は妊娠ラットにおける体重減少および体重増加抑制に基づいているが、中期経皮および吸入投与の NOEL である 10 mg/kg/日は雌雄両方のラットにおける体重減少と摂餌量低下に基づいている。

3. 慢性毒性：EPA はトリアスルフロンの RfD を 0.01 mg/kg/日と規定している。この RfD はマウス慢性毒性/発がん性試験で設定された 1.2 mg/kg/日という NOEL に基づいている。

4. 発がん性:カテゴリーE、「ヒトに対して発がん性を示す可能性は低い」に分類されている。

乳児および小児の安全係数

i. 全般:残留トリアスルフロンに対する乳児および小児の追加感受性に関する評価において、EPA は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由来のデータについて検討した。

ii. 発生毒性試験:Tif:RAIF(SPF)ラットを用いた発生毒性試験でトリアスルフロンの評価が行われた。妊娠6～15日目に用量水準0、100、300、900 mg/kg/日のトリアスルフロンを強制経口投与した。母動物毒性に関するNOELは100 mg/kg/日、LOELは妊娠中の体重減少および体重増加抑制に基づいて300 mg/kg/日と規定された。発生毒性に関するNOELおよびLOELは脊椎、中足骨および趾節骨の骨化抑制に基づいて、それぞれ300および900 mg/kg/日（HDT）と規定された。

妊娠6～18日目の間、妊娠雌性チンチラウサギに用量水準0、40、120、240 mg/kg/日のトリアスルフロンを強制経口投与した。最高用量である240 mg/kg/日まで、トリアスルフロンによって発生毒性が誘発されることはなかった。発生毒性に関するNOELは＞240 mg/kg/日である。240 mg/kg/日における母動物毒性は妊娠中の体重増加抑制として発現した。母動物毒性に関するLOELは240 mg/kg/日であり、NOELは120 mg/kg/日である。

iii. 生殖毒性試験:Sprague-Dawley系ラットを用いた二世代生殖毒性試験において、トリアスルフロンの評価が行われた。用いた用量水準は0、0.5、50、250 mg/kg/日であった。F0およびF1親動物に関して、親動物毒性に関するLOELは交配前および総体重増加の有意な抑制に基づく250 mg/kg/日である。親動物毒性に関するNOELは50 mg/kg/日である。生殖毒性に関するNOELおよびLOELは出生時および哺育中のF1a児動物の体重減少に基づいて、それぞれ50および250 mg/kg/日である。

iv. 出生前および出生後感受性:トリアスルフロンの子宮内または出生後曝露によって、ラットまたはウサギの感受性が上昇することを示すデータは得られていない。ラットを用いた出生前発生毒性試験において、発生毒性は母動物毒性の存在下のみで認められた。ウサギを用いた発生毒性試験において、検討した最高用量における母動物毒性の存在下であっても、発生毒性の証拠は認められなかった。ラット二世代生殖毒性試験において、後世代動物作用は親動物毒性が誘発される用量水準以上でのみ観察された。これに加えて、トリアスルフロンは神経毒性作用のない除草剤であることが示唆されている。追加安全係数は不要である。

v. 結論:データベースは完全であるとともに、トリアスルフロンの子宮内または出生後曝露によって、ラットまたはウサギの感受性が上昇することを示すデータは得られていな

い。従って、乳児および小児保護のための追加安全係数は不要であるとEPAは結論している。

367　トリアレート
USA
(P-US-367(2)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Triallate. HED Reregistration Eligibility Document. PC Code:078802 DP Barcode D260034. (2000)

トリアレートの毒性データベースは、乳児や小児の特別な感受性を含めて、ヒトに対するハザードについて評価するのに完全であると考えられる。

トリアレートの経口、経皮または吸入曝露経路による急性毒性は低く（毒性カテゴリーIII または IV)、眼や皮膚に軽度の刺激を誘発する（毒性カテゴリーIII または IV)。また、1 試験で皮膚感作物質、別の 1 試験で非感作物質であることが明らかになっている。

ラット亜慢性毒性試験において、主な毒性は腎臓に対する作用であると考えられた。ラット 90 日間混餌投与亜慢性毒性試験において、用量水準 25 mg/kg/日の雄で腎臓の病理組織所見（尿細管上皮再生および腎障害）が認められ、雌雄両方で体重減少、雌で軽度貧血（赤血球、ヘマトクリットおよびヘモグロビン低下）が認められた。亜慢性経口曝露および 21 日間経皮曝露後に腎皮質の好塩基球性尿細管発生率の有意な上昇および近位曲尿細管の $\alpha 2\mu$-グロブリン封入体が認められた。ラット 90 日間亜慢性毒性試験において、腎臓顆粒円柱およびヒアリン滴蓄積も認められた。追加毒性として、経皮曝露後に相対的腎臓および肝臓重量増加および体重増加抑制が認められた。7 週間の吸入毒性試験において、濃度 0.01 mg/L（2.62 mg/kg/日）で腎臓の組織学的変化（腎障害および尿細管上皮再生）が発生した。

イヌに対する慢性曝露後の全身毒性は、雌雄両方における肝臓重量増加、雌雄両方における血清アルカリフォスファターゼ上昇および用量水準 4.25 および 15 mg/kg/日における脾臓のヘモジデリン増加に限られていた。マウスにおいて、LOAEL である 60 ppm (9 mg/kg/日）で認められた毒性は、絶対的肝臓重量増加、肝臓変化病巣の発生率上昇および脾臓の血球新生などであった。ラットにおいて、約 12.5 mg/kg/日で雌雄両方の生存率低下、雄の体重減少および副腎重量増加として全身毒性が現れた。慢性毒性/発がん性試験の高用量群（12.5 mg/kg/日）の雄において、中間屠殺時に認められた処置に関連する唯一の所見はラット 10 匹中 1 匹における線状乳頭状ミネラリゼーション (1 年後のラットにおける稀な所

見であり、α2μ-グロブリン誘発性腎臓異常の典型）であった。雄性シリアンハムスターで認められた唯一の処置に関連する作用は、300 ppm（LOAEL）および2000 ppmという中用量および高用量水準における血清トリグリセリド低下であった。

ラットを用いた出生前発生毒性試験、ラットを用いた二世代生殖毒性試験またはラットを用いた発生神経毒性試験において、子宮内曝露を受けたラット後世代動物に感受性上昇は認められなかった。しかしながら、ウサギを用いた出生前発生毒性試験において、感受性上昇を示す証拠が得られた。母動物毒性は45 mg/kg/日（LOAEL）での投与期間中に臨床徴候発生率上昇および体重増加抑制として現れた。NOAELは15 mg/kg/日であった。発生毒性に関するLOAELは胎児体重減少および胸骨分節列不正発生率上昇に基づいて15 mg/kg/日とされた。NOAELは5 mg/kg/日であった。

急性神経毒性試験、亜慢性神経毒性試験、ラット多世代生殖毒性試験および発生神経毒性試験に基づいて、ラットにおいてトリアレートは神経毒性物質であると判断された。これらの試験で観察された神経毒性徴候は、歩行異常、警戒性亢進、よたよた・ふらふら・よろめき・回転運動、後方突進、頭振/上下運動、一連の機能的観察試験（FOB）や運動活性の変化などであった。さらに、トリアレート曝露により、中枢および末梢神経線維の両方で神経病理学的病巣が発現した。しかしながら、雌鳥において、トリアレートによって遅延神経毒性が誘発されることはなかった。

数種の変異原性試験でトリアレートは遺伝毒性反応を誘発し、変異原性物質であると考えられる。*Salmonella typhimurium*を用いた遺伝子変異試験、L5178Y細胞を用いたマウスリンパ腫前進突然変異試験および姉妹染色分体交換試験において、陽性反応が得られた。

雄マウスの肝細胞癌とこれに伴う雌マウスの陽性傾向および境界有意性およびラットの尿細管細胞腺腫発生率上昇に基づいて、トリアレートはグループC化学物質（ヒトに対して発がん性を示す可能性がある）として分類されている。ヒトリスク評価に線形低用量外挿法（Q_1^*）を用いる。雄マウスにおける肝細胞癌に基づくユニットリスクQ_1^*は7.17×10^{-2}（mg/kg/日）$^{-1}$ヒト相当である［(mg/kg/day)$^{3/4}$種交差拡大縮小倍率を用いて動物からヒトに変換］。

ウサギを用いた出生前発生毒性試験において、感受性上昇の証拠が定量的に認められているので、トリアレートの場合FQPA安全係数が必要である。発生毒性作用（胎児体重減少および胸骨分節列不正発生率上昇）は母動物毒性が認められない条件で観察された。しかしながら、以下の理由から、FQPA安全係数は3倍に縮小された。すなわち、(i) 毒性学

的データベースが完全である、(ii) 感受性上昇が認められたのが 1 動物種（ウサギ）のみである、(iii) ラットを用いた出生前発生毒性試験、ラットを用いた二世代生殖毒性試験またはラットを用いた発生神経毒性試験において、感受性上昇を示す定量的または定性的兆候が認められなかった、(iv) ラットを用いた発生神経毒性試験において、胎児神経系異常を示す証拠は認められなかった、(v) 十分なデータが入手されている、あるいは食事および飲料水曝露評価に保守的モデル化仮説が用いられており、現在、トリアレートに関して登録されている居住使用はない。

ラットを用いた発生毒性試験における NOAEL 5 mg/kg/日および不確実性係数 100（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）に基づいて、年齢 13～50 歳の女性という部分母集団に関して、0.05 mg/kg/日という急性参照用量（RfD）を算出した。単回曝露（投与）後に胎児で骨格変異（胸骨分節列不正）が発生すると推定されるので、このエンドポイントはこのリスク評価に適切である。食事摂取による急性リスク評価に関して、この作用は子宮内曝露中に発生することから、年齢 13～50 歳の女性という母集団部分群のみに 3 倍という FQPA 安全係数を適用する。従って、急性母集団調整用量（PAD）は、年齢 13～50 歳の女性という部分群のみで 0.017 mg/kg/日であり、これには 3 倍という追加 FQPA 安全係数が含まれている。

急性神経毒性試験における NOAEL 60 mg/kg/日および不確実性係数 100（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）に基づいて、一般的母集団（成人男性、乳児および小児を含む）に関して、0.60 mg/kg/日という急性参照用量（RfD）を算出した。運動活性変化というエンドポイントは処置 7 時間後の雌雄両方で認められ、この曝露/母集団部分群に関して適切である。問題となるエンドポイント（運動活性変化）は子宮内曝露中には認められなかったので、一般的母集団における食事摂取による急性リスク評価に FQPA 安全係数は適用しなかった。従って、一般的母集団の急性 PAD と急性 RfD は同じである。

ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性試験および不確実性係数 100（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）に基づいて、0.025 mg/kg/日という慢性 RfD を算出した。この試験における NOAEL は 2.5 mg/kg/日、雌雄両方の生存率低下、雄の体重減少および雄の副腎重量増加に基づく LOAEL は 12.5 mg/kg/日であった。食事摂取による慢性 RfD を算出するのに用いた NOAEL は子宮内曝露後に観察される感受性上昇とは無関係な全身毒性に基づくものであり、また、長期曝露後の感受性上昇を

示す証拠（すなわち、二世代生殖毒性試験での証拠）は得られていないので、食事摂取による慢性リスク評価に FQPA 安全係数は適用しなかった。従って、慢性 PAD と慢性 RfD は同じである。

369　トリクロピル
USA
(P-US-369) EPA Prevention, Pesticides And Toxic Substances Agency (7508C), Reregistration Eligibility Decision (RED) Triclopyr, EPA 738-R-98-011 (1998)

毒性学的評価

トリクロピルに関する毒性学的データベースは再登録適格性を裏付けるのに十分適切である。

工業用トリクロピル遊離酸に関する許容される急性吸入毒性試験、一次眼刺激性試験、一次皮膚刺激性試験および皮膚感作試験は入手されなかった。しかしながら、3 形態のトリクロピルの生物学的同等性に基づいて、トリクロピル TEA または BEE を用いた急性毒性試験が遊離酸の代わりに許容される。トリクロピルに関して実施された許容される急性毒性試験から、トリクロピル TEA を用いて実施された眼刺激性試験を除いて、毒性は低いことが示唆されている。

亜慢性経口毒性試験（MRID #00150378）において、雄性および雌性 Fischer 344 ラットに用量 0、5、20、50、250 mg/kg/日の工業用トリクロピル（活性成分 98%）を 13 週間にわたり混餌投与した。

全身毒性に関する NOEL は 5 mg/kg/日、全身毒性に関する LOEL は雌雄ラットの腎臓の病理組織学的変化に基づいて 20 mg/kg/日とされた。

イヌを用いた 183 日間毒性試験（MRID #00071794）において、雄性および雌性ビーグル犬に用量 0、0.1、0.5、2.5 mg/kg/日の工業用トリクロピルを 183 日間（雄）または 184 日間（雌）にわたり混餌投与した。

雌雄両方において、全身毒性に関する NOEL は≧2.5 mg/kg/日、全身毒性に関する LOEL は＞2.5 mg/kg/日と規定された。この試験は補足試験であり、非齧歯動物を用いる亜慢性毒性試験のガイドライン要件［OPPTS 870.3151；OPP §82-1(b)］を満たしていない。

イヌを用いた228日間毒性試験（MRID #00071793）において、14ヵ月齢の雄性および雌性ビーグル犬に用量0、5、10、20 mg/kg/日の工業用トリクロピルを228日間にわたり混餌投与した。

雄イヌにおける体重増加抑制、雄イヌにおける血液学的パラメータ低下、雄および雌イヌにおける生化学検査変化、雄および雌イヌにおける肝臓病理組織所見に基づいて、雄および雌イヌのLOELは20 mg/kg/日と判断される。NOELは10 mg/kg/日である。

1年間の混餌投与毒性試験試験（MRID #41200301）において、雄性および雌性ビーグル犬（各用量各性別4匹）に用量0、0.5、2.5、5.0 mg/kg/日の工業用トリクロピル（活性成分98.9%）を投与した。

2.5および5.0 mg/kg/日群の臨床検査変化は統計的に有意であったが、被験化学物質に対する毒性反応を代表するものではなく、高い血漿中濃度でのイヌの有機酸排泄能が限られていることから判断して、イヌの生理学的反応を代表するものである。雌雄両方の腎臓に病理組織学的変化が認められなかったことはこの結論を裏付けるものである。

雌雄両方において、全身毒性に関するNOELは≧5.0 mg/kg/日、全身毒性に関するLOELは＞5.0 mg/kg/日である。

慢性毒性/発がん性

慢性毒性/発がん性試験において、雄性および雌性ICRマウスに用量水準0、50 ppm（雄で5.55 mg/kg/日、雌で5.09 mg/kg/日）、250 ppm（雄で28.6 mg/kg/日、雌で26.5 mg/kg/日）、1250 ppm（雄で143 mg/kg/日、雌で135 mg/kg/日）の工業用トリクロピル（活性成分98.0%）を混餌投与した。各用量各性別60匹のマウスからなる主要試験群には95週間にわたり混餌投与する一方、各用量各性別 40 匹のマウスからなる衛星群は同じ用量水準による処置26および52週目に各用量各性別10匹を屠殺するために使用した（MRID #40356601）。

この試験の慢性毒性試験部分に関して、体重増加抑制に基づいて、LOEL は暫定的に雄マウスで143 mg/kg/日、雌マウスで135 mg/kg/日と規定された。NOELは雄マウスで28.6 mg/kg/日、雌マウスで26.5 mg/kg/日であると考えられる。

雄マウスで化合物に関連した腫瘍は認められなかった。雌マウスで乳腺腺癌発生率の有意な上昇傾向（$p<0.05$）が認められた。投与群と対照群の対応のある比較で有意差は認められなかった。

慢性毒性/発がん性試験において、雄性および雌性Fischer 344ラット（各用量各性別50

匹）に用量0、3、12、36 mg./kg/日の工業用トリクロピル（活性成分98.0%）を2年間にわたり混餌投与した。各用量各性別10匹からなる追加群には同じ用量で6および12ヵ月間にわたりトリクロピルを混餌投与した（MRID #40107701）。

慢性毒性に関するNOELは雄で12 mg/kg/日、雌で36 mg/kg/日であった。雄のLOELは6ヵ月後の近位尿細管変性の極軽度増加に基づいて36 mg/kg/日とされた。

雄ラットの腫瘍発生率に有意な増加傾向は認められなかった。3および12 mg/kg投与群の副腎良性褐色細胞腫発生率および良性/悪性褐色細胞腫複合発生率、ならびに3および12 mg/kg投与群の皮膚線維腫発生率に関して、対照群との間に有意な対応のある差が認められ、12 mg/kg投与群の褐色細胞腫（良性＋複合）発生率（対照群と比較して$p<0.01$）を除く全ての比較で$p<0.05$であった。

雌ラットで乳腺腺癌発生率（$p<0.05$）および腺腫・腺癌複合発生率（$p<0.01$）の有意な上昇傾向が認められた。乳腺腺腫または腺癌複合発生率に関する対照群との対応のある比較において、36 mg/kg/日投与群で有意差（$p<0.05$）が認められた。雌ラットの副腎褐色細胞腫発生率に関する対応のある比較で有意差または有意傾向は認められなかった。

発生毒性

ウサギを用いてトリクロピルのブトキシエチルエステル（BEE）に関する発生毒性試験を実施した。この試験（MRID #43217601；HED document #011107）において、妊娠したNew Zealandシロウサギに用量水準0、10、30、100 mg/kg/日のトリクロピルBEE（活性成分96.9%）を妊娠6日目から妊娠18日目まで投与した。

母動物毒性に関するLELは死亡率上昇に基づいて100 mg/kgとされた。母動物毒性に関するNOELは30 mg/kgであった。

発生毒性に関するLOELは総性胎児数減少および総胎児死亡数増加に加えて、胎児または同腹児の骨格異常および変異発生率上昇という帝王切開所見に基づいて100 mg/kgとされた。発生毒性に関するNOELは30 mg/kgであった。

ラットを用いてトリクロピルのトリエチルアミン（TEA）塩に関する発生毒性試験を実施した。この試験（MRID #43217602；HED document #011107）において、時機を合わせて交配したCrl:CD(SD)BR VAF/Plus系雌ラットに工業用トリクロピルTEA(活性成分46.5%)を妊娠6日目から妊娠15日目まで投与した。用いた用量は化合物の純度で補正して0、30、100、300 mg/kgであった。

母動物毒性に関する LOEL は唾液分泌過多発生率および死亡率上昇に基づいて 300 mg/kg とされた。母動物毒性に関する NOEL は 100 mg/kg であった。

発生毒性に関する LOEL は平均胎児体重減少、胎児または同腹児の骨格異常発生率上昇、および胎児の非骨化胸骨分節発生率上昇に基づいて 300 mg/kg とされた。発生毒性に関する NOEL は 100 mg/kg であった。

ウサギを用いてトリクロピルの TEA 塩に関する発生毒性試験を実施した。この試験（MRID #43217603）において、妊娠した New Zealand シロウサギに工業用トリクロピル TEA（活性成分 46.5%）を妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで投与した。用いた用量は化合物の純度で補正して 0、10、30、100 mg/kg であった。受精は自然な方法で実施した。

母動物毒性に関する LOEL は体重増加抑制、飼料効率の低下、および肝臓・腎臓重量増加に基づいて 100 mg/kg とされた。母動物毒性に関する NOEL は 30 mg/kg であった。

発生毒性に関する LOEL は生存胚数の減少、生存胎児数の減少、および胚死亡数の増加に基づいて 100 mg/kg とされた。発生毒性に関する NOEL は 30 mg/kg であった。

トリクロピル遊離酸に関する二世代生殖毒性試験（MRID #435457-01；HED document #011882）において、雄性および雌性 Sprague-Dawley 系ラット（各用量雄 30 匹、雌 30 匹）に公称用量 0、5、25、250 mg/kg/日の工業用トリクロピル（活性成分 99.4%）を混餌投与した（高用量 P1 雄性動物には試験の最初の 29 日間にわたり 100 mg/kg/日を投与した）。P1 世代には交配前 10 週間にわたりトリクロピルを混餌投与した。10 週間後、1：1 の比で P1 動物を交配した。F1 同腹児の離乳後、次の世代の親動物として各処置群から雄 30 匹、雌 30 匹を選択した。選択した F1 ラットを工業用トリクロピルで 12 週間にわたり処置した後、交配して F2 同腹児を出産させた。

親動物全身毒性に関する NOEL は 5 mg/kg/日（雄および雌）であり、親動物全身毒性に関する LOEL は雌雄両方の P1 および P2 ラットの近位尿細管変性発生率上昇に基づいて 25 mg/kg/日とされた。

生殖/全身毒性に関する NOEL は 25 mg/kg/日であり、生殖/全身毒性に関する LOEL は同腹児数低下、体重減少、体重増加抑制、F1 および F2 同腹児の生存率低下に基づいて 250 mg/kg/日とされた。

変異原性

一連の in vivo および in vitro 試験において、トリクロピルの変異原性の適切な評価が行われている。これらの試験から、in vivo および in vitro でトリクロピルは変異原性物質ではないことが証明されている。

用量-反応評価

参照用量

トリクロピルの参照用量（RfD）はラットを用いた二世代生殖毒性試験（83-4、MRID #43545701）の NOEL 5.0 mg/kg/日（検討した最低用量）に基づいて 0.05 mg/kg/日であると規定された（トリクロピルの RfD ピアレビュー報告書、1995 年 1 月 12 日）。この試験の次の用量水準（25 mg/kg/日）の P1 および P2 親動物で近位尿細管変性発生率が上昇した。反応の種間差に関する不確実性係数 10 および反応の種内差に関する不確実性係数 10 を適用した。

発がん性分類

1995 年 8 月 9 日に実施された発がん性ピアレビュー委員会（CPRC）会議の結果、トリクロピルはグループ D 化学物質（ヒトに対する発がん性に関して分類できない）に分類された。この決定は、雌性ラットおよびマウスの両方で乳腺腫瘍発生率が、雄性ラットで副腎褐色細胞腫発生率が上昇したが、これが極わずかなものであると CPRC の大多数が考えたことに基づいている。全体として、CPRC の大多数は動物の証拠は取るに足らないものである（完全に陰性ではないが、説得力のあるものではない）と考えた。従って、CPRC の共通見解は、認められた反応が極軽度に過ぎないと考えられ、構造類似体で裏づけとなる追加証拠または遺伝毒性が認められていないことから判断して、トリクロピルをグループ D 化学物質に分類するというものであった。

372 トリジファン
USA
(P-US-372) EPA Integrated Risk Information System, Tridiphane. (1992)

I.A. 慢性経口曝露の参照用量（RfD）

I.A.1. 経口 RfD の概要

臨界作用；実験用量；不確実性係数；修正係数；参照用量

受胎率の低下および母動物体重の減少；NOEL：0.33 mg/kg/日；100；1；3E-3 mg/kg/日

LEL：1.67 mg/kg/日

ラット二世代生殖毒性試験

Dow Chemical, 1984

* 用量変換係数および仮定：なし

I.A.2. 主要試験および裏付け試験（経口 RfD）

Dow Chemical. 1984. MRID No. 00132088, 00145080; HED Doc. No. 003604, 004594. EPA から入手可能。FOI, EPA, Washington, DC 20460 まで。

ラット（各群各性別 30 匹）に用量水準 0、1、5、30 mg/kg/日のトリジファンを混餌投与した。F1a および F1b 同腹児ならびに F2a および F2b 同腹児出産に関して、試験期間全体を通してこの飼料で飼育管理した。しかしながら、F1b 同腹児から開始して、授乳中の母動物に対して、哺育 7～14 日目の間は最初の濃度の半分、哺育 14～28 日目の間は最初の濃度の 3 分の 1 の投与が行われるように、トリジファン濃度を下方修正した。28 日目、飼料中濃度を哺育前の濃度まで再調整した。この試験の結果から、用量水準 5 および 30 mg/kg/日のトリジファンによって受胎率が低下することが示唆された。したがって、生殖作用に関する NOEL は 1 mg/kg/日とされた。しかしながら、用量水準が 67%下方修正されたので、

米国 EPA は NOEL を 0.33 mg/kg/日、LEL を 1.67 mg/kg/日に規定した。

I.A.3. 不確実性係数および修正係数（経口 RfD）

不確実性係数－種間および種内変動を考慮して、動物データからヒトへの外挿には標準的不確実性係数 100 を用いた。

修正係数－なし

I.A.4. 追加試験/コメント（経口 RfD）

他の試験において、トリジファンによって肝毒性が誘発されることが立証された。

RfD の規定で考慮したデータ：

1）ラット二世代生殖毒性試験：主要試験－上記考察参照；コアグレード補足試験。

2）イヌ 6 ヵ月間混餌投与試験：NOEL＝10 mg/kg/日；LEL＝50 mg/kg/日（肝細胞肥大；肝重量増加）；検討した用量水準：0、1、10、50 mg/kg/日；コアグレードガイドライン試験（Dow Chemical, 1982）。

3）マウス催奇形性試験：催奇形性 NOEL＝250 mg/kg/日；胎児毒性 NOEL＝75 mg/kg/日；LEL＝250 mg/kg/日；検討した用量水準：0、25、75、250 mg/kg/日；コアグレード最低限試験（Dow Chemical, 1978）。

4）ラット催奇形性試験；催奇形性 NOEL＝200 mg/kg/日；胎児毒性 NOEL＝30 mg/kg/日；LEL＝100 mg/kg/日；検討した用量水準：0、30、100、200 mg/kg/日；コアグレードガイドライン試験（Dow Chemical, 1980）。

5）ラット 2 年間混餌投与（発がん性）試験；全身毒性 NOEL＝3 mg/kg/日（雄）；LEL＝30

mg/kg/日（雄）；全身毒性 NOEL＝5 mg/kg/日（雌）；LEL＝50 mg/kg/日（雌）；検討した用量水準：0、0.3、3、30 mg/kg/日（雄）；0、0.3、5、50 mg/kg/日（雌）；コアグレード最低限試験（Dow Chemical, 1983）。

データギャップ：なし

I.A.5. 経口 RfD の信頼性

試験－中間

データベース－高い

RfD－高い

主要試験の質は良好であり、信頼性は中程度であると判断される。データベースの質は高く、完全であるので、信頼性は高いと判断される。従って、RfD の信頼性も高い。

373　トリチコナゾール
USA
(P-US-373) EPA Triticonazole; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.67. page 60950, September 27 (2002)

毒性学的プロファイル

トリチコナゾー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トリチコナゾー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。

雄ラットにおける適切な発がん性データがないため、現時点において、EPAは発がん性の点でトリチコナゾールを分類できていない。トリチコナゾールに伴う発がん性リスクについて評価するため、EPAは、雌ラット（下垂体腺腫および癌腫；乳腺線維腺腫）、雄マウス（肺腺腫および癌腫、肝臓腺腫）および雌マウス（肺腺腫および癌腫）の腫瘍データとともに、雄ラット発がん性データで見られた下垂体および皮膚腫瘍について分析した。他のトリアゾール系抗真菌薬の構造-活性データから、発がん性を示すものもあれば、発がん性のないものもあることが示唆されている。これらの使用に関して、EPAは、癌に関する「最悪の場合を考慮した」上限値を規定するため、雄ラット発がん性試験で見かけの腫瘍発生率上昇が認められた用量に基づいて Q_1*を確立した。現在で入手されているデータから判断して、雄ラットにおけるこの見かけの腫瘍発生率上昇が統計的に有意なものであるかどうかは不明である。従って、この腫瘍発生率上昇が統計的に有意なものであると仮定して、Q_1*法の使用は最悪の場合を考慮したものである。

乳児および小児のための安全係数

出生前および出生後感受性。トリチコナゾール曝露による出生前または出生後毒性に関する懸念はないと EPA は結論した。発生毒性試験から、トリチコナゾールの母動物毒性は限られたものであり、後世代動物の感度または感受性が上昇することを示す有意な証拠はないことが明らかになっている。ラットを用いた発生毒性試験において、試験期間中を通して、化合物に関連した死亡、流産または毒性臨床徴候は認められなかった。平均体重増加抑制に基づく母動物毒性に関する LOAEL は 1,000 mg/kg/日であり、NOAEL は 200 mg/kg/日である。いずれの用量水準においても、処置によって妊娠または帝王切開パラメータに統計的に有意なあるいは処置に関連した変化が誘発されることはなかった。処置に関連した片側および両側過剰肋骨発生率上昇に基づく発生毒性に関する LOAEL は 1,000 mg/kg/日、NOAEL は 200 mg/kg/日である。ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物毒性が認められた。投与開始後の体重増加抑制、摂餌量低下および死亡率に基づいて、母動物毒性に関する LOAEL は 50 mg/kg/日、NOAEL は 25 mg/kg/日である。対照群と比較して、いずれの群においても、処置に関連した外表または内臓奇形/変異発生率上昇が認められることはなかった。高用量群において、正中線頭蓋縫合変異を有する胎児割合がわずかに上昇した。頭蓋変異、流産および着床前/着床後損失に基づく発生毒性に関する LOAEL は 75 mg/kg/日、NOAEL は 50 mg/kg/日である。ラットを用いた二世代生殖毒性試験において、親動物の全身毒性に関する LOAEL は、F_0 雌性動物および F_1 雌雄動物における体重減少ならびに F_0 および F_1 雌雄動物における副腎の顕微鏡病変に基づいて 250 mg/kg/日と規定された。また、生殖毒性に関する NOAEL は 37.5 mg/kg/日であり、F_0 母動物死亡、F_1 動物の受精能低下、F_1 および F_2 児動物の生存率低下および体重減少に基づいて、LOAEL は 250 mg/kg/日と規定された。

結論

トリチコナゾー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。EPA は、乳児および小児保護のための 10 倍という安全係数を削除すべきであると決定した。以下の理由から、FQPA 安全係数を削除する。

- FQPA 評価のための毒性学的データベースが完全である。

・　子宮内または出生後曝露によってラットまたはウサギの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。

・　発生神経毒性試験に関する要件は、DNT 試験および安全係数を要求する場合に一般的に使用される発生途中の胎児または若齢動物に関する特別な問題（例えば、成熟動物における神経異常；出生前曝露後の中枢神経系奇形；後世代動物の脳重量または性的成熟変化；後世代動物の機能的変化）を反映した基準に基づいたものではなく、従って、FQPA 安全係数は必要ない。

・　食事（食品および飲料水）曝露および居住曝露評価には、特定された問題となる全ての代謝物および分解物が含まれ、これによって乳児や小児の曝露が過小評価されることはない。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-Day oral toxicity in rodents-rat	NOAEL = M: 2, F: 22.3 mg/kg/day LOAEL = M: 19.8, F: 1183.5 mg/kg/day based on M: Increases in the incidence of adrenocortical fatty vacuolation in males receiving ≥ 250 ppm, F: Hair loss, decreased food efficiencies, adrenocortical fatty vacuolation, zona reticularis degeneration, centriacinar hepatocytic fatty vacuolation, and more severe anisocytosis and spherocytosis in females receiving ≥12,500 ppm.
870.3200	28-Day dermal toxicity-rat	NOAEL = Dermal and systemic: 1,000 mg/kg/day (limit dose). LOAEL = Were not identified.
870.3700	Prenatal developmental in rodents-rat	Maternal NOAEL = 200 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on reduction in mean body weight gain from GD 12–16. Developmental NOAEL = 200 mg/kg/day LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on treatment-related increases in unilateral and bilateral supernumerary ribs.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents-rabbit	Maternal NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 50 mg/kg/day based on decreased body weight gain, reduced food consumption, and mortality. Developmental NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 75 mg/kg/day based on cranial variations, abortion, and increased pre- and post-implantation losses.
870.3800	Reproduction and fertility effects-rat	Parental/Systemic NOAEL = 37.5 mg/kg/day LOAEL = 250 mg/kg/day based on reduced body weights of the F_0 females and the F_1 males and females, F_0 maternal mortality, and microscopic lesions in the adrenal gland of F_0 and F_1 males and females. Reproductive NOAEL = 37.5 mg/kg/day LOAEL = 250 mg/kg/day based on decreased fertility of the F_1 animals, reduced F_1 and F_2 pup survival, and reduced F_1 and F_2 pup body weight.
870.4100	Chronic toxicity dogs	NOAEL = 25 mg/kg/day LOAEL = 150 mg/kg/day based on decreased absolute body weights of females, decreased weight gain by males and females, and treatment-related toxicity to the eye, liver, and adrenals.
870.4200	Carcinogenicity rats	NOAEL = M: ≥ 203.6, F: 38.3 mg/kg/day LOAEL = M: Adverse effects were not observed, F: 286.6 mg/kg/day based on decreased body weight and body weight gain, adrenal cortical and liver toxicity.
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = M: 17.4; F: 20.1 mg/kg/day LOAEL = M: 202.2, F: 209.5 mg/kg/day based on decreased body weight gain and liver toxicity. No significant increase in the incidence of neoplastic lesions. No evidence of compound-induced carcinogenicity.
870.5250	Gene mutation	There was no evidence of induced mutant colonies over background.
870.5300	Cytogenetics	There was no consistent evidence of chromosomal aberrations induced over background.
870.5375	Chromosome aberration	There was no significant increase in the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in bone marrow after any tested triticonazole dose at any harvest time.
870.5395	Micronucleus	There was no evidence that unscheduled DNA synthesis, as determined by radioactive tracer procedures [nuclear silver grain counts] was induced.
870.6200	Acute neurotoxicity screening battery-rat	NOAEL = 400 mg/kg/day LOAEL = 2,000 mg/kg/day (limit dose) based on dose-related increases in motor activity in both sexes...
870.6200	Subchronic neurotoxicity screening battery-rat	NOAEL = M: 695; F: 820 mg/kg/day LOAEL = Not established.
870.6300	Developmental neurotoxicity	Study is not available. Identified this as a data gap.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics-rat	Study is not available. Identified this as a data gap.
870.7600	Dermal penetration-rat	Dermal Absorption Factor [C^{14}]: 2 %.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13–50 years of age)	NOAEL = 50 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.5 mg/kg/day	FQPA SF = 1 aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.5 mg/kg/day	Developmental study-rabbit Developmental LOAEL = 75 mg/kg/day based on cranial variations, abortions, and increased pre-and post-implantation losses.
Acute Dietary (General population including infants and children)	NOAEL = 400 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 4 mg/kg/day	FQPA SF = 1 aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 4 mg/kg/day	Acute Neurotoxicity study LOAEL = 2,000 mg/kg/day based on dose-related increases in motor activity in both sexes.
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 17.4 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.17 mg/kg/day	FQPA SF = 1x cPAD = chronic RfD ÷ FQPA SF = 0.17 mg/kg/day	Carcinogenicity study-mouse LOAEL = M: 202.2, F: 209.5 mg/kg/day based on decreased body weight gain and liver toxicity.
Incidental Oral Short-Term	NOAEL= 25 (Maternal toxicity)	LOC for MOE = 100 (Residential)	Developmental study-rabbit Maternal LOAEL = 50 mg/kg/day based on decreased body weight gain, reduced food consumption, and mortality.
Incidental Oral Intermediate-Term	NOAEL = 17.4	LOC for MOE = 100 (Residential)	Carcinogenicity study-mouse LOAEL = M: 202.2, F: 209.5 mg/kg/day based on decreased body weight gain and liver toxicity.
Short-Term Inhalation (1 to 7 days) (Residential)	Inhalation (or oral) study NOAEL= 25 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%) (maternal toxicity)	LOC for MOE = 100 (Residential)	Developmental study-rabbit Maternal LOAEL = 50 mg/kg/day based on decreased body weight gain, reduced food consumption, and mortality.
Intermediate-Term Inhalation (1 week to several months) (Residential)	Inhalation (or oral) study NOAEL = 17.4 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	Carcinogenicity study-mouse LOAEL = M: 202.2, F: 209.5 mg/kg/day based on decreased body weight gain and liver toxicity.
Long-Term Inhalation (Several months to lifetime) (Residential)	Inhalation (or oral) study NOAEL= 17.4 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	Carcinogenicity study-mouse LOAEL = M: 202.2, F: 209.5 mg/kg/day based on decreased body weight gain and liver toxicity.
Cancer			This fungicide has not been classified. While the Agency has acceptable data to assess carcinogenicity in both sexes of mice and female rats, acceptable data are not available in male rats. Since the doses tested in male rats were too low to assess the carcinogenic potential for triticonazole, the cancer risk assessment was conducted using a potency factor ($Q1^*$) of 8.56×10^{-3} based on data available at lower doses in the carcinogenicity study in male rats.

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

375　トリブホス
USA
(P-US-375(2)) EPA HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT Tribufos, Office of Pesticide Programs Health Effects Division (7509C) (1999)

A.　毒性学的評価

亜慢性毒性

亜慢性経口毒性試験は入手されていない。しかしながら、ラットおよびイヌで許容される慢性毒性試験が入手されているので、齧歯動物および非齧歯動物の経口投与試験は必要ない。

21 日間経皮毒性試験－ウサギ

21 日間経皮毒性試験において、New Zealand シロウサギ（各用量各性別 10 匹）に公称用量水準 0、2、10、25 mg/kg/日（実際の用量水準 0、2、11、29 mg/kg/日）のトリブホスを 1 日 6 時間、週 5 日間の割合で 21 日間にわたり反復経皮投与した。

LOAEL は雄および雌のそれぞれで血漿 ChE 阻害および脳 ChE 阻害が認められたことにに基づいて 2 mg/kg/日とされた。NOAEL は確立されなかった（MRID 42007201）。

慢性毒性

慢性毒性試験－イヌ

慢性毒性試験において、1 群当り雄 4 匹、雌 4 匹のビーグル犬に濃度 0、4、16、64 ppm（雄で 0、0.1、0.4、1.7 mg/kg/日、雌で 0、0.1、0.4、2.0 mg/kg/日に相当）のトリブホスを含む飼料を 52 週間にわたり摂取させた。

血漿 ChE に関する LOAEL は 16 ppm (0.4 mg/kg)、NOAEL は 4 ppm (0.1 mg/kg) である。赤血球 ChE に関する LOAEL は 64 ppm（1.7 mg/kg)、NOAEL は 16 ppm である。脳 ChE に関する NOAEL は 64 ppm（HDT）である（MRID 42007203）。

発がん性

慢性毒性/発がん性組合せ試験－ラット

慢性毒性/発がん性組合せ試験において、Fischer 系ラット(各用量各性別 50 匹)に濃度 0、4、40、320 ppm (雄で 0.0、0.2、1.8、16.8 mg/kg/日、雌で 0.0、0.2、2.3、21.1 mg/kg/日に相当)のトリブホスを含む飼料を摂取させた。

ラットにおいて発がん性を示す証拠は得られなかった。血漿ChE阻害に関するLOAELは0.2 mg/kg/日 (LDT)であり、NOAEL は達成されなかった。赤血球 ChE 阻害に関する LOAEL は 1.8 mg/kg/日、NOAEL は 0.2 mg/kg/日であった。脳 ChE 阻害に関する LOAEL は 16.8 mg/kg/日、NOAEL は 1.8 mg/kg/日であった (MRID 42553601) 。

発がん性試験－マウス

発がん性試験において、CD-1 マウス (各用量各性別 50 匹)に濃度 0、10、50、250 ppm のトリブホスを含む飼料を 90 週間にわたり摂取させた。これらの用量は雄で 0、1.64、8.28、48.02 mg/kg/日、雌で 0、2.08、11.14、63.4 mg/kg/日に相当した。

マウスにおいて、検討した最高用量(雄で 48.02 mg/kg/日、雌で 63.4 mg/kg/日)のみで発がん性の証拠が認められた。雄マウスでは、血管肉腫および小腸腺癌の発生率が統計的有意に上昇し、雌マウスでは、肺胞/気管支腺腫発生率が統計的有意に上昇した(MRID 41171001)。

発生毒性

発生毒性試験－ラット

発生毒性試験において、妊娠した Crl:COBS-CD(SD)系ラットに用量 0、0.05、0.1、0.2 mg/kg/日のトリブホスを妊娠 6 日目から妊娠 15 日目までコーン油に入れて経口投与した。母動物毒性に関する NOAEL は 0.2 mg/kg/日 (HDT) であり、LOAEL は確立されなかった。発生毒性に関する NOAEL は 0.1 mg/kg/日であり、LOAEL は初期胎児吸収の増加、2 つ以上の吸収のある同腹児数の増加、着床後損失の増加に基づいて 0.2 mg/kg/日と規定された。催奇形性を示す証拠は得られなかった (MRID 00147533)。

発生毒性試験－ウサギ

発生毒性試験において、妊娠した New Zealand シロウサギに用量 0、0.05、0.10、0.25、0.50 mg/kg/日のトリブホスを妊娠 7 日目から妊娠 19 日目まで経口投与した。母動物毒性に関する NOAEL は 0.1 mg/kg/日であり、LOAEL は体重増加抑制および軟便発生率上昇に基づいて 0.25 mg/kg/日と規定された。発生毒性に関する NOAEL は 0.25 mg/kg/日であり、LOAEL は胎児体重の軽度低下および吸収数の増加に基づいて 0.50 mg/kg/日と規定された。催奇形性を示す証拠は得られなかった（MRID 40886301）。

生殖毒性

二世代生殖毒性試験－ラット

二世代生殖毒性試験において、Sprague-Dawley 系ラットに濃度 0、0.5、1、2.5 ppm のトリブホスを含む飼料を交配前 9 週間（雄および雌）および妊娠・授乳期間にわたり摂取させた。成熟動物に比べて児動物で感受性が上昇することはなかった。母動物/児動物毒性に関する NOAEL は 1 ppm（0.08～0.09 mg/kg/日）、LOAEL は授乳中の雌ラットの体重増加抑制および授乳 14 日目および 21 日目の児動物体重減少に基づいて 2.5 ppm（0.22～0.24 mg/kg/日）と規定された。生殖毒性に関する NOAEL は 1 ppm（0.07 mg/kg/日）、LOAEL は妊娠率の低下および雄受精能の低下に基づいて 2.5 ppm（0.17 mg/kg/日）と規定された。ChE 阻害（成熟動物のみで測定）に関する NOAEL は 0.5 ppm（0.04 mg/kg/日）、LOAEL は血漿 ChE 活性の＞50%阻害に基づいて 1 ppm（0.08 mg/kg/日）と規定された（MRID 43649402）。

二世代生殖毒性試験における児動物損失（上記で考察）が母動物処置によるものなのか、児動物の子宮内曝露によるものなのか、あるいはその両方によるものなのかについて検討する交差哺育試験を実施した。雄性および雌性 Sprague-Dawley 系ラットを雄 15 匹、雌 30 匹からなる 4 種類の試験群のいずれかに割り付けた。（グループ 1：処置新生児と未処置母動物；グループ 2：未処置母動物と未処置新生児；グループ 3：未処置新生児と処置母動物；グループ 4：処置新生児と処置母動物）。グループ 1 および 2 には 0 ppm、グループ 3 および 4 には 260 ppm（15 mg/kg/日）のトリブホスを混餌投与した。被験飼料を 10 週間摂取させた後、これらの動物を試験群内で交配した。分娩後、グループ 1 および 3 の新生児を交差して、0 ppm 処置母動物が 260 ppm 処置母動物由来の新生児を哺育し、260 ppm 処置母動物が 0 ppm 処置母動物由来の新生児を哺育するようにした。また、グループ 2 および 4

の新生児を試験群内で交差哺育した。すなわち、0 ppm 処置母動物由来の新生児が分娩母動物とは異なる 0 ppm 処置母動物に哺育され、260 ppm 処置母動物由来の新生児についても同じになるようにした。平均児動物損失はグループ 1～4 でそれぞれ同腹児当り 0.00、0.47、1.50、2.85 であった。処置母動物群（グループ 3 および 4）で共食いが認められた。グループ 4 において、両メカニズムおよび相乗効果の証拠が認められた（MRID 42040103）。

変異原性

遺伝子突然変異試験

Salmonella typhimurium TA 98、TA 100、TA 1537 および TA 1538 菌株を用いる遺伝子突然変異試験において、ミクロソーム活性化系非存在下および存在下の両方で、トリブホスは濃度 10,000 μg/plate まで変異原性を示さなかった（MRID 41459101）。

不定期 DNA 合成試験

ラット初代培養肝細胞を用いる in vitro 不定期 DNA 合成試験において、濃度 0.0001～0.006 μg/ml のトリブホスは陰性であった。これより高濃度では細胞毒性が認められた（MRID 41459102）。

染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる in vitro 染色体異常試験において、ミクロソーム活性化系非存在下および存在下の両方で、トリブホスは陰性であった。活性化系非存在下で検討した濃度は 0.004、0.007、0.013、0.025、0.05 μg/ml であり、0.025 および 0.05 μg/ml で毒性が認められた。活性化系存在下で検討した濃度は 0.007、0.013、0.025、0.05、0.1 μg/ml であり、0.05 および 0.1 μg/ml で毒性が認められた（MRID 41459103）。

神経毒性

有機リン酸塩によって誘発される遅発性神経毒性(OPIDN)を検出するための雌鳥を用いた経皮投与経路によるトリブホスの亜慢性神経毒性に関する十分なデータが入手されている。

亜慢性神経毒性－雌鳥

雌鳥12羽のとさかに用量0、2.6、11、42 mg/kg/日のトリブホスを90日間にわたり適用した。陽性対照として18 mg/kg/日のトリオルト-クレゾールフォスフェート（TOCP）を使用した。投与は雌鳥のとさかに適用することで実施した。トリブホス処置雌鳥で認められた作用は、体重増加抑制、12羽中7羽における運動失調、および全血ChE阻害であった。神経毒性を示唆する病理組織所見は主として検討した最高用量（42 mg/kg/日）の雌鳥の脳および脊髄で認められた。全血ChE阻害は検討した最低用量（2.6 mg/kg/日）で認められた。全身毒性に関するLOAELは体重増加抑制に基づいて11 mg/kg/日とされ、NOAELは2.6 mg/kg/日であった。また、ChE阻害に関するLOAELは2.6 mg/kg/日であり、NOAELは達成されなかった（MRID 42007202）

不可逆的ChE阻害による二次的神経毒性に加えて、トリブホスは雌鳥において有機リン酸塩に典型的な遅発性神経毒性を示し、ラットで視覚系毒性を示した。ラット生涯混餌投与試験において、視覚系毒性は12ヵ月後の両側網膜萎縮（閉塞）および24ヵ月後の視神経萎縮などの病理組織学的所見として発現した。これらの作用はラット亜慢性吸入毒性試験でも観察された。

B. 用量反応評価

乳児および小児における特別な感受性

ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験の子宮内曝露後に、母動物と比較して児動物で感受性上昇が認められることはなく、ラットを用いた多世代生殖毒性試験で成熟動物と比較して新生児の感受性上昇が認められることもなかったが、以下の理由で、安全係数委員会はトリブホスに関して10倍というFQPA安全係数を保持するよう勧告した。

(a) ラットを用いた急性および亜慢性神経毒性試験でデータギャップが存在する。従って、トリブホスの単回または反復曝露後の評価を行うためのChE阻害、一連の機能的観察所見および中枢・末梢神経系の病理組織所見に関するデータは得られていない。

(b) OPIDNに基づく発生神経毒性試験が必要である。ラットを用いた急性および亜慢性神経毒性試験でデータギャップが存在することに加えて、雌鳥を用いた亜慢性毒性試験

（MRID 42007202）およびラットを用いた慢性毒性/発がん性組合せ試験（MRID 42335101）で神経病理異常所見が認められたことにより、トリブホスの発生神経毒性作用に関する懸念が提起された。

急性食事摂取（急性参照用量）

ラットを用いた出生前発生毒性試験（MRID 40190601）において、7 mg/kg/日（LOAEL）で認められた血漿および赤血球 ChE 活性低下に基づいて規定された 1mg/kg/日という NOAEL および種間外挿に関する 10 倍と種内変動に関する 10 倍を含む不確実性係数 100 倍から 0.01 mg/kg/日という急性 RfD が算出された。

急性 RfD＝1 mg/kg/日（NOAEL）／100（UF）＝0.01 mg/kg

現行の OPP 方針により、FQPA 安全係数で修正した急性 RfD は急性母集団調整用量（aPAD）と呼ばれる。従って、10 倍という FQPA 安全係数を用いて aPAD は 0.001 mg/kg/日と計算される。

急性 PAD＝0.01 mg/kg（急性 RfD）／10（FQPA 安全係数）＝0.001 mg/kg

慢性食事摂取（慢性参照用量）

0.01mg/kg/日という NOAEL および種間外挿に関する 10 倍と種内変動に関する 10 倍を含む不確実性係数 100 倍を用いて、0.001 mg/kg/日という慢性 RfD が算出された。この NOAEL はイヌを用いた慢性毒性試験（MRID 42007203）において 0.4 mg/kg/日で認められた血漿 ChE 阻害に基づいている。

慢性 RfD＝0.1 mg/kg/日（NOAEL）／100（UF）＝0.001 mg/kg

現行の OPP 方針により、FQPA 安全係数で修正した慢性 RfD は慢性母集団調整用量（cPAD）と呼ばれる。従って、10 倍という FQPA 安全係数を用いて cPAD は 0.0001 mg/kg/日と計算される。

慢性 PAD＝0.001 mg/kg（慢性 RfD）／10（FQPA 安全係数）＝0.0001 mg/kg

発がん性分類

提案された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、HED 発がん性ピアレビュー委員会（CPRC）は、全ての腫瘍発生率上昇が検討した最高用量（雄で

48.02 mg/kg/日、雌で 63.4 mg/kg/日）のみで認められたことと、ChE 阻害を示唆する重度毒性を伴っていたことから、トリブホスを「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類した。総合的証拠から、雌雄両方の CD-1 マウスにおける腫瘍発生率上昇、雄性マウスの肝臓、雌性マウスの肺および雌雄両方のマウスの小腸における腫瘍発生率上昇に基づいて、高用量のトリブホスは「ヒトに対して発がん性を示す可能性が高い」ことが示唆されると CPRC は結論した。CPRC は、リスク評価を目的として、最も高感度な毒性エンドポイントを用いる非定量的方法（すなわち、非線形、曝露マージン）を推奨した。マウスにおいて全ての用量で有機リン系化学物質に典型的な重度随伴毒性が発生したことから、CPRC は低用量線形外挿法（すなわち、q_1*）を推奨しなかった。慢性毒性に関する最も高感度なエンドポイントは、NOAEL が 0.1 mg/kg/日であったイヌ 1 年間試験における血漿 ChE 阻害であると判断された。さらに、変異原性に関する明白な懸念はなく、問題となる構造類似体は特定されなかった。

381　トリフロキシスルフロン
USA
(P-US-381) EPA Trifloxysulfuron; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.68. page 54377, September 17 (2003)

毒性学的プロファイル

トリフロキシスルフロ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。

毒性学的エンドポイント

ヒトリスク評価に使用したトリフロキシスルフロ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

ラット発生毒性試験またはラット二世代生殖毒性試験において、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。ウサギ発生毒性試験において、100 mg/kg/日処置群の胎児1匹で異常形状の心臓が認められたことから、定量的感受性上昇が示唆された。これに加えて、250 mg/kg/日処置群の2例の同腹児由来の胎児3匹でも異常形状の心臓が認められた。この作用に関する明確なNOAELが得られており、LOAELにおいて胎児1匹のみでこの作用が認められたことから、この所見の懸念度は低く、該当するリスク評価において、この作用を毒性学的エンドポイントとして使用した。出生前および出生後毒性に関する残存不確実性はない。

結論

トリフロキシスルフロンに関する完全な毒性データベースが存在するとともに、曝露データも完全である、すなわち、起こる可能性のある曝露を合理的に説明するデータに基づ

いて推定されている。EPA は、乳児および小児保護のための 10 倍という安全係数を 1 倍に縮小すべきであると決定した。この決定は以下の理由に基づいている。

・ FQPA 評価のための毒性学的データベースが完全である。

・ ラット発生毒性試験において、定量的または定性的感受性上昇を示す証拠は得られていない。限度用量における母動物作用には、処置中の摂餌量低下および処置後の体重増加抑制が含まれていた。限度用量で見られた胎児所見は、軽度胎児体重減少、極軽度の骨格所見増加および骨格形成不良/無形成のみであった。

・ ウサギ発生毒性試験で定量的感受性上昇を示す証拠が得られた。母動物に関する NOAEL は 100 mg/kg/日であり、LOAEL は死亡率上昇および膣/肛門出血率上昇に基づいて 250 mg/kg/日と規定された。発生毒性に関する NOAEL は 50 mg/kg/日であり、LOAEL は異常心臓形態発生率上昇に基づいて 100 mg/kg/日と規定された（100 mg/kg/日処置群の胎児 1 匹)。さらに、250 mg/kg/日処置群の 2 例の同腹児由来の胎児 3 匹でも異常心臓形態が認められた。登録申請者が提示した既存対照データにおいて、異常心臓形態の発生は報告されていない。この作用に関する明確な NOAEL が得られており、LOAEL において胎児 1 匹のみでこの作用が認められたことから、この所見の懸念度は低く、該当するリスク評価において、この作用を毒性学的エンドポイントとして使用した。

・ ラット二世代生殖毒性試験において、定量的または定性的感受性上昇を示す証拠は得られていない。

・ 出生前または出生後毒性に関する残存不確実性はない。

・ ラット発生神経毒性試験は要求されていない。

・ 急性および慢性食事曝露評価では耐容量残留物データおよび 100%作物処置を仮定した。曝露は最悪の残留物が生じるように設計された試験から導き出された信頼性の高いデータに基づいているので、この急性および慢性リスク評価によって曝露またはリスクが過小評価されることはない。

・ 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デザイン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た。さらに、EPA は問題となる親化合物以外の残留物濃度の推定に非常に保守的な手法を使用した。

・ 非食事性曝露評価によって、ゴルフコース芝生へのトリフロキシスルフロンナトリウム塩使用に起因するゴルファーの適用後曝露が過小評価されることはない。

TABLE 1.— SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (rats)	NOAEL: 507/549 milligrams/kilogram/day (mg/kg/day) Male/Female (M/F) LOAEL: 1052/1128 mg/kg/day (M/F): M = decreased body weight, decreased body weight gain, equivocal increased testicular atrophy at end of recovery phase; F = decreased body weight, decreased body weight gain, equivocal slightly increased histopathology in liver (single cell necrosis, focal necrosis, inflammation, hepatocellular hypertrophy).
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (mice)	NOAEL: 1,023/1,507 mg/kg/day (M/F) LOAEL: >1,023/>1,507 mg/kg/day (M/F): M = not attained; F = not attained.
870.3150	90–Day oral toxicity in nonrodents (dogs)	NOAEL: 19.8/19.6 mg/kg/day (M/F) LOAEL: 164.2/167.3 mg/kg/day (M/F): M = decreased body weight gain (20%), slight hematological effects, clinical chemistry changes suggesting hepatotoxicity, decreased thymus weight, thymic atrophy, increased glycogen in liver, hemorrhage in mesenteric lymph nodes; F = decreased body weight gain (44%), anemia with extramedullary hematopoiesis in liver/spleen and myeloidhyperplasia in bone marrow, clinical chemistry changes suggesting hepatotoxicity, decrease thymus weight, thymic atrophy and hyaline tubular change in kidney.
870.3200	21/28–Day dermal toxicity (rats)	NOAEL: 1,000/100 mg/kg/day (M/F) LOAEL: >1,000/1,000 mg/kg/day(M/F): M = not attained; F = decreased body weight gain. No dermal irritation M/F.
870.3700	Prenatal developmental in rodents (rats)	Maternal NOAEL: 300 mg/kg/day Maternal LOAEL: 1,000 mg/kg/day based on decreased food consumption during treatment, decreased body weight gain during post-treatment. Developmental NOAEL: 300 mg/kg/day Developmental LOAEL: 1,000 mg/kg/day based on slight decrease in fetal weight, increased skeletal anomalies,increased poor/absent skeletal ossification.
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents (rabbit)	Maternal NOAEL: 100 mg/kg/day Maternal LOAEL: 250 mg/kg/day based on increased mortality, increased vaginal/anal bleeding. Developmental NOAEL: 50 mg/kg/day Developmental LOAEL: 100 mg/kg/day based on abnormally shaped heart (one fetus at 100 mg/kg/day and 3 fetuses from 2 litters at 250 mg/kg/day).

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.3800	Reproduction and fertility effects (rat)	Parental systemic NOAEL: 78.8/83.5 mg/kg/day (M/F) Parental systemic LOAEL: 631/676 mg/kg/day (M/F) based on decreased body weight and gain as well as decreased food consumption. Offspring systemic NOAEL: 78.8/83.5 mg/kg/day (M/F) Offspring systemic LOAEL: 631/676 mg/kg/day (M/F): decreased pup weight and weight gain, decreased spleen weight, thymus weight and increased vaginal patency. Reproductive NOAEL: 968/1,030 mg/kg/day (M/F) Reproductive LOAEL: >968/1,030 (M/F)
870.4100	Chronic toxicity rodents (rat)	See 870.4300
870.4100	Chronic toxicity dogs	NOAEL: 51.1/45.3 mg/kg/day (M/F) LOAEL: 123/121 mg/kg/day (M/F): M = gray-white foci in lungs, fibrous thickening of lung pleura, equivocal decreased body weight gain; F = equivocal increased incidence and severity of chronic urinary bladder inflammation.
870.4200	Carcinogenicity rats	See 870.4300
870.4200	Carcinogenicity mice	NOAEL: 854/112 mg/kg/day (M/F) LOAEL: >854/818 mg/kg/day (M/F): M = not determined; F = decreased body weight, body weight gain and food consumption. Negative for carcinogenicity in M and F.
870.4300	Chronic feeding/carcinogenicity rats	NOAEL: 82.6/23.7 mg/kg/day (M/F) LOAEL: 429/99.3 mg/kg/day (M/F): M = decreased body weight and gains, decreased food consumption and increased Leydig cell hyperplasia in testes; F = increased tubular atrophy in kidneys. At 500 mg/kg/day decreased body weight, body weight gain, food consumption and increased tubular atrophy in kidneys. Negative for carcinogenicity in M and F.
870.5100	Gene mutation bacterial reverse mutation assay (*S. typhimurium/E. coli*)	Negative without and with S-9 activation.
870.5300	*In vitro* mammalian cell forward gene mutation assay (CHO cells/HGPRT locus)	Negative without and with S-9 activation.
870.5375	*In vitro* mammalian cytogenetics assay in CHO cells	Negative without and with S-9 activation.
870.5395	Cytogenetics - mammalian erythrocyte micronucleus test in the mouse	Negative at single oral doses up to 5,000 mg/kg.
870.5500	*In vitro* unscheduled DNA synthesis (primary rat hepatocytes)	Negative response up to 250 µg/mL. Cytotoxicity at ≥15.63 µg/mL.
870.6200	Acute neurotoxicity screening battery (rat)	NOAEL: <2,000 mg/kg/day (M/F) LOAEL: 2,000 mg/kg/day (M/F): M and F = decreased motor activity on day 1, histopathological lesions in nervous system tissues.
870.6200	Acute neurotoxicity screening battery (rat)	NOAEL: 2,000/600 mg/kg/day (M/F) LOAEL: >2,000/2,000 mg/kg/day (M/F): M = not attained; F = decreased motor activity on day 1.
870.6200	Subchronic neurotoxicity screening battery (rat)	NOAEL: 112/553 mg/kg/day (M/F) LOAEL: 472/1,128 mg/kg/day (M/F): M = decreased body weight, body weight gain and food consumption.; F = decreased body weight.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.6300	Developmental neurotoxicity (rat)	No study performed. Not Required.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics (rat)	Rapidly absorbed and exceted. Most (>87%) of the administered dose (AD) was excreted within 24 hours. After 7 days, very little (≤0.3% of AD) remained in the tissues. Urine was the primary route of excretion in males (50-61% of AD) and in females (70-80% of AD). Unchanged parent in males (11-20% of AD) and in females (37-47% of AD) was excreted almost entirely in the urine and only trace amounts were found in the feces. With the exception of the parent, the metabolite profile was similar between the urine and feces. The 2 primary metabolites in both urine and feces were Metabolite J (desmethyl parent, up to 26% of AD) and Metabolite K (5'hydroxy-pyrimidine of parent, up to 19% of AD). Other metabolites were Metabolites X, N, F, A and D, each up to 8.2% of the AD in males and up to 4.7% of the AD in females. Several minor metabolites were also identified as Metabolite Q, Metabolite P, guanidine, CGA-382997 and CGA-368732 (each ≤4.4% of the AD).
870.7485	Biliary metabolism (rat)	In bile duct cannulated rats, absorption was 84-88% of the Administered Dose (AD) at 48 hours. Nearly all of the AD was excreted within 48 hours. Excretion in urine ranged from 58-76%, in bile from 5-27%, and in feces was about 6% of the AD. There was no evidence for an enterohepatic circulation. Biotransformation was similar to that in the conventional rat metabolism study. The metabolite profiles in urine, bile fluid and feces were all similar.
870.7600	Dermal penetration (rat)	No study performed. Not Required.

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR TRIFLOXYSULFURON 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 13-49)	Developmental NOAEL = 50 mg/kg/dayUF = 100 Acute RfD =0.5 mg/kg	Special FQPA SF = 1 aPAD = acute RfD/Special FQPA SF = 0.5 mg/kg	Developmental Toxicity Study in Rabbits. Developmental LOAEL = 100 mg/kg/day based on increased incidence of abnormal shaped hearts in fetuses.
Acute dietary (general population)	NOAEL = 600 mg/kg UF = 100 Acute RfD =6.0 mg/kg	Special FQPA SF = 1 aPAD = acute RfD/Special FQPA SF = 6.0 mg/kg	Acute Neurotoxicity Studies in Rats. LOAEL = 2,000 mg/kg based on decreased motor activity on day 1 and histopathological lesions in nervous system tissues of males and females.
Chronic dietary (all populations)	NOAEL= 23.7 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.237 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1 cPAD = chronic RfD/Special FQPA SF = 0.237 mg/kg/day	Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats. LOAEL = 99.3 mg/kg/day based on increased tubular atrophy in the kidneys of females (developing after 12 months).
Incidental oral short-term (1 - 30 days)	Offspring NOAEL = 78.8/83.5 (M/F) mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 100	2–Generation Reproduction Study in Rats. Offspring LOAEL = 631/676 (M/F) mg/kg/day based on decreased pup body weights on day 21.
Dermal short-term (1 - 30 days)	Dermal study Systemic NOAEL= 100 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 100	28–Day Dermal Toxicity Study in Rats. Systemic LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on decreased body weight gain in females.
Inhalation short-term (1 - 30 days)	Oral study NOAEL= 50 mg/kg/day (inhalation absorption factor = 100%)	Residential LOC for MOE = 100	Developmental Toxicity Study in Rabbits. LOAEL = 100 mg/kg/day based on increased incidence of abnormal shaped hearts in fetuses.
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Classification: Not Likely to be carcinogenic to humans		

*The reference to the Special FQPA SF refers to any additional SF retained due to concerns unique to the FQPA.

397　ナプロパミド
USA
(P-US-397) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Napropamide: Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document. PC Code: 103001, Case #: 2450, DP Barcode D305596 (2005)

ハザード評価

一般的にナプロパミドの急性毒性は低く、経口、吸入および経皮毒性試験の限度用量近くで死亡例が発生することはなかった（表 4.1a）。経口または吸入処置を行った動物で刺激性を示唆する臨床毒性徴候が認められた。本化学物質により 7 日後には消失する中等度眼刺激が誘発されたが、皮膚刺激が誘発されることはなく、感作物質ではない。

動物を用いた長期経口曝露試験で認められた最も一般的な作用は、体重減少または体重増加抑制であった（表 4.1b）。体重に対する影響に関して、雄より雌で感受性が高かった。慢性毒性試験において、雌イヌ（500 mg/kg/日）、雌ラット（55 mg/kg/日）および雌雄マウス（455 および 568 mg/kg/日）で認められた体重減少および体重増加抑制が LOAEL の基礎となっている。イヌ、ラットおよびマウスを用いた慢性毒性試験の NOAEL（雄/雌）はそれぞれ 70/70、11/12 および 55/70 mg/kg/日であった。2 年間にわたり 48 mg/kg/日のナプロパミドを混餌投与した雄ラットの肝臓で顕微鏡病変が認められた。雄ラットにおけるこれらの病変、すなわち海綿状肝炎および肝細胞脂肪空胞形成に伴って肝臓重量が増加したり、臨床検査値変化が認められることはなかった。

いずれの試験においても、神経毒性を示す証拠は認められなかった。ラットに 21 日間にわたり毎日経皮投与しても、限度用量 1000 mg/kg/日まで全身作用または局所作用が誘発されることはなかった。

母動物の体重増加抑制はラットおよびウサギを用いた生殖毒性試験において認められた唯一の毒性エンドポイントでもあった（それぞれ、1000 および 300 mg/kg/日）。いずれの動物種の胎児においても、限度用量まで発生毒性を示す証拠は認められなかった。

ナプロパミドはラットに対して三世代にわたり生殖パラメータに有害な影響を及ぼすこ

とはなかった。最高用量（100 mg/kg/日）において出生後 7 日目以降に後世代動物の体重が低下し始め、授乳期間中、高用量群の三世代全ての新生児で累積体重増加の抑制が認められた。従って、おそらく出生後 14 日目までの授乳作用および新生児が処置飼料を摂取し始めた後の全身作用の両方が成長抑制に寄与していると考えられる。離乳前新生児体重低下は親動物としての交配前期間早期にまで持続した。親動物毒性および後世代動物毒性（体重減少）に関する NOAEL は 30 mg/kg/日であった。

マウスまたはラットにおいて発がん性を示す証拠は認められなかった。マウスに対して 18 ヵ月間、ラットに対して 24 ヵ月間にわたりナプロパミドを投与しても、総腫瘍発生率が上昇したり、ある特定タイプの腫瘍発生率が上昇することはなかった。ナプロパミドは 4 種類の遺伝子突然変異試験（*Bacillus subtilis*、*Salmonella typhimurium*、マウス宿主媒介性、CHO）で陰性を示し、マウスで小核形成を誘発したり、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発することはなかった。問題となる細胞毒性を誘発する濃度の代謝活性化系存在下および非存在下のマウスリンパ腫細胞および細胞毒性が認められない濃度の活性化系存在下のチャイニーズハムスター肺細胞において、遺伝子突然変異陽性結果が得られた。

ラットにナプロパミドを経口投与すると、速やかに吸収、代謝、分布、排泄される。ラットにおける主要代謝経路は環の水酸化と N-脱エチル化に続くグルクロン酸抱合および硫酸抱合である。毒性代謝物は同定されていない。投与 96 時間後の残留物濃度最高値は血液中で認められ、次いで肝臓および小腸であった。経口投与後の残留物または代謝プロファイルに重要な性差は認められなかった。経皮投与した場合、総吸収量は用量に従って上昇したが、吸収率は用量に逆比例した。経口投与および経皮投与の両方において、本物質は主として尿および糞を介してほぼ完全に排泄される。

ナプロパミドの毒性データベースは完全である。データギャップは特定されていない。

慢性参照用量（cRfD）

混餌投与慢性毒性/発がん性試験（MRID 42189102 および 43068801）において、各群各性別 60 匹（処置群）または 70 匹（対照群）の Crl:CD(SD) BR 系ラットに用量水準 0、250、1100、5000 ppm（雄で 0、11、48、221 mg/kg/日、雌で 0、12、55、261 mg/kg/日に相当）のナプロパミド（純度 94.1%）を 104 週間（雌）または 101 週間（雄）にわたり混餌投与した。

雄および雌ラットの全身毒性に関する LOAEL は 1100 ppm（48/55 mg/kg/日）であり、雌

ラットにおける体重増加抑制および雄ラットにおける海綿状肝炎発生率の軽度上昇に基づいている。NOAEL は 250 ppm（11/12 mg/kg/日）である。

雄ラットおよび雌ラットのいずれについても、104 週目まで、ナプロパミド処置によるものであると考えられる腫瘍病変を発現することはなかった。ラットにおけるナプロパミドの発現性について検討するのに適切な投与法であったと考えられる。

cRfD 確立のための用量およびエンドポイント：12 mg/kg/日という慢性 NOAEL は 48/55 mg/kg/日群の雌における体重増加抑制および雄における肝臓病変発生率上昇に基づいている。

不確実性係数（UF）：100；種間外挿に関する 10 倍と種内外挿に関する 10 倍を含む。

慢性 RfD＝12 mg/kg/日／100＝0.12 mg/kg/日

特別な FQPA 安全係数

上記で考察したハザードデータおよび曝露データに基づいて、特別な FQPA 安全係数は不要であり（すなわち、1 倍）、出生前/出生後毒性に関する残存不確実性はないと判断される。

400　ニコスルフロン
USA
(P-US-400(1)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Nicosulfuron HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). PC Code: 129008, Case #: none, DP Barcode: D302618. (2005)

ニコスルフロンはスルホニル尿素系除草剤に属する化合物である。その除草作用はアセトラクテート合成酵素阻害の結果、植物中の細胞分裂や細胞伸長が撹乱されることによるものである。アセトラクテート合成酵素はヒトまたは動物中には存在しないので、この除草作用機序はヒト毒性にとって意味のあるものではない。

ニコスルフロンを経口投与したときの吸収は不完全であると考えられる。ラットにおいて、ニコスルフロンは主として糞中（80～95%）および尿中（9～20%）に未変化体として排泄され、組織中の残留量は痕跡程度である。加水分解および酸化による副次的代謝物が同定されている。

急性致死および刺激試験において、ニコスルフロンはカテゴリーIII または IV に分類され、感作物質ではない。反復経口投与試験において、ニコスルフロンは極わずかな毒性を示し、齧歯動物はその作用に対して特に感受性が低い。ラットに 1500～1800 mg/kg/日を最高 24 ヵ月間、マウスに 953～1262 mg/kg/日を 18 ヵ月間混餌投与しても測定可能な有害作用が誘発されることはなかった。イヌに対してニコスルフロンを慢性混餌投与すると、検討した最高用量（800～1100 mg/kg/日）において軽度作用（雄の相対的肝臓および腎臓重量増加）が誘発された。

ラットにおいてニコスルフロンは発生毒性または生殖毒性作用を示さず、母動物毒性を示す高用量（500 mg/kg/日）において、ウサギで発生毒性作用（流産および着床後損失）を誘発した。動物試験において、ニコルスフロンによる神経毒性作用の兆候はなかった。ラットおよびマウスを用いた生物学的試験の結果および in vitro および in vivo 変異原性作用がないことから判断して、ニコスルフロンにはおそらく発がん性はないと考えられる。

リスク評価に適した試験は、ウサギを用いた発生毒性試験やイヌを用いた慢性毒性試験に限定された。ウサギを用いた発生毒性試験で認められた作用は、膣分泌物、直腸および

膣領域の被毛着色、投与期間中の体重増加抑制、晩期流産および着床後損失割合の見かけの上昇などであった。これらの作用のいずれについても単回曝露によるものであるとは考えられず、従って、急性食事摂取リスク評価は実施されなかった。慢性曝露評価に関して、相対的肝臓および腎臓重量増加としてニコスルフロン毒性が現れた慢性イヌ試験を選択した。

慢性参照用量（cRfD）

cRfD の算出において 2 試験を考慮した。1 つ目の試験は NOAEL が 100 mg/kg/日とされたウサギ発生毒性試験である。

2 番目の試験はイヌ慢性混餌投与試験である。許容される/ガイドライン準拠慢性毒性試験（MRID 41360102）において、飼料中濃度 0、250、5000、20000 ppm（それぞれ約 0、6.25、125、500 mg/kg/日）のニコスルフロン（純度 90.6%）を 52 週間にわたりビーグル犬（各群各用量各性別 5 匹）に投与した。報告された作用は 20,000 ppm の雄イヌにおける統計的に有意でない体重増加抑制、20,000 ppm の雄イヌにおける統計的に有意な相対的肝臓および腎臓重量増加（$p<0.05$）、全ての処置雌イヌにおける体重増加抑制（対照群に比べて 28～40%低い）のみであった。

雌イヌにおける体重増加抑制は用量に依存したものであるとは考えられず、体重に対する統計的に有意な影響は認められなかった。20,000 ppm（500 mg/kg/日）を投与した雄イヌにおける統計的に有意な相対的肝臓および腎臓重量増加に基づいて NOAEL を 5000 ppm（125 mg/kg/日）にするよう勧告され、20,000 ppm（500 mg/kg/日）が本被験物質の LOAEL であると判断された。

上記で考察した 2 試験（ウサギ発生毒性試験およびイヌ慢性毒性試験）から本質的に同じ NOAEL 値が得られたが、毒性学的エンドポイントは異なっていた。このリスク評価に関して、慢性毒性試験から導き出された毒性エンドポイントの方が適切であると考えられる。従って、NOAEL が 125 mg/kg/日であったイヌ慢性毒性試験を選択する。

cRfD＝125 mg/kg/日／100（種間および種内変動に関する不確実性係数）＝1.25 mg/kg/日

特別な FQPA 安全係数

ニコスルフロン HED チームは、出生前/出生後毒性に関する懸念および残存不確実性が

ないことから、特別なFQPA安全係数を1倍に縮小するよう勧告した。ニコスルフロンのリスク評価チームは曝露データの質について評価し、これらのデータに基づいて、特別なFQPA安全係数を1倍に縮小するよう勧告した。

405　ニトラピリン
USA
(P-US-405) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, NITRAPYRIN. Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED). PC Code: 069203, DP Barcode D298451 (2004)

1. ハザードプロファイル

ニトラピリンは急性経口毒性 (LD_{50}=1.07 mg/kg (雄)、1.23 mg/kg (雌))、経皮毒性 (LD_{50} >2000 mg/kg) および吸入毒性 (LD_{50}>0.03 mg/L、分類不能) に関して毒性カテゴリーIIIに分類される。ニトラピリンは皮膚刺激物質であるとは考えられないが (毒性カテゴリーIV)、眼刺激物質としてのある種の特性を持っている (毒性カテゴリーII)。ニトラピリンは改良 Maguire 皮膚感作性試験において陽性を示すことが証明された。

急性毒性：発生毒性試験を含むいずれの試験からも単回投与による適切なエンドポイントが得られなかったので、急性食事摂取による RfD は確立されなかった。ウサギ胎児で見られた舌骨湾曲は単回曝露 (投与) の結果であるとは考えられなかった。この所見は変異であり、奇形ではないと考えられ、胎児の筋肉と骨 (骨化) の間の差別的発生によるものであり、(骨形成と筋肉発達が完了している)新生児では認められないと思われる。従って、このエンドポイントをリスク評価のために選択しなかった。

亜慢性および慢性毒性:ラット、マウスおよびイヌ亜慢性および慢性毒性試験において、体重減少に加えて、肝臓が主要標的臓器であることが立証された。イヌにおいて、肝臓毒性はコレステロールやアルカリフォスファターゼ変化および肝臓重量変化によって示唆された。ラットにおいて、肝臓重量は増加し、これに伴って、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、コレステロール上昇のような臨床検査値変化、肝細胞肥大および脂質変化と一致する小葉中心性空胞化などが認められた。マウスにおいて、肝臓重量変化に伴って、小葉中心性および汎小葉性肝細胞肥大、有糸分裂像や最終的壊死、胆管増殖など

の数種の病理組織学的所見が認められた。角質増殖や過形成によって示唆されるように、胃も標的臓器であることが証明された。十二指腸や空腸で上皮細胞空胞化および過形成/肥大も認められた。高用量群のマウスの脾臓で髄外造血亢進も認められた。

肝臓に加えて、雄ラットのみで腎臓も標的臓器であることが証明され、得られた知見の重要性（weight of evidence）から、α2μグロブリンモデルと一致した様式でニトラピリンが腎臓に影響することが示唆された。このモデルと一致して、雄ラットで腎臓の非腫瘍性病変が確認され、腎臓腫瘍発生率が上昇した。α2μグロブリンモデルにおける腎臓病理変化の誘導はヒトリスク評価と無関係である。

生殖毒性および発生毒性：ニトラピリンは胎児および新生児の感受性を上昇させないことが立証されている。ラット生殖毒性試験で認められた母動物毒性は、体重減少、肝臓作用および腎臓作用などである。生殖機能に障害が生じることは示唆されなかった。胎児および新生児毒性は軽度であり、生殖毒性試験において、ウサギの舌骨湾曲発生率上昇、ラットにおける骨化抑制およびラットにおける脂質変化を伴う肝臓小葉中心性肥大などが認められた。

変異原性：ニトラピリンに変異原性作用の問題はない。ニトラピリンの変異原性データベースは現行の試験勧告を満たしており、提出された試験において、変異原性の問題は示唆されていない。しかしながら、Salmonella typhimurium TA 97、TA 98、TA 100 菌株を用いる試験において、S9 代謝活性化系存在下でニトラピリンが変異原性を示したと 1 試験（非審査対象）で報告されている。この NTP 試験の結果は、提出された試験において、これらの菌株で陽性変異原性作用があることが立証されなかったこととは対照的である。

神経毒性：内分泌撹乱および免疫毒性：ラット、マウス、イヌまたはウサギを用いた亜慢性毒性、慢性毒性、発生毒性または生殖毒性試験において、ニトラピリンに関連して特異的または間接的神経毒性または免疫毒性反応あるいは内分泌撹乱が誘発されることはないことが示唆された。

発がん性：発がん性評価審査委員会（CARC）は発がん性リスク評価に関するガイドライン草案 1999 年 7 月）の基準を用いて、2000 年 5 月 5 日、「ヒトに対して発がん性を示す

可能性が高い」に分類した。最も強力なユニットリスクとして、雄マウス肝臓癌、胃腫瘍およびハーダー腺腫瘍の発生に基づいて、定量的リスク（Q_1*）4.25×10^{-2}（mg/kg/日）$^{-1}$を算出した。2年間の混餌投与試験において、6-クロロピコリン酸（6-CPA）は雄および雌マウスに対して発がん性を示さないと考えられた（ニトラピリンの発がん性評価審査委員会報告書（第2回審査）、2000年5月5日）。

亜慢性毒性、慢性毒性およびその他の毒性試験について、表4に要約して示す。

2. FQPA評価

HIARCは、ニトラピリンの毒性学的データベースは完全であると結論した。さらにHIARCは、ニトラピリン曝露による神経毒性または出生前/出生後毒性の懸念はないと結論した。また、出生前/出生後毒性に関する懸念および残存不確実性がないとHIARCは結論した。これに基づいて、HIARCは、ニトラピリンの全ての曝露シナリオに関して、特別なFQPA安全係数を削除（すなわち、1倍に縮小）すべきであると結論した。

3. 用量反応評価

急性食事摂取エンドポイント：単回曝露に起因する作用は認められなかったので、乳児および小児を含む一般的母集団の急性エンドポイントは特定されなかった。

慢性食事摂取エンドポイント：イヌ慢性発がん性試験において、15 mg/kg/日（LOAEL）で肝臓作用が認められたことに基づくNOAEL 3 mg/kg/日から慢性RfD 0.03 mg/kg/日が算出されている。100倍の不確実性係数（種間外挿の10倍と種内変動の10倍）が必要である。特別なFQPA安全係数は1倍に縮小されているので、慢性PADは慢性RfDに等しい。

発がん性：2000年5月付け農薬プログラム部（OPP）発がん性ピアレビュー委員会（CARC）メモにおいて、雌雄両方のマウスの複数の部位で腫瘍が発現したことに基づいて、ニトラピリンは「ヒトに対して発がん性を示す可能性が高い」と分類されている。ヒト健康リスク評価のため、4.25×10^{-2}（mg/kg/日）$^{-1}$ヒト相当という定量的リスク（Q_1*）が用いられた。

415　ノルフラゾン
USA
(P-US-415(2)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION, NORFLURAZON, LIST A, CASE 0229 (1996)

1. 危険性及び用量反応性評価

ノルフラゾンの毒性データベースは、十分に再登録の適格性をサポートする。

亜慢性毒性

亜慢性経口毒性試験において、C.F.E.系ラット（20匹/雌雄）に、SAN-9789（ノルフラゾン）を0、250、500及び2500ppm（0、12.5、25及び125mg/kg/日）の用量で90日間混餌投与した。

全身に対する無毒性量(NOEL)は、雄ラットでは25mg/kg/日、雌ラットでは12.5mg/kg/日であると推定された。全身に対する最小作用量（LEL）は、赤血球数増加、甲状腺及び肝臓重量増加、並びに甲状腺の腺房上皮の肥大及びコロイド沈着の発生率の増加に基づき、雄ラットでは25mg/kg/日であると推定され、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加に基づき、雌ラットでは125mg/kg/日であると推定された。

ノルフラゾン80%水和剤（WP）を用いて21日間経皮毒性試験を実施した。本試験では、ニュージーランドホワイト雌雄ウサギ(雌雄各3匹)に80%ノルフラゾンWPを150mg 80% WP/mL（約375mg/kg/日）及び400mg 80% WP/mL（約1000mg/kg/日）の用量で、週5日間、一日6～8時間、21日間反復経皮投与した。雌雄でアルカリホスファターゼ活性の増加及び肝臓の絶対・相対重量の増加が認められたため、全身に対するNOELは雌雄ともに375mg/kg/日であり、全身に対するLELは雌雄ともに1000mg/kg/日である。包帯除去直後に見られた軽度の紅斑に基づき、経皮NOELは雌雄ともに375mg/kg/日、経皮LELは雌雄ともに1000mg/kg/日である（ガイドライン§82-2; MRID 00063617)。

慢性毒性及び発癌性

6ヵ月間毒性試験では、雌雄ビーグル犬（4匹/雌雄/群）にノルフラゾンテクニカルを0、50、150及び450ppm（雄では0、1.53、5.02及び14.27mg/kg、雌では0、1.58、4.77及び17.75mg/kg）の用量で混餌投与した。

全身に対するNOELは50ppm（1.53mg/kg/日[雄]、1.58mg/kg/日[雌]）であると推定された。雌雄ともに肝臓の絶対・相対重量の増加及びコレステロール増加に基づき、全身に対するLELは150ppm（5.02mg/kg/日[雄]、4.77mg/kg/日[雌]）であると推定された（ガイドライン§83-1; MRID 00111618）。

9ヵ月間経口毒性試験（MRID 00091056）は、2年間発癌性試験（MRID 00082019）から得られたラットのF_0世代を用いて実施した。本試験では、ラットにノルフラゾンテクニカルを0、125、250及び500ppm（0、6.25、12.5及び25mg/kg/日）の投与量で39週間混餌投与した。

全身に対するNOELは、雌雄ともに250ppm（12.5mg/kg/日）であると推定された。39週目の雌雄ラットの投与に関連した肝臓重量の増加、雌生殖器の重量増加及び雌雄における腎臓の病理組織学的変化に基づき、全身に対するLELは雌雄での500ppm（25mg/kg/日）であると推定された。甲状腺重量に対する劇的な影響が雌雄250ppmにおいて認められたが、この臓器の病理組織学的変化はなんら認められなかった。従って、臓器重量の変動は、ノルフラゾンの作用の指標となるが、利用できるデータからは毒性を支持するものではなかった（ガイドライン：非ガイドライン試験;コアとなる補足事項と分類; MRID 00091056）。

2年間発癌性試験では、CD-1HaM/ICR Swiss系雌雄マウス125匹（雌雄/用量）にノルフラゾンテクニカルを0、85、340及び1360ppm（0、12.8、58.7及び218.8mg/kg/日）の用量で100～104週間混餌投与した。

発癌性は、高用量群雄マウスにおいて肝腺腫及び腺腫/癌を合算した発生率の増加から検証された。全身に対するNOELは、雄マウスでは12.8mg/kg/日（85ppm）、雌マウスでは58.7mg/kg/日（340ppm）であると推定された。脾臓腫脹、肝臓の絶対・相対重量の増加及

びと腎炎の発生率増加に基づいて、雄マウスの全身に対するLELは8.7mg/kg/日（340ppm）であると推定された。肝臓腫脹及び嚢胞性卵巣の発生率の増加、肝臓の絶対・相対重量増加及び腎盂腎炎の発生率の増加に基づき、雌マウスの全身に対するLELは218.8mg/kg/日（1360ppm）であると推定された（ガイドライン§83-2; MRID 00111649）。

慢性毒性及び発癌性試験は、Sprague-Dawley系ラットを用いて実施した。本試験では、ノルフラゾンテクニカルを0、125、375及び1025ppm（0、6.25、18.75及び51.25mg/kg/日）の用量で104週間混餌投与した。

全身に対するNOELは、雌雄ともに375ppm（18.75mg/kg/日）であると推定された。雌雄ラットの腎臓重量増加と付随する病理組織学的変化及び肝臓重量増加並びに雄の甲状腺重量増加に基づき、全身に対するLELは雌雄ともに1025ppm（51.25mg/kg/日）であると推定された。ノルフラゾンの発癌性所見は認められなかった（ガイドライン 83-5; MRIDs 00111617及び0082019）。

ノルフラゾンテクニカルを218.8mg/kg/日の用量で104週間まで混餌投与したCD-1系雄マウスにおいて、肝臓の腺腫/癌の発生率がペアワイズ比較で統計学的に有意差が認められ、これらの傾向が統計学的に有意であったことに基づき、ノルフラゾンは非定量的グループC－ヒトに対して発癌性の可能性有り－と分類された（MRID 00111649）。

生殖・発生毒性

生殖・発生毒性（催奇形性）試験では、Sprague-Dawley系ラットにノルフラゾンテクニカルを0、100、200及び400mg/kg/日を妊娠6～15日目に胃管による強制経口投与を行った。投与期間中及び投与＋投与後の期間中に体重増加量の減少に基づいて、母体に対するNOELは100mg/kg/日以下と推定され、母体に対するLELは100mg/kg/日以下であると推定された。発生に対するNOELは400mg/kg/日以上と推定され、発生に対するLELは400mg/kg/日以上と推定された。発生毒性は、胸郭の二分脊椎骨（第10～第13）の増加及び痕跡第14肋骨の増加が400mg/kg/日の用量に認められるものとした。しかし、これらの増加は、統計学的に有意でなく、高用量での母体への影響は二次的なものと考えられる（ガイドライン 83-3;MRID 00063621）。

ニュージーランドホワイトウサギにノルフラゾンテクニカルを0、10、30及び60mg/kg/日を妊娠7～19日目に胃管による強制経口投与した発生毒性試験を実施した。60mg/kg/日では体重増加量の減少及び臨床的毒性（流産）が認められたため、母体に対するNOELは30mg/kg/日であると推定され、母体に対するLELは60mg/kg/日と推定された。60mg/kg/日の用量で、不完全な骨化前頭骨を伴う胎児の発生率、第16尾脊椎骨、非骨化第1中手骨、非骨化第5前肢の中節骨及び脛骨の非骨化近位骨端が統計学的に有意な増加が認められたため、NOELは30mg/kg/日と推定され、発生に対するLELは60mg/kg/日と推定された。平均胎児重量も12%の減少が認められた（ガイドライン83-3; MRID 00131151と00131152)。

CD-1系(HaM/ICR Swiss)マウスを用いて1-世代生殖試験が実施された。本試験では、ノルフラゾンテクニカルを0、85、170及び340ppm（0、12.1、24.3及び48.5mg/kg/日）の用量で混餌投与した。すべての試験用量では、親マウス及び出生児において報告された投与に関連した影響は認められなかった。全身に対するNOELは48.5mg/kg/日以上と推定され、全身に対するLELは48.5mg/kg/日以上と推定された。本試験は、コアの補助データと分類された（ガイドライン83-3; MRID 00080751)。

3-世代生殖毒性試験を、Sprague-Dawley系雌雄ラットを用いて実施した。本試験では、ノルフラゾンテクニカル（有効成分：98.8%）は、0、125、375及び1025ppm（0、6.25、18.75及び51.25mg/kg/日）の目標用量で混餌投与した。

得られた生殖試験データから、いずれの試験用量においても生殖能に対するノルフラゾン投与の明らかな影響が認められなかった。全身に対するNOELは18.75mg/kg/日であると推定され、全身に対するLELは51.25mg/kg/日であると推定された。生殖に対するNOELは51.25mg/kg/日であると推定され、生殖に対するLELは51.25mg/kg/日以上であると推定された。

2-世代生殖毒性試験は、Wistar系雌雄ラットで実施した。本試験では、ノルフラゾンテクニカルを、0、150、750及び1500ppm（F_0雄では、0、10.2、50.8及び102.5mg/kg/日、F_0雌では0、12.1、62.0及び129.7mg/kg/日; F_1雄では0、13.2、67.8及び138.6mg/kg /日、

F_1 雌では 17.1、81.7 及び 173.0mg/kg/日）の用量で、2 世代にわたって混餌投与した。親ラットの雌雄世代で観察された肝臓及び腎臓重量の有意な増加並びに親動物の両世代における肝細胞肥大の発生率の増加に基づき、全身に対する NOEL は 150ppm（雄では 10.2mg/kg/日、雌では 12.1mg/kg/日）であると推定され、全身に対する LEL は 750ppm（雄では 50.8mg/kg/日、雌では 62.0mg/kg/日）であると推定された。新生児死亡の増加、F_{1b} 及び F_{2a} 同腹仔の死産児の増加、F_{2b} 同腹仔の哺育率の低下に基づき、生殖に対する NOEL は 750ppm（雄では 50.8mg/kg/日、雌では 62.0mg/kg/日）であると推定され、生殖に対する LEL は 1500ppm（雄では 102.5mg/kg/日、雌では 129.7mg/kg/日）と推定された（ガイドライン 83-3; 2b MRID 435223-01）。

概して、本委員会は、ノルフラゾンによる投与は 1500ppm では新生児死亡数の増加、死産児の増加、授乳期 5～14 日で新生児死亡の増加等の生殖毒性に関連すると結論づけた。発生毒性は投与したラットで明らかでなかったが、ウサギの発生毒性は平均胎児重量の低下、頭蓋及び四肢の軽度の骨化遅延及び第 13 肋骨の発生率の増加が 60mg/kg/日の用量で観察された。母体毒性を示した用量で、これらの発生に対する影響が認められた。

変異原生

変異原生試験では、代謝活性化（Aroclor1254 誘導ラット肝 S-9）有無の条件下でネズミチフス菌 TA-1535、1537、1538、98 及び 100、サッカロマイセス・セレヴィシエ D4 を用いて突然変異能についてノルフラゾンテクニカルを検査した。本試験において、0、0.1、1.0、10、100 及び 500g/プレート（非活性化）並びに 0、0.1、1.0、10.0、100 及び 500g/プレート（活性化）[第二の試験では TA1537 に 1000g/プレート]の濃度では、ノルフラゾンテクニカルは突然変異誘発能の所見を示さなかった。用いた用量濃度のいずれにおいても、すべての菌株においても細胞毒性の所見が認められなかった。

毒性を示すデータがない場合、本試験で用いた最高濃度は不適当であり、より高濃度で試験しなければならなかった（ガイドライン 84-2; MRID 00072974）。*In vitro* の染色体異常試験で、ノルフラゾンは、肝臓 S-9 非存在下で 63～500μg/ml 及び S-9 存在下で 125～1000g/ml の用量で染色体異常誘発能を生じなかった（ガイドライン 84-2; MRID 00155734）。*In vivo* の不定期 DNA 合成試験（UDS）では、1～333 μg/ml の用量範囲でノルフラゾンは

ラットの初代培養肝細胞では不定期 DNA 合成を誘発することはなかった（ガイドライン 84-2; MRID 00155375）。

リスク評価のために確認された懸念の毒性エンドポイント

急性の食餌リスク評価のために選択されたエンドポイントは30mg/kg/日のNOELである。これは、ウサギ生殖・発生毒性試験において60mg/kg/日の用量で認められた骨格変異の増加に基づく発生に対するNOELである。

ノルフラゾンの参照用量（RfD）は、イヌ慢性毒性（6ヵ月）試験における1.58mg/kg/日のNOEL（ノルフラゾンのRfD/ピアレビュー、1995年3月16日）に基づき、0.015mg/kg/日のNOELが得られた。100の不確実性因子は、異種間外挿法及び同一種内の可変性を説明するために適用された。ノルフラゾンは残留に対するFAO/WHOジョイント委員会（JMPR）では検討されなかった。従って、許容一日摂取量（ADI）は確立されていない。Q1*は、ノルフラゾンについては確立されなかった。参照用量（RfD）へのアプローチは、潜在性のヒトに対する癌のリスクの定量化に選択された。

440　ヒドラメチルノン
USA
(P-US-440(2)) **EPA** **Federal Register, Vol. 68, No. 156, Rules and Regulations (2003)**

A.毒性学的プロフィール

ヒドラメチルノンに起因する毒性学的性質は、本稿の表 1 及び検討された毒性試験から得られた無毒性量（NOAEL）及び最小毒性量（LOAEL）において考察される。

B.毒性学的エンドポイント

摂餌に対するリスク評価（ガン以外の）について、RfD が適切な UF（RfD＝NOAEL/UF）で除した NOAEL と等しい場合に当局はその UF を用いて急性又は慢性参照用量（急性の RfD 又は慢性 RfD）を算出する。FQPA に特異的に懸念事項があるために追加の安全要因（SF）が保持される場合には、この追加の因子は、この追加の因子で RfD を除した RfD に適用する。この急性又は慢性の集団に調整した用量（aPAD 又は cPAD）はこの種の FQPA を調整するための RfD の変更である。

ヒトのリスク評価のために使用されるヒドロメチルノンの毒性学的エンドポイントの概要を以下の表 2 で示す。

表1

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	Subchronic Feeding - Rat	NOAEL = 2.5 mg/kg/day LOAEL = 5.0 mg/kg/day - decreased testicular weights (34%), and testicular atrophy.
870.3150	Subchronic Gavage - Dog	NOAEL = 3 mg/kg/day - LDT; decreased food consumption (11%/20%, males/females) and body weight gain (11%/9%, males/females). LOAEL = not defined Lethal Dose = 6 mg/kg/day - decreased food consumption and body weight gain, ↑SGPT, cachexia, wasting of muscle and subcutaneous fat, testicular atrophy, and death.
870.3150	Subchronic Gavage - Dog	NOAEL = 1.0 mg/kg/day LOAEL = 3.0 mg/kg/day - increased incidence of soft stools, mucoid stools, and diarrhea.
870.3200	21–Day Dermal - Rabbit	NOAEL = 250 mg/kg/day (HDT) Food consumption was depressed as much as 38% and 45% in the high-dose males and females, compared to controls. The high-dose males and females weighed as much as 8% and 9% less than the controls. The platelet count in the high-dose females at termination was 54% less than controls, but was not considered adverse because it is a common finding following skin abrasion.
870.3700	Developmental Toxicity - Rat	Maternal NOEL = 3 mg/kg/day Maternal NOAEL = 10 mg/kg/day - 8% decrease in body weight and yellowish discoloration of the fat. Maternal LOAEL = 30 mg/kg/day - 16% decrease in body weight; increased incidence of nasal mucus, alopecia, soft stools, staining of the anogenital fur, yellowish discoloration of the fat, and small thymus. Developmental NOEL = 10 mg/kg/day Developmental LOAEL = 30 mg/kg/day - decreased mean fetal weights and increased incidence of rudimentary structures and incompletely ossified supraoccipitals. At 30 mg/kg/day, a 16% decrease in maternal body weight, increased incidence of clinical signs (nasal mucus, alopecia, soft stool, staining of anogenital fur), yellowish discoloration of the fat, and small thymus were observed.
870.3700	Developmental Toxicity - Rabbit	Maternal NOAEL = 5 mg/kg/day - soft stools, and reduced amount of stools. Maternal LOAEL = 10 mg/kg/day - abortions, soft stools, reduced amount of stools, and anogenital matting and discharge. Developmental NOAEL = 5 mg/kg/day - decreased fetal weight (8%). Developmental LOAEL = 10 mg/kg/day - abortions, decreased fetal weight (16%).
870.3800	2-Generation Reproductive Toxicity - Rat	Reproductive/Systemic NOAEL = 25 ppm (1.66/2.01 mg/kg/day, male/female) Reproductive/Systemic LOAEL = 50 ppm (3.32 / 4.13 mg/kg/day, male/female) (degeneration of the germinal epithelium (1/29) and aspermia (1/29)
870.4100	Chronic Feeding Toxicity - Dog	*See* 870.3150
870.4200	Carcinogenicity Feeding - Mouse (18 months)	NOAEL = 25 ppm (3.57 mg/kg/day) in males NOAEL = not defined in females. LOAEL = 50 ppm (6.93 mg/kg/day) in males (testicular lesions) LOAEL = 25 ppm (4.45 mg/kg/day) in females (LDT; combined lung adenomas and carcinomas) The high-dose females were sacrificed after 5 weeks due to high mortality.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.4300	Chronic Feeding Toxicity/Carcinogenicity-Rat	NOAEL = 50 ppm (2.4 mg/kg/day in males, 3.0 mg/kg/day in females) LOAEL = 100 ppm (4.9 mg/kg/day in males, 6.2 mg/kg/day in females) (small, soft testes, decreased testicular weights, and testicular atrophy in males; decreased body weight gain in females)
870.5100	Bacterial Reverse Mutation Test (Ames Assay)	Negative
870.5375	*In Vitro* Chromosomal Aberration in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	Negative
870.5450	Rodent Dominant Lethal Assay - Rat	Negative
870.5575	D4 Mitotic Gene Conversion Assay	Negative
	P1 Forward Gene Mutation Assay	Negative
870.7485	Metabolism - Rat	The majority of the administered dose of phenyl- or pyrimidinyl- ^{14}C-CI 217,300 was recovered in the feces (85–98%). Recovery in the urine was minimal (1- to 2% of the administered dose). There were no sex or dose-related differences in urinary or fecal elimination.
870.7600	Dermal Penetration - Rat	Sprague-Dawley rats were dermally dosed with a gel formulation containing 2% a.i. (Maxforce Gel®). Total dose absorbed after 10 hours was 0.414%
870.7600	Dermal Penetration - Rat	Sprague-Dawley rats were dermally dosed with a gel formulation containing 2.16% a.i. (Siege®). Total dose absorbed after 10 hours was 0.97%

表 2

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13–50 years of age)	NOAEL = 5 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.05 mg/kg/day	FQPA SF = 1 aPAD = acute RfD ÷ FQPA SF = 0.05 mg/kg/day	Developmental toxicity in rabbits LOAEL = 10 mg/kg/day based on abortions.
Acute Dietary (General population including infants and children)	-	-	There is no appropriate single dose endpoint for the general population.
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 1.66 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.017 mg/kg/day	FQPA SF = 1 cPAD = chronic RfD ÷ FQPA SF = 0.017 mg/kg/day	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Short-Term Incidental Oral (1–30 days)	Oral NOAEL= 1.66 mg/kg/day	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Intermediate-Term Incidental Oral (1–6 months)	Oral NOAEL= 1.66 mg/kg/day	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Short-Term Dermal (1 to 30 days)(Residential)	Oral NOAEL= 1.66 mg/kg/day (dermal absorption rate = 1%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Intermediate-Term Dermal (1 week to 6 months) (Residential)	Oral NOAEL = 1.66 mg/kg/day(dermal absorption rate = 1%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Long-Term Dermal (several months to lifetime) (Residential)	Oral NOAEL= 1.66 mg/kg/day (dermal absorption rate = 1%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Short-Term Inhalation (1 to 7 days) (Residential)	inhalation (or oral) study NOAEL= 1.66 mg/kg/day(inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Intermediate-Term Inhalation (1 week to several months) (Residential)	inhalation (or oral) study NOAEL = 1.66 mg/kg/day(inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Long-Term Inhalation (several months to lifetime) (Residential)	inhalation (or oral) study NOAEL= 1.66 mg/kg/day(inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	2-Generation reproductive toxicity in rats LOAEL = 3.32 mg/kg/day based on testicular effects.
Cancer (oral, dermal, inhalation)	The Agency's Cancer Peer Review Committee determined that hydramethylnon should be classified as a Group C-possible human carcinogen, and recommended that, for the purpose of risk characterization, the Reference Dose approach should be used for quantification of human risk. The Cancer Peer Review report was issued on March 28, 1991. The Agency's HIARC committee concurred with the cancer classification on March 4, 2003.		

*The reference to the FQPA SF refers to any additional SF retained due to concerns unique to the FQPA.

450　ピラクロストロビン
USA
(P-US-450) EPA Pyraclostrobin; Pesticide Tolerances Federal Register Vol.69. page 63083, October 29 (2004)

毒性学的プロファイル

ピラクロストロビ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。

毒性学的エンドポイント

ヒトリスク評価に使用したピラクロストロビン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。

ラット発がん性試験は雌雄両方について許容されるものであり、投与群と対照群の対になった比較において、有意な腫瘍発生増加傾向または腫瘍発生率の有意差が認められることはなかったとEPAは結論している。またEPAは、マウス発がん性試験は雄に関して許容されるものであるとも結論しており、この試験において、発がん性の証拠は認められていない。全体として、許容される試験の結果から、ピラクロストロビンが発がん性物質である可能性は低いことが示唆されている。しかしながら、ピラクロストロビンのヒト発がん性に関する完全な評価を行うには、現在入手されている本殺虫剤の発がん性データでは不十分であるともEPAは結論している。その理由は、マウス発がん性試験における雌の最高用量水準が有意な毒性作用を誘発するのに十分高用量ではなかったからである（すなわち、この試験におけるHDTは雌マウスのNOAELである）。この欠点を是正するため、登録申請会社は雌マウスを用いた追加発がん性試験を実施している。いずれの発がん性試験においても、発がん性の証拠は認められていないため、発がんリスクの推定に非閾値（Q*）法を用いることはできない。その代わり、発生する可能性のあるピラクロストロビンの慢性食事曝露による発がん性リスクの境界を示すための道具として、規制曝露マージン（MOE）が選択されている。規制MOEは雌マウスのHDT（NOAEL 32.8 mg/kg/日）に由

来するものであり、慢性非発がん性リスクに用いたNOAELの10倍高値である。これは閾値発がん性物質使用に関するリスク評価に用いられる伝統的MOE法ではないが、以下の理由から、このような状況において適切なものであるとEPAは信じている。

・　遺伝毒性データから、ピラクロストロビンに変異原性作用がないことが示唆されている。

・　ラット試験の雌雄両方およびマウス試験の雄において、処置に関連した腫瘍発生率上昇は認められていない。

・　2種類のピラクロストロビンの構造類似体が「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類されることが明らかになっている。また、非遺伝毒性物質によって惹起される癌発生は、前新生物病変の完全伝播または癌の完全発現前に曝露を中止した場合、可逆性のものであると一般的に理解されている。

乳児および小児のための安全係数

出生前および出生後感受性

ラットで子宮内曝露後に感受性が上昇することを示す本質的証拠は存在しない。すなわち、有害な発生作用が認められた最低用量は母動物毒性を誘発する用量より高用量であった。しかしながら、ウサギ発生毒性試験において、出生前感受性上昇を示す定性的証拠が得られている。すなわち、母動物毒性（体重増加抑制および摂餌量低下）存在下で同腹児当りの吸収増加および着床後損失増加が認められた。二世代生殖毒性試験において、HDTによって母動物全身毒性、生殖毒性または後世代動物毒性が誘発されることはなかった。一世代生殖毒性試験において、21 mg/kg/日という最低用量（発生毒性に関するLOAEL）で極軽度の体重減少および体重増加抑制（閾値作用）が認められたという見かけの児動物感受性上昇（二世代生殖毒性試験では認められなかった）が報告される一方、母動物の全身毒性に関するNOAELおよびLOAELは、体重減少および体重増加抑制に基づいてそれぞれ40および60 mg/kg/日であった。

結論

ピラクロストロビンのリスク評価に使用する用量およびエンドポイントを選択するのに十分な毒性データベースが存在する。曝露データは完全である、すなわち、起こる可能性のある曝露を合理的に説明するデータに基づいて推定されている。EPAは、ピラクロスト

ロビンに対する乳児および小児の感受性上昇についての評価および再評価を行い、出生前または出生後毒性に関する残存不確実性はなく、ピラクロストロビンに対する乳児および小児の感受性上昇を示す本質的証拠が得られていないという理由から、起こる可能性のある全てのピラクロストロビンの曝露シナリオに関して、特別なFQPA安全係数（FQPA SF）を1倍に縮小すべきであると結論した。母動物毒性存在下で発生毒性作用が認められたこと、また、母動物毒性や発生毒性に関する明確なNOAELが得られていないことから、ウサギ出生前発生毒性試験で見られた定性的感受性上昇に関する懸念は低く、残存不確実性はないと考えられる。また、以下の理由から、ラット一世代生殖毒性試験で見られた定量的感受性上昇に関する懸念も低く、残存不確実性はないと考えられる。

i. この試験で見られた後世代動物作用は二世代生殖毒性試験では再現されなかった。

ii. 生後7日目以降に見られた児動物の極軽度の体重増加は食事を介したやや高い曝露によるものであると考えられる。

iii. リスク評価に用いた用量は後世代動物で見られた問題となる作用に対処するものである。

iv. マウス発がん性試験を再実施する必要はあるが、NOAELが確立されていることから、発がん性リスク評価に用いたMOE法によって、適切な安全性マージンが得られる。再試験はより高用量で実施される予定である。

従って、食事（食品および飲料水）曝露および居住曝露評価によって、起こりうると考えられる乳児、小児および妊娠可能年齢の女性の曝露が過小評価されることはないであろうとEPAは結論している。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC AND OTHER TOXICITY PROFILE

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-Day oral toxicity-rat	The study is acceptable/guideline. Dosing levels were 0, 50, 150, 500, 1,000, and 1,500 ppm (males: 0, 3.5, 10.7, 34.7, 68.8, and 105.8 mg/kg/day; females: 0, 4.2, 12.6, 40.8, 79.7, and 118.9 mg/kg/day). The NOAEL was 10.7 mg/kg/day. The LOAEL was 34.7 mg/kg/day based on reduced body weight and weight gain in males, reduced food intake in both sexes, increased relative liver weight and spleen weight in females, the histopathology of the duodenum and liver in males, and the histopathology of the spleen in both sexes.
870.3100	90-Day oral toxicity-mouse	The study is acceptable/guideline. Dosing levels were 0, 50, 150, 500, 1,000, and 1,500 ppm (males: 0, 9.2, 30.4, 119.4, 274.4, and 475.5 mg/kg/day; females: 0, 12.9, 40.4, 162.0, 374.1, and 634.8 mg/kg/day). The NOAEL was 9.2 mg/kg/day. The LOAEL was 30.4 mg/kg/day based on reduced body weight and body weight gain in males, changes in clinical chemistry (increased urea and decreased triglycerides) in both sexes, and increased incidences in females of lymph node apoptosis, thymus atrophy, and ulceration and erosion in the glandular stomach.
870.3150	90-Day oral toxicity-dog	The study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 100, 200, and 450 ppm (males: 0, 2.8, 5.8, and 12.9 mg/kg/day; females: 0, 3.0, 6.2, and 13.6 mg/kg/day). The NOAEL was 5.8 mg/kg/day. The LOAEL was 12.9 mg/kg/day based on increased diarrhea, clinical chemistry changes, and increased incidence of thickening and mucosal hypertrophy of the duodenum in both sexes; and body weight loss, reduced food intake, and reduced food efficiency in females.
870.3050	28-Day oral toxicity-rat	The study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 20, 100, 500, and 1,500 ppm (males: 0, 1.8, 9.0, 42.3, and 120.2 mg/kg/day; females: 0, 2.0, 9.6, 46.6, and 126.3 mg/kg/day. The NOAEL was 9.0 mg/kg/day. The LOAEL was 42.3 mg/kg/day based on changes in hematology parameters, increased absolute and relative spleen weight, histopathology in spleen and liver, and increased duodenal mucosal hyperplasia in both sexes.
870.3200	28-Day dermal toxicity-rat	This study was judged to be unacceptable/guideline because a higher dose could have been tolerated and the limit dose is 1,000 mg/kg/day. The dosing levels were 0, 40, 100, 250 mg/kg for 5 days/wk The dermal NOAEL was 40 mg/kg/day. The dermal LOAEL was 100 mg/kg/day based on scale formation, hyperkeratosis, and epidermal thickening.
870.3465	28-Day inhalation toxicity-rat	Study pending. Required due to the potential for occupational/residential exposure via this route.
870.3700	Prenatal development-rat	The study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 10, 25, 50 mg/kg/day. The maternal NOAEL was 10 mg/kg/day; the maternal LOAEL was 25 mg/kg/day based on reduced body weight, body weight gain, food intake, and food efficiency. The developmental NOAEL was 25 mg/kg/day; the developmental LOAEL was 50 mg/kg/day based on increased incidences of dilated renal pelvis and cervical ribs with no cartilage.
870.3700	Prenatal development-rabbit	This study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 1, 3, 5, 10, and 20 mg/kg/day. The maternal NOAEL was 5 mg/kg/day The maternal LOAEL was 10 mg/kg/day based on reduced body weight gain, reduced food intake, and reduced food efficiency. The developmental NOAEL was 5 mg/kg/day; the developmental LOAEL was 10 mg/kg/day based on increased resorption and post-implantation loss.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.3800	Two generation reproduction study-rat	This study is acceptable/guideline when combined with the one generation preliminary study (below). The dosing levels were 0, 25, 75, and 300 ppm (F0 males: 0, 2.5, 7.4, and 29.0 mg/kg/day; F0 females 0, 2.6, 7.8, and 30.4 mg/kg/day; F1 males: 0, 2.8, 8.6, and 35.0 mg/kg/day; F1 females: 0, 3.0, 9.0, and 36.0 mg/kg/day. The parental/systemic NOAEL was 29 mg/kg/day. The parental/systemic LOAEL was greater than 29 mg/kg/day based on no observed effects. The reproductive NOAEL was 29 mg/kg/day. The reproductive LOAEL was greater than 29 mg/kg/day based on no observed effects. The offspring NOAEL was 29 mg/kg/day. The offspring LOAEL was greater than 29 mg/kg/day based on no observed effects.
870.3800	One-generation reproduction study-rat	The dosing levels were 0, 200, 400, and 600 ppm (F0 males: 0, 20.5, 39.9, and 59.1 mg/kg/day; F0 females: 0, 21.3, 42.5, and 60.4 mg/kg/day). The offspring NOAEL was less than 20.5 mg/kg/day. The offspring LOAEL was 20.5 mg/kg/day based on decreased pup body weight and body weight gain on and after post-natal day 7.
870.4100	Chronic toxicity-rat	This study was judged to be unacceptable/guideline. The dosing levels were 0, 25, 75, and 200 ppm (males: 0, 1.1, 3.4, and 9.0 mg/kg/day; females: 0, 1.5, 4.6, and 12.3 mg/kg/day. The NOAEL was 9.0 mg/kg/day and the LOAEL was greater than 9.0 mg/kg/day, so the Agency judged the study to be unacceptable because the highest dosing level was insufficient to produce a significant toxicological response.
870.4100	Chronic toxicity-dog	This study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 100, 200, and 400 ppm (males: 0, 2.7, 5.4, and 10.8 mg/kg/day; female: 0, 2.7, 5.4, and 11.2 mg/kg/day. The NOAEL was 5.4 mg/kg/day. The LOAEL was 10.8 mg/kg/day based on increased diarrhea and clinical chemistry changes in both sexes (decreased cholesterol, protein, albumin, and globulin); and reduced body weight gain and food intake and efficiency in females.
870.4200	Carcinogenicity-rat	This study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 25, 75, and 200 ppm (males: 0, 1.2, 3.4, and 9.2 mg/kg/day; females: 0, 1.5, 4.7, and 12.6 mg/kg/day). The NOAEL was 3.4 mg/kg/day. The LOAEL was 9.2 mg/kg/day based on reduced body weight and body weight gain, kidney atrophy and tubular casts in both sexes, and hepatic necrosis plus gross and microscopic ulcerations and lesions in the glandular and fore-stomachs in males. There was no evidence of carcinogenicity.
870.4300	Carcinogenicity-mouse	This study was judged to be unacceptable/guideline. The dosing levels for males were 0, 10, 30, and 120 ppm (0, 1.4, 4.1, and 17.2 mg/kg/day). The dosing levels for females were 0, 10, 30, 120, and 180 ppm (0, 1.6, 4.8, 20.5, and 32.8 mg/kg/day). The NOAEL for males was 4.1 mg/kg/day and for females was 32.8 mg/kg/day. The LOAEL for males was 17.1 mg/kg/day based on decrease of 20% in body weight gain at 13 weeks that was supported by the results of a 90-day study. The LOAEL for females was greater than 32.8 mg/kg/day. The Agency judged the highest dosing level to be inadequate in females because it did not produce a significant toxicological response. There was no evidence of carcinogenicity
870.5100	Gene mutation: Bacterial reverse mutation assay	This study is acceptable/guideline. The results were negative ± S9 up to 5,000 µg/plate by standard plate and tube preincubation. There was no cytotoxicity at any dose but there was precipitation at ≥2,500 µg/plate.
870.5300	Gene mutation: Mammalian cell culture	This study is acceptable/guideline. The results were negative ± S9 up to cytotoxic and precipitating concentration of 20 µg/mL.
870.5375	Cytogenetics (*in vitro*): Chromosomal aberrations	This study is acceptable/guideline. The results were negative ± S9 for clastogenic/aneugenic activity up to 25 µg/mL. Precipitation and cytotoxicity (reduced cell attachment and poor quality of metaphases) were seen at concentrations ≥+50 µg/mL.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.5395	Cytogenetics: Micronucleus test in mouse	This study is acceptable/guideline. The results were negative for clastogenic/aneugenic activity up to the highest dose tested (HDT) (300 mg/kg). In a preliminary study, doses ≥400 mg/kg caused death.
870.5550	Unscheduled DNA synthesis: Rat hepatocyte culture	This study is acceptable/guideline. The results were negative up to a cytotoxic concentration of 1.0 µg/mL.
870.6200	Acute neurotoxicity screening-rat	This study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 100, 300, and 1,000 mg/kg. The neurotoxicity NOAELs were 1000 mg/kg and the LOAELS were greater than 1,000 mg/kg for both males and females. The systemic NOAEL was 300 mg/kg for males and 1,000 mg/kg for females. The systemic LOAEL was greater than 1,000 mg/kg for females; it was 1,000 mg/kg for males based on reduced body weight gain in males.
870.6200	Subchronic neurotoxicity screening-rat	This study is acceptable/guideline. The dosing levels were 0, 50, 250, and 750 (males)/1500 (females) ppm (males: 0, 3.5, 16.9, 49.9 mg/kg/day; females: 0, 4.0, 20.4, 111.9 mg/kg/day). The neurotoxicity NOAEL for males was 49.9/111.9 mg/kg/day and for females was 111.9 mg/kg/day. The neurotoxicity LOAEL for males was greater than 49.9 mg/kg/day and for females was greater than 111.9 mg/kg/day. The systemic NOAEL for males was 16.9 mg/kg/day and for females was 20.4 mg/kg/day. The systemic LOAEL for males was 49.9 mg/kg/day and for females was 111.9 mg/kg/day based on reduced body weight gain, food intake and food efficiency.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics-rat	This study is acceptable/guideline. Nearly 35% of an oral dose of pyraclostrobin is absorbed, with urinary and fecal excretion accounting for about 15% and 85% of excretion, respectively. Bile elimination accounted for about 30%. Two peak plasma concentrations were reached at 0.5 - 1 and at 8 hours with 16 to 38% lower plasma concentrations in males than females during the early peak phase. Elimination was biphasic at a low dose with plasma half lives of nearly 10 and 35 hours and monophasic at a high dose with a half-life of nearly 20 hours. Tissue distribution was fast, peaking at 0.5 hours, and was slightly higher among females. Some of the highest concentrations were found in the liver, thyroid, kidney, lung, adrenal glands, and pancreas but all levels dropped by more than 20-fold within 72 hours. About 33 metabolites were identified in urine, feces, and bile with no sex- or dose-related differences but the position of the label seemed to alter the profile, particularly in the urine. Desmethoxy pyraclostrobin is one of the major metabolites (labeled 500M07) in rat and is also found in large amounts in plants (labeled BF 500-3) and livestock (also labeled 500M07). The rat metabolic pathway included phase I reactions such as N-demethoxylation, various hydroxylations, and cleavage of the ether bond with subsequent oxidation; these reactions were followed by phase II glucuronidation and sulfation.
870.7600	Dermal penetration-rat	This study was judged to be unacceptable/guideline because most of the test material was retained on the dressing and was therefore unavailable for absorption. This makes it very difficult to determine the actual dose. However, the Agency was able to calculate a maximum possible dermal penetration rate of 14%.

Notes: Mg/kg = milligram(s) per kilogram; mg/kg/day = milligram(s) per kilogram per day; mL = milliliter(s); days/wk = days per week; µg = microgram(s)

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR PYRACLOSTROBIN

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment; Inter- species, Intraspecies, and UF; RfD	Special FQPA SF and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (Females 13-50 years of age)	NOAEL= 5 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.05 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = 0.05 mg/kg/day	Rabbit prenatal developmental toxicity study. LOAEL = 10 mg/kg/day based on developmental toxicity findings of increased resorptions per litter and increased total resorptions (i.e., dams with complete litter loss).
Acute Dietary (General population including infants and children)	NOAEL = 300 mg/kg UF = 100 Acute RfD = 3.0 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = 3.0 mg/kg/day	Rat acute oral neurotoxicity study. LOAEL = 1000 mg/kg/day based on decreased body weight gain in males.
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 3.4 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.034 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = 0.034 mg/kg/day	Rat oral carcinogenicity study. LOAEL = 9.2 mg/kg/day based on decreased body weight and body weight gain, and kidney tubular casts and atrophy in both sexes, increased incidence of liver necrosis and erosion/ulceration of the glandular stomach and forestomach in males, plus hemolymphoreticular tumors in males and mammary adenocarcinoma in females.
Short-Term Incidental Oral (1-30 days)	NOAEL= 5.8 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = NA	13-Week dog feeding study. LOAEL = 12.9 mg/kg/day based on increased incidence of diarrhea, clinical chemistry changes, duodenum mucosal hypertrophy, and decreased body weight, food intake, and food efficiency.
Intermediate-Term Incidental Oral (1- 6 months)	NOAEL= 5.8 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = NA	13-Week dog feeding study. LOAEL = 12.9 mg/kg/day based on increased incidence of diarrhea, clinical chemistry changes, duodenum mucosal hypertrophy, and decreased body weight, food intake, and food efficiency.
Short-Term Dermal (1 to 30 days)	Oral study NOAEL = 5.0 mg/kg/day (dermal absorption rate = 14 %)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Rabbit prenatal developmental toxicity study. LOAEL = 10.0 mg/kg/day based on developmental toxicity findings of increased resorptions per litter and increased total resorptions (i.e., dams with complete litter loss).
Intermediate-Term Dermal (1 to 6 months)	Oral study NOAEL = 5.0 mg/kg/day (dermal absorption rate = 14 %)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Rabbit prenatal developmental toxicity study. LOAEL = 10.0 mg/kg/day based on developmental toxicity findings of increased resorptions per litter and increased total resorptions (i.e., dams with complete litter loss).
Long-Term Dermal (>6 months)	Oral study NOAEL = 3.4 mg/kg/day (dermal absorption rate = 14 %)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Rat oral carcinogenicity study. LOAEL = 9.2 mg/kg/day based in males on decreased body weight and body weight gain, and kidney tubular casts and atrophy in both sexes, increased incidence of liver necrosis, and erosion and ulceration of the glandular stomach and forestomach in males, plus hemolymphoreticular tumors in males and mammary adenocarcinoma in females.
Short-Term Inhalation (1 to 30 days)	Oral study NOAEL = 5.0 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Rabbit prenatal developmental toxicity study. LOAEL = 10.0 mg/kg/day based on developmental toxicity findings of increased resorptions per litter and increased total resorptions (i.e., dams with complete litter loss).
Intermediate-Term Inhalation (1 to 6 months)	Oral study NOAEL = 5.0 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Rabbit prenatal developmental toxicity study. LOAEL = mg/kg/day based on developmental toxicity findings of increased resorptions per litter and increased total resorptions (i.e., dams with complete litter loss).
Long-Term Inhalation(>6 months)	Oral study NOAEL = 3.4 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Rat oral carcinogenicity study. LOAEL = 9.2 mg/kg/day based in both sexes on decreased body weight and body weight gain, and kidney tubular casts and atrophy in both sexes, increased incidence of liver necrosis and erosion and ulceration of the glandular stomach and forestomach in males, plus hemolymphoreticular tumors in males and mammary adenocarcinoma in females.
Cancer (MOE Approach)	NOAEL = 32.8		Mouse oral carcinogenicity study. Results were that mortality, clinical signs, body weight, body weight gain, food consumption, food efficiency, hematology, organ weights, and gross and microscopic findings for both sexes at all doses were unaffected by treatment. The HDT was 32.8 mg/kg/day in females.

Note: NA = Not Applicable

471　ビンクロゾリン
USA
(P-US-471(2)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Vinclozolin. Revised Human Health Risk Assessment (Chemical I.D. No. 113201, DP Barcode D265863 (2000)

ビンクロゾリン[3-(3,5-dichlorophenyl)-5-ethenyl-5-methyl-2,4-oxazolidinedione]は、ジカルボキシイミド系の農薬である。

忍容性は、ビンクロゾリン及び 3,5-ジクロロアニリン体を含むその代謝物について示す（40CFR 180.380）。

ビンクロゾリンに誘発された主要な毒性は、アンドロゲンレセプタに競合的拮抗薬として作用する抗アンドロゲン活性とビンクロゾリンの作用に関連する。ビンクロゾリンはアンドロゲンレセプタとかなり弱く結合するが、哺乳類、植物及び土壌中壌で生じる 2 個以上のビンクロゾリン代謝物ではビンクロゾリンに関連した抗アンドロジェン活性の多くが原因となる所見が見られる。

乳児及び小児を保護するための FQPA 安全係数（FQPA が要求）はビンクロゾリンでは維持された（10X）。10X の FQPA 安全性係数を維持する理由は、以下の通りである。:

(i)ラットを用いた出生前発生毒性試験において、ビンクロゾリンの子宮内投与後に出生児の感受性が亢進する所見が見られた。

(ii)拡大した試験計画書によりラットを用いた発生神経毒性試験では、ビンクロゾリンとその代謝物の抗アンドロジェン作用に関する懸念事項があるためビンクロゾリンが必要である。慢性 RfD を設定するために用いた慢性試験における 1 個以上の用量で生殖に対する作用（精巣、精子、精巣上体及び卵巣で見られた）が認められたことについて注目すること。発生神経毒性試験は、すべての集団亜群及び暴露期間に関連する情報を提供することもできた。

ビンクロゾリン及び／又はその代謝物によって誘発される作用数種について各種のリスク評価に使用した用量で以下に示す。:

急性投与：単回投与量に調整した、急性摂餌リスク評価に対する無毒性量（NOAEL）は、ラットの経口発生毒性試験から 6mg/kg/日であった。雄出生児の前腹前立腺重量の減少が調整された最小毒性用量（LOAEL）11.5mg/kg/日で認められた。この作用は、急性の抗アンドロジェン発生毒性の最も感受性が高い指標である。この毒性エンドポイントは子宮内作用であるため、急性の摂餌リスク評価は妊娠可能年齢の女性にのみ実施された。その他の部分母集団に適用可能な副作用及びそれから得られた単回用量は認められなかった。完全不確実係数は、1000X（動物種間外挿法では 10X、同一動物種内変動では 10X、FQPA 係数では 10X）と評価される。この完全不確実係数による NOAEL で除した結果、13 歳～50 歳の雌における 0.006mg/kg/日の集団別調整用量（aPAD）となる。

全般的抗アンドロジェン作用：最も感受性が高い毒性エンドポイント及び最高の不確実係数（UF）を使用することによって、生殖・発生に及ぼす影響及び発癌性等のビンクロゾリンに起因する全集団に対する抗アンドロジェン作用を防御することができることを、当局は決定している。ビンクロゾリンの場合、最も感受性が高いエンドポイント/用量及び UF は、ラットを用いた経口慢性/発癌性試験から得られる。すなわち、NOAEL は 1.2mg/kg/日、UF は 1,000 である。0.0012mg/kg/日の PAD は、ビンクロゾリンの抗アンドロジェン活性に起因するリスク評価に使用されることになっている。

慢性投与：ラットの経口慢性/発癌性試験における 2.3mg/kg/日の LOAEL で認められ毒性は、肺、肝臓、卵巣及び眼の病理組織学的病変である。NOAEL は、1.2mg/kg/日であった。急性投与の場合、完全不確実係数は 1000X であり、cPAD は 0.0012mg/kg/日となる。

発癌性投与：ビンクロゾリンは、ラットの周産期発生毒性試験でライディッヒ細胞（精巣間隙の）腫瘍が認められたためグループ C の発癌物質として分類される。腫瘍は抗アンドロジェンメカニズムを介して誘発される所見に重み付けして非線形の（MOE）アプローチすることが適切であった。前立腺の重量が 6mg/kg/日の LOAEL で減少した。；
非線形リスク評価用の出発点は、3mg/kg/日である。ホルモンを介した発癌性に関する当該の適切な MOE アプローチについては未だに決定されていない。従って、Q_1*は 2.9×10^{-1}（mg/kg/日）$^{-1}$ と計算された。発癌性の摂餌リスクに対する MOE 及び Q_1*アプローチは、

リスク管理をするために全般的抗アンドロジェンのリスク比較を両者について行った。実質的に、腫瘍形成の前駆物質である抗アンドロジェン作用を防御するため、全般的抗アンドロジェン作用（0.0012mg/kg/日）に対するPADの使用も発癌性を防御する。

短期及び中期経皮投与及び吸入投与（13歳以上の女性）：ラット発生毒性試験のNOAELは3mg/kg/日（単回用量に調整されていない）はこれらのリスク評価について選択されている（急性投与を参照すること）。妊娠可能年齢の女性に対する当該のMOEは1,000Xである。25%の経皮吸収係数は経皮暴露を計算に使用されている。デフォルト吸入係数は100%と推定された。

短期及び中期経口投与、経皮投与及び吸入投与（乳児及び小児）：ラットを用いた発生毒性試験において出生後に経口投与後の15mg/kgのLOAELで成熟の遅延が認められた。これらのリスク評価に対するNOAELは5mg/kg/日であった。当該のMOEは1,000X.である。25%の経皮吸収係数は経皮暴露を算出するのに用いられている。デフォルト吸入係数は100%と推定された。

長期経皮投与及び吸入投与：癌及び非癌：関連する毒性.試験、用量及び認められた毒性の記述について、慢性及び発癌性投与の項（上記）を参照すること。1.2mg/kg/日のNOAELが長期経皮及び吸入非癌リスク評価に使用された。4.9mg/kg/日NOAELを非線形の(MOE)リスク評価アプローチに使用されたが、$2.9x10^{-1}$（mg/kg/day）のQ_1*が低用量線形外挿法に使用された。長期暴露が、特定の職業用温室の所見からのみ得られることが期待される。資源を考量すること及びBASFが温室の装飾的な使用を中止することが提案されているため、職業上のリスクは、2000年4月19日にCARCが選択したさらに感度の高い3mg/kg/日のNOAELを用いて再計算されなかった。25%の経皮吸収係数は経皮暴露を算出するのに用いられている。デフォルト吸入係数は100%と推定された。

当該のクロロアニリンに発癌性でないか、$6.38x\ 10^{-2}$（mg/kg/日）$^{-1}$のQ_1*と算出されているp-クロロアニリンの効力と異なる十分な所見がない場合には、すべてのクロリアニリン類の発癌性はp-クロロアニリンと等しいと仮定されている。その結果、低用量線形外挿法は、ビンクロゾリンの使用のみから得られる3,5-DCA自身について実施された。ビンク

ロゾリンから由来する 3,5-DCA の摂餌リスクは、最終代謝物が 3,5-DCA であるイプロジオン及びプロシミドンなどの 2 種の当該の殺菌剤使用に関連する 3,5-DCA について収集した。

475　フェナミホス
USA
(P-US-475) EPA Prevention, Pesticides And Toxic Substances Agency (7508C), Interim Reregistration Eligibility Decision (IRED) Fenamiphos, EPA 738-R-02-004 (2002)

a.毒性

当局は、提出された全毒性試験について審査した結果、毒性データベースが完全であり、それが現在登録されたすべての用途に関する中間の規制物質リストへの再登録をサポートすると判断した。フェナミホスの毒性に関する更なる詳細については、1999 年 9 月 2 日付けヒト健康に対するリスク評価を参照することができる。摂食のリスク評価のために使用される試験の簡潔な概要を表 2 に要約する。

Table 2. Summary of Toxicological Endpoints for Dietary Risk Assessments

Assessment	Dose (mg/kg/day)	Endpoint	Study	Uncertainty Factor	FQPA Safety Factor	PAD
Acute Dietary	0.37 (LOAEL)	plasma (male & female), red blood cell (male) cholinesterase inhibition	Acute Rat Neurotox	300, add'l 3X for use of LOAEL	1X	0.0012 mg/kg
Chronic Dietary	0.01 (NOAEL) 0.03 (LOAEL)	plasma cholinesterase inhibition	Chronic tox - dogs	100	1X	0.0001 mg/kg/day

NOAEL = No Observed Adverse Effect Level
LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level

その他の有機リン化合物と類似するフェナミホスの毒性学プロフィールは、マウス、ラット、ウサギ及びイヌ等の全試験動物種で抗コリンエステラーゼ活性を有することである。LD_{50} 値はラットで 2.7mg/kg 及び雌ラット 3.0mg/kg とあると示され(MRID 00033831)、テクニカルフェナミホスは、経口急性毒性は強い（毒性カテゴリー I)。フェナミホスは、雌ニワトリでは有機リン化合物に誘発された遅延神経毒性を生じない。単回強制経口投与後又は反復混餌投与後のラットでは、投与に関連した中枢神経系及び末梢神経系の病理学的所見は認められなかった。亜慢性及び慢性経口（混餌）投与後のラット及びイヌの主要な毒性は、血漿、赤血球及び／又は脳コリンエステラーゼ活性の阻害であった。ウサギを用いた 21 日間の反復経皮投与では、血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。出生前発生毒性試験における子宮内投与後のラット胎児及びウサギ胎児の感

受性は増加せず、2 世代生殖毒性試験の高用量（HDT）では出生児の毒性は見られず、これらの試験では胎児神経系の発達には異常所見は認められなかった。

マウス及びラットを用いた 2 つの適切な試験において発癌所見が認められなかったことから、フェナミホスはグループ E と分類される。変異原生試験では、フェナミホスには *in vivo* 及び *in vitro* で突然変異誘発能がないことが明らかにされた。ラットを用いた代謝試験では、フェナミホスの経口投与及び静脈内投与間で、主要な差は認められなかった。フェナミホスは、投与 48 時間後に分解及び／又は消失し、組織内に蓄積されない。主要代謝物は、スルフォキシド及びスルホンである。

b. FQPA 安全性係数

FQPA 安全係数は、1X に減じた。出生前発生毒性試験では、ラット及びウサギの子宮内投与後に母動物に対する毒性を誘発しなかった用量では胎児には発生毒性を示す所見はなく、母動物に対する毒性用量以下では毒性の程度は高くならなかった。ラットを用いた出生前/出生後の 2-世代生殖試験では、成獣と比較して新生児の感受性が増強される所見はなかった。(すなわち、出生児で認められた作用は、母動物に対する用量以上で認められている)。出生前/出生後の新生児試験において、胎児の神経系の発達に異常所見が認められていない。毒性データベースは完全であり、Subdivision F のガイドライン要件によるデータ・ギャップはない。十分な実データ、代替データ及び／又はモデリング出力から、混餌/混水投与を十分に評価し、混水投与の評価にスクリーニングレベルが得るために利用できる。この仮定と仮定に用いたモデルは、乳児及び小児のために潜在的暴露又はリスクを過小評価しない。従って、FQPA が必要とする追加の 10X 因子は IX に減じた。

c. 集団調整用量（PAD）

PAD は化学製品の摂餌リスクを特徴づけ、参照用量（RfD）(急性又は慢性）を反映する用語であり、FQPA 安全係数に相当するように調整されている（すなわち、RfD/FQPA 安全係数)。フェナミホスの場合、FQPA 安全係数は、IX である。従って、急性及び慢性 PAD はともに対応する急性及び慢性 RfDs に相当する。当局は、従来の不確実性因子 100X を適用し、種間外挿法（10X）及び同一種内変動（10X）を計算する。これらの不確実性因子はリスク評価に選択された無毒性量（NOAEL）に適用された。aPAD について、急性のラッ

ト神経毒性試験において NOAEL は推定できなかったため、追加の 3X の不確実性因子は最小作用量（LOAEL）に適用した。急性の PAD（aPAD）は 0.0012mg/kg/日であり、慢性 PAD（cPAD）は 0.0001mg/kg/日である。aPAD と cPAD の根拠は、表 2 に要約する。急性又は慢性 PAD の 100%未満のリスク推定値は、当局の当該量以下である。

d. 毒性学的エンドポイント

摂食リスク評価に用いる毒性学的エンドポイントについて表 2 に要約する。慢性及び急性投与に関する毒性試験及び生殖・発生毒性試験を含む全ての毒性データベースを検討後、これらのエンドポイントは設定された。

486　フェンアミドン
USA
(P-US-486-1) EPA Fenamidone; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.67. page 60966, September 27 (2002)

毒性学的プロファイル

フェンアミドン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 rodents (rats) Parent compound tested	NOAEL = 29.68/35.39 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 305.48/337.19 mg/kg/day in males and females, respectively, based on decreased body weights, body weight gains, and food consumption in males and females, enlargement and prominent germinal centers in the spleen in males, and periportal vaculation and bile duct hyperplasia in the liver of males.
870.3100	90-day oral toxicity rodents (rats) Parent compound tested	NOAEL = 10.41/12.00 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 68.27/83.33 mg/kg/day based on increased liver weights and incidence of ground glass appearance of the hepatocytes (mostly centrilobular) in the males.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-day oral toxicity rodents (rats) RPA 412636 plant metabolite tested	NOAEL = 6.419/7.725 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 32.860/39.111 mg/kg/day in the males and females, respectively, based on increased liver weights, liver enlargement, centrilobular hepatocyte hypertrophy and vacuolation, and follicular epithelial height of the thyroid in males.
870.3100	90-day oral toxicity in rodents (rat) RPA 410193 plant metabolite tested	NOAEL = 9.4/11.5 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 93.3/114.9 mg/kg/day in males and females respectively. based on liver enlargement and increased liver weights and chlolesterol in the males and on incidences of centrilobular hepatocellular hypertrophy in the males and females.
870.3100	90-day oral toxicity in rodents (mice) Parent compound tested	NOAEL = 44.49/54.13 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 220.17/273.86 mg/kg/day in males and females respectively based on mild hepatotoxicity as evidenced by increased liver weights and incidences of pale liver and hepatic microvacuolation in the males and decreased cholesterol and increased incidence of prominent lobulation of the liver in the females.
870.3150	90-day oral toxicity in nonrodents (dogs) Parent compound tested	NOAEL = 500 mg/kg/day for males and females. Highest dose tested (HDT). LOAEL = Not determined.
870.3200	21/28-Day dermal toxicity (rat) Parent compound tested	NOAEL = 1000 mg/kg/day in females. Not established in males. LOAEL = 1000 mg/kg/day in males based on decreased body weight, body weight gain, and food consumption. The LOAEL was not observed in females.
870.3700	Prenatal developmental in rodents (rats) Parent compound tested	Maternal NOAEL = 150 mg/kg/day Maternal LOAEL = 1000 mg/kg/day based on decreased body weight, body weight gains, and decreased food consumption. Developmental NOAEL = 150 mg/kg/day Developmental LOAEL = 1000 mg/kg/day based on decreased fetal weights and incomplete ossification.
870.3700	Prenatal developmental in nonrodents (rabbits) Parent compound tested	Maternal NOAEL = 10 mg/kg/day Maternal LOAEL = 30 mg/kg/day based on increased liver weights. Developmental NOAEL = 100 mg/kg/day Developmental LOAEL = not observed
870.3800	Reproduction and fertility effects with acid (rat) Parent compound tested	Parental/Systemic NOAEL = 4.04/5.45 mg/kg/day in males and in females Parental/Systemic LOAEL = 68.6/89.2 mg/kg/day in males and females based on decreased absolute brain weight in F1 females. Reproductive/Offspring NOAEL = 4.04/5.45 mg/kg/day in males and females. Reproductive/Offspring LOAEL = 68.6/89.2 mg/kg/day based on decreased absolute brain weight in F2 female pups.
870.4100	Chronic toxicity in dogs (1 year) Parent compound tested	NOAEL = 100 mg/kg/day in males and females respectively. LOAEL = 1000 mg/kg/day in males and females based on increased liver weight, triglycerides, and biliary proliferation in males, and alkaline phosphatase activity in both sexes.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.4300	Carcinogenicity in rats Parent compound tested	NOAEL = 2.83/3.63 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 7.07/9.24 mg/kg/day in males and females respectively based on an increase in severity of diffuse thyroid C-cell hyperplasia in both sexes. No evidence of carcinogenicity
870.4200	Carcinogenicity in mice Parent compound tested	NOAEL = 47.5/63.8 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 525.5/690.5 mg/kg/day in males and females, respectively based on decreased body weight, weight gain, food efficiency, increased food consumption and absolute and relative (to body) liver weights and liver nuclear pleomophism in both sexes.
870.5265	Gene Mutation with parent	Fenamidone was non-mutagenic when tested up to or cytotoxic levels, in presence and absence of activation, in *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA102, TA1535 and TA1537.
870.5265	Gene Mutation with RPA 410193	RPA 410193 was non-mutatagenic when tested up to 5,000 µg/plate or cytotoxic levels, in presence and absence of activation, in *S. typhimurium* strains Ta98, TA100, TA1535, and TA1537 and *E. coli* strain WP2uvrA.
870.5265	Gene Mutation with RPA 412708	RPA 412708 was non-mutagenic when tested up to 5,000 µg/plate or cytotoxic levels, in presence and absence of activation, in *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 and *E. coli* strain WP2uvrA.
870.5265	Gene Mutation with RPA 412636	RPA 412636 was non-mutagenic when tested up to 5,000 µg/plate or cytotoxic levels, in presence and absence of activation, in *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 and *E. coli* strain WP2uvrA.
870.5300	Mouse lymphoma cell/mammalian activation gene forward mutation assay (L5178Y hgprt) with parent	Fenamidone was non-mutagenic at doses up to the limit of solubility (1600 µg/mL) in both the presence and absence of S9 metabolic activation.
870.5300	Mouse lymphoma cell/mammalian activation gene forward mutation assay (l5178Y hgprt) with RPA 412636.	RPA 412636 was non-mutagenic at doses up to the limit of solubility (1600 µg/mL) in both the presence and absence of S9 metabolic activation.
870.5300	Mouse lymphoma cell/mammalian activation gene forward mutation assay (L5178Y hgprt) with RPA 410193.	RPA 410193 was non-mutagenic at doses up to the limit of solubility (800 µg/mL) in both the presence and absence of S9 metabolic activation.
870.5375	*In vitro* mammalian cytogenetics (Chromosomal aberration assay in human peripheral blood) with parent	There was evidence of chromosome aberrations induce over background both in the presence and absence of S-9 activation.
870.5395	*In vivo* Mouse Micronucleus with parent.	Fenamidone was negative for chromosomal aberrations in the cytogenetic assay when administered singly or for 2 days to CD-1 mice up to 2,000 mg/kg/day.
870.5395	*In vivo* mouse micronucleus with RPA 412636	RPA 412636 was not clastogenic in the mouse micronucleus test up to 350 mg/kg (HDT).
870.5395	*In vivo* mouse micronucleus with RPA 412708	RPA 412708 was not clastogenic in the mouse micronucleus assay when tested once daily for 2 days up to cytotoxic levels of 150 mg/kg.
870.5395	*In vivo* mouse micronucleus with RPA 410193	RPA 410193 was not clastogenic in the mouse micronucleus assay when tested once daily for 2 days up to cytotoxic levels of 2,000 mg/kg.

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.5550	Unscheduled DNA synthesis with parent	Fenamidone did not produce any evidence of unscheduled DNA synthesis, as determined by radioactive tracer procedures (nuclear silver grain counts), in rat primary hepatocyte cultures exposed up to cytotoxic levels.
870.5550	Unscheduled DNA synthesis with parent	Fenamidone did not produce any evidence of unscheduled DNA synthesis, as determined by radioactive tracer procedures (nuclear silver grain counts), in rat primary hepatocyte cultures exposed up to cytotoxic levels.
870.6200	Acute Neurotoxicity-rat Parent compound tested	NOAEL = 125 mg/kg/day LOAEL = 500 mg/kg/day based on urination, staining/soiling of the anogenital region, mucous in the feces, and unsteady gait in females.
870.6200	Subchronic Neurotoxicity Screening Battery-rat Parent compound tested	NOAEL = 73.5/83.4 mg/kg/day in males and females, respectively. LOAEL = 392.3/414.2 mg/kg/day in males and females based on decreased absolute brain weight in males, and decreased body weight, weight gains, and food consumption in both sexes.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics - rat Parent compound tested	In a rat metabolism with ^{c14}- labeled fenamidone, Sprague-Dawley rats receive doses of 3 mg/kg (single, low dose), 3 mg/kg x 14 days (repeated low dose) and 300 mg/kg (high dose). Fenamidone was well absorbed and rapidly excreted, primarily in the urine and bile, at the low dose and repeated low dose. At 300 mg/kg, biliary excretion was not measured, although fecal excretion was 50-68% of the dose. Tissue levels of radioactivity were primarily found in the liver at the single low dose and in the thyroid in the repeated and high dose studies. Metabolite identification included RPA 408056 (racemic form of RPA 412708) and RPA 717879 (racemic mixture of RPA 412636)
870.7600	Dermal Penetration-rat Parent compound tested	Dermal penetration approximated 10% using the protocol for 10 hours of exposure.

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR FENAMIDONE 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 general population including infants and children	NOAEL = 125 mg/kg UF = 300 Acute RfD = 0.43 mg/kg	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD/FQPA SF = 0.43 mg/kg	Acute Neurotoxicity in Rats LOAEL = 500 mg/kg based on urination, staining/soiling of the anogenital region, mucous in the feces, and unsteady gait in the females.
Chronic Dietary all populations	NOAEL= 2.83 mg/kg/day UF = 300 Chronic RfD = 0.01 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chr RfD/FQPA SF = 0.01 mg/kg/day	2–Year Chronic Toxicity/Carcinogenicity in Rats LOAEL = 7.07 mg/kg/day based on increase in severity of diffuse thyroid C-cell hyperplasia in both sexes.

UF = uncertainty factor, FQPA SF = FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowest observed adverse effect level, PAD = population adjusted dose (a = acute, c = chronic) RfD = reference dose, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern.
* The reference to the FQPA safety factor refers to any additional safety factor retained due to concerns unique to the FQPA.

486　フェンアミドン
USA
(P-US-486-2) EPA Fenamidone; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.69. page 58058, September 29 (2004)

毒性学的プロファイル

フェンアミドンによって誘発される毒性作用の性質については、2002 年 9 月 27 日付け Federal Register（67 FR 7196-7198）で考察されている。

毒性学的エンドポイント

ヒトリスク評価に使用したフェンアミドンの毒性学的エンドポイントについて、本文書の表 1 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

フェンアミドン曝露に起因する出生前および出生後毒性に関する懸念はないと EPA は結論した。発生毒性試験において、子宮内曝露によって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定量的または定性的証拠は得られていない。絶対的肝臓重量増加が発生した検討した最高用量（HDT）である 100 mg/kg/日まで、ウサギ胎児に発生毒性は認められなかった。肝臓が齧歯動物およびイヌにおける主要標的臓器の 1 つであると特定されたことから、30 および 100 mg/kg/日処置群のウサギにおけるこの所見の発生は母動物毒性を示す強力な証拠であると考えられた。ラット発生毒性試験において、発生毒性作用は、限度用量（1,000 mg/kg/日）における体重減少や摂餌量低下の形で発現した母動物毒性存在下で胎児体重減少および不完全胎児骨形成として発現した。限度用量におけるこの作用は胎児と母動物の間で同等であった。ラット二世代生殖毒性試験において、感受性上昇を示す定量的または定性的証拠は得られていない。この試験における親動物および後世代動物作用はいずれも、89.2 mg/kg/日処置群の雌性 F_1 成熟動物および雌性 F_1 後世代動物で絶対的脳重量低下が認められたことに基づいている。438.3 mg/kg/日における親動物作用は、体重

減少、摂餌量低下および肝臓・脾臓重量増加から構成されていた。438.3 mg/kg/日という同じ用量水準で児動物体重減少も認められた。438.3 mg/kg/日（HDT）まで、生殖機能に対する影響は認められなかった。

結論

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。神経毒性の臨床徴候や脳重量低下などフェンアミドン試験で証拠が得られていることから、発生神経毒性（DNT）試験を実施すべきであるとEPAが要求しているため、毒性データベースは完全ではない。DNT試験が実施されていないため、EPAは10倍という乳児および小児保護のためのFQPA追加安全係数を保持している。このFQPA安全係数はデータベース不確実性係数によるものである。急性および慢性RfDの算出には、1,000倍の不確実性係数（DNT試験欠如に関する不確実性係数10倍、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）が組み込まれた。フェンアミドンによる急性および慢性リスクに関する参照用量（RfD）は該当するNOAELを1000倍という不確実性係数で割った値に相当する。

TABLE 1.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR FENAMIDONE FOR USE IN HUMAN RISK ASSESSMENT

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, Interspecies and Intraspecies and any Traditional UF	Special FQPA SF and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary (General population including infants and children)	NOAEL = 125 milligram/kilogram/day (mg/kg/day) UF = 1,000 Acute RfD = 0.13 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD (0.13)/Special FQPA SF 1X = 0.13 mg/kg/day	Acute Neurotoxicity Study in Rats LOAEL = 500 mg/kg/day based on urination, staining/soiling of the anogenital region, mucous in the feces, and unsteady gait in the females.
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 2.83 male/femal (M/F) mg/kg/day UF = 1,000 Chronic RfD = 0.003 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD (0.003)/Special FQPA SF 1X = 0.003 mg/kg/day	2-Year Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats LOAEL = 7.07/9.24 mg/kg/day based on increase in severity of diffuse thyroid C-cell hyperplasia in both sexes.
Short-Term Dermal (1 to 7 days) (Residential)	Dermal (or oral) study NOAEL= 10.4 mg/kg/day	LOC for MOE = 1,000 (Residential)	90-Day Feeding Study in Rats LOAEL = 68.27 mg/kg/day based on increased liver weights and incidences of ground glass appearance of the hepatocytes in males.
Intermediate-Term Dermal (1 week to several months) (Residential)	Dermal (or oral) study NOAEL = 5.45 mg/kg/day	LOC for MOE = 1,000 (Residential)	2-Generation Reproduction Study in Rats LOAEL = 89.2 mg/kg/day based on decreased absolute brain weight in female F1 adults and females F2 offspring.
Long-Term Dermal (Several months to lifetime) (Residential)	Dermal (or oral) study NOAEL= 2.83 mg/kg/day	LOC for MOE = 1,000 (Residential)	2-Year Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats LOAEL = 7.07/9.24 mg/kg/day M/F based on increase in severity of diffuse thyroid C-cell hyperplasia in both sexes.
Short-Term Inhalation (1 to 7 days) (Residential)	Inhalation (or oral) study NOAEL= 10.4 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 1,000 (Residential)	90-Day Feeding Study in Rats LOAEL = 68.27 mg/kg/day based on increased liver weights and incidences of ground glass appearance of the hepatocytes in males.
Intermediate-Term Inhalation (1 week to several months) (Residential)	Inhalation (or oral) study NOAEL = 5.45 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 1,000 (Residential)	2-Generation Reproduction Study in Rats LOAEL = 89.2 mg/kg/day based on decreased absolute brain weight in female F1 adults and female F2 offspring.
Long-Term Inhalation (Several months to lifetime) (Residential)	Inhalation (or oral) study NOAEL= 2.83 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 1,000 (Residential)	2-Year Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats LOAEL = 7.07/9.24 mg/kg/day M/F based on increase in severity of diffuse thyroid C-cell hyperplasia in both sexes.
Cancer (Oral, dermal, inhalation)	Classification: "Not likely"		

504-3　フッ化スルフリル
USA
(P-US-504(3)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, REREGISTRATION ELIGIBILITY DECISION, Sulfuryl fluoride, LIST A, CASE 0176 (1992)

1. 毒性学評価

フッ化スルフリルに関する動物の十分な毒性データが得られていて、絶食下/非絶食下で使用する農薬としてフッ化スルフリルの規制物質リストへの再登録をサポートしている。しかし、数個の確証試験データが必要である。得られたデータについて以下に報告する。

(1) 急性毒性

急性毒性データは、以下の表に要約する。

TEST	RESULTS	TOX CAT
Oral LD_{50}/rats (MRID # 00072289)	100 mg/kg	II

Oral LD_{50}/guinea pigs (MRID # 40839901)	100 mg/kg	II
1 hr Inhalation LC_{50} in rats (MRID # 41099001)	4507 ppm (17.5 mg/L)	III
4 hr Inhalation LC_{50} in mice (MRID # 41769101)	M = 660 ppm (2.56 mg/L) F = 642 ppm (2.49 mg/L)	IV
4 hr Dermal Vapor LC_{50} in rats (MRID # 41712001)	9599 ppm (37.27 mg/L)	IV

M　Males
F　Females

(2) 2 日間吸入神経毒性試験

フッ化スルフリルを用いて燻蒸消毒された家に再入後の短期暴露の危険性を測定に急性神経毒性データが必要であるので、1992 年 11 月にラットを用いた急性神経毒性試験(GL #81-8) のデータコールインが要求された。

2 日間吸入神経毒性試験では、ラットにフッ化スルフリルを 100 及び 300ppm (雄 ; 0、97 及び 290mg/kg/日、雌 ; 0、109 及び 326mg/kg/日)) の用量で毎日 6 時間、2 日間反復投

与した。無毒性量は、高用量（300ppm）以上と推定された。電気生理学、機能性及び運動活性について測定した。ラットを用いた 90 日間又は慢性毒性試験では、これらの投与量で神経毒性が検出されなかったことから、この種の試験ではその他の通常の神経毒性測定項目は必要でなかった。当局は、ラットを用いた急性神経毒性試験に関する要件が本試験（MRID # 427720-01）では適合していると判断した。

(3) 亜慢性毒性

亜慢性一般毒性試験では、ラットにフッ化スルフリルを 30、100 及び 300ppm (M : 29、97 及び 290mg/kg/日、F : 33、109 及び 326mg/kg/日）の用量で毎日 6 時間、90 日間吸入投与すると、歯のふっ素症に基づき 30ppm の NOEL 及び 100ppm の最小作用量（LEL）が得られた。300ppm における毒性所見は、体重減少、鼻腔の炎症（炎症）、肺（肺胞性組織球症）、脳（尾状核-被殻核の空胞化と内包の白色線維管の病理組織学所見）（雄/雌）、及び腎臓の集合尿細管の非常に軽度の過形成であった（MRID # 408909-02）。

同用量のラットを用いた 90 日間吸入神経毒性試験では、NOEL は 30ppm であった。歯のふっ素症、肋膜における青白斑及び肺のマクロファージの集簇等の毒性所見から、LEL は 100ppm であった。この用量では視覚の誘発反応及び体感覚性応答の遅延（雌）並びに聴覚脳幹応答の遅延（雄）等の神経毒性の電気生理学的所見が認められた。300ppm では、ラットを用いた 90 日間一般毒性試験と一致した尾状核の空胞化が認められた[MRID # 408399-02、408909-03]。

ウサギにフッ化スルフリルを 30、100 及び 300ppm（11、38 及び 114mg/kg/日）の用量で毎日 6 時間、90 日間吸入投与すると、低用量では脳病変が認められたが、類似の毒性が認められた。NOEL は 30ppm であった。体重減少、肝臓重量減少及び歯の斑点形成（雌雄）並びに脳白質の病理組織学的空胞化に基づき、LEL は 100ppm であった。更に、300ppm（雌雄）では、肺胞性組織球症、鼻の上皮での組織学的変化並びに脳の内外の包、被殻及び蒼白化の軟化～空胞化が病組織学的に認められた（MRID # 408909-01）。

イヌを用いたフッ化スルフリルの 0、30、100 及び 200ppm の用量での 90 日間吸入毒性試験（6 時間/日）では、NOEL は 100ppm（2.5mg/kg/日）であり、平均体重及び体重増

加量の減少に基づき、LEL は 200ppm（5.0mg/kg/日）であった。200ppm では、基底核中脳の尾状核の軽度の病理組織学的変化が認められた（雌雄）。更に、上記の病変を伴う雄 1 例でも、横臥位、振戦、協調運動障害、流涎及び無気力を伴ったテタニー等の一過性の臨床神経病学的所見が認められた（MRID 422566-01）。

(4) 発生毒性

妊娠ラットにフッ化スルフリルを 0、25、75 及び 225ppm（27、81 及び 244mg/kg/日）の用量で妊娠日 6～15 日目に毎日 6 時間吸入投与すると、フッ化スルフリル投与に関連した発生又は明らかな母動物に対する毒性は認められなかった（MRID # 00090015）。用量設定試験では、体重増加量減少の母動物の毒性が 300ppm で認められた。

妊娠ウサギにフッ化スルフリルを 0、25、75 及び 225ppm（0、10、28 及び 85mg/kg/日）の用量で妊娠日 6～18 日目に毎日 6 時間吸入投与すると、母動物及び発生毒性に対する NOEL はともに 75ppm であった。母動物に対する毒性（体重増加量減少）及び発生毒性（胎児体重及び体長の減少）に対する LEL は 225ppm であった（MRID # 00090015）。

(5) 生殖毒性

ラットを用いた 2-世代生殖毒性試験では、フッ化スルフリルを 0、5、20 及び 150ppm（雄：0、4、17 及び 130mg/kg/日、雌：0、5、20 及び 152mg/kg/日）の用量で毎日 6 時間、5 日間吸入投与すると、肺胞マクロファージの集簇の発生率が増加し、NOEL は 5ppm であり、LEL は 20ppm であった。150ppm では、脳のミエリン化した尾状核-被殻線維道の空胞化の発生率が増加した。Fl 世代及び F2 世代における新生児重量の減少に基づき、生殖に対する NOEL は 20ppm であり、LEL は 150ppm であった（MRID # 421798-01）。

(6) 変異原生

代謝活性化の有無の条件下で細胞毒性がある用量以下で試験する時、フッ化スルフリルの細菌の遺伝子突然変異は陰性であった（MRID # 41603001）。

520ppm（急性の LC50 の 80%）以下の用量で、マウス小核試験を行う時、フッ化スルフリルには染色体異常を生じなかった（MRID # 41448601）。

204～1020ppm の用量で試験を行う時、フッ化スルフリルはラット初代培養肝細胞を

用いたUDS試験では陰性であった（MRID # 42179802）。

(7) その他の毒性学情報

フッ化スルフリル暴露後のヒト中毒と死亡が報告されている。フッ化スルフリル燻蒸消毒した家に入室する居住者のうち何人かは、エアレーション2～5時間後に胸痛、呼吸困難、嘔気及び嘔吐を経験した。フッ化スルフリル処理した家に入室する居住者の死亡を報告した報告書が2報あった。1名は不法に住宅に侵入し、朝に死亡が発見され、他の1名は家の所有者が燻蒸消毒後一晩その家に泊まった後に心停止が原因で死亡した。各死亡者のフッ化スルフリルの血漿中濃度は0.5mg/L（正常の10倍）であった（ACGIH（1971; NIOSH）1978; Nuckolls（1987; PIMS）1980; Taxay（1966））。

2. リスク評価

摂食リスク

フッ化スルフリルの食物又は飼料への使用はないため、摂食リスクは予想されない、

514-2　プリミスルフロンメチル
USA
(P-US-514(2)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Primisulfuron-methyl Toxicology Chapter for RED (2002)

1.危険性の特徴

毒性データから、プリミスルフロンメチル（CGA-136872）は急性経口及び吸入投与後に急性毒性（毒性カテゴリーIV）が、急性経皮投与後に中等度の毒性（毒性カテゴリーIII）がないことを示される。本剤は、眼刺激剤（毒性カテゴリーIII）であり、皮膚感作物質及び皮膚刺激剤（毒性カテゴリーIV）ではない。

ウサギを用いた 21 日間の経皮毒性試験から、プリミスルフロンメチルは制限用量（1000mg/kg/日）において、経皮毒性及び全身毒性を生じないことを示した。ラットを用いた 90 日間経口毒性試験では、体重減少、体重増加量減少及び摂餌効率減少が 150mg/kg の最小毒性用量（LOAEL）で認められた。ラットを用いた慢性毒性/発癌性試験では、概して体重増加量減少は LOAEL（150mg/kg）では認められず、対照群と比較すると投与に関連した腫瘍発生率の増加はいずれの用量群でも見られなかった。

イヌを用いた 90 日間試験では、観察された全身毒性は 250mg/kg/日において体重減少、体重増加量減少、摂餌量/摂餌効率減少、血液学的パラメータ（赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の減少及び甲状腺/副甲状腺重量の減少であった。血小板増加及びプロトロンビン時間延長も認められた。更に、甲状腺の小濾胞における重度のコロイド枯渇及び中等度～重度の濾胞付随細胞過形成を生じた。イヌを用いた 1 年間慢性試験では、血液学的パラメータ（赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の減少及び血小板増加、肝臓の相対重量増加、肝臓蒼白化増加、肝臓空胞化増加及び甲状腺過形成増加が 250mg/kg/日で認められた。

マウスを用いた発癌性試験では、観察された全身毒性は、(i) 死亡率の上昇、(ii) 体

重増加量の減少、及び（iii）腎臓毒性、肝臓毒性、精巣毒性、歯毒性及び骨毒性であった。プリミスルフロンメチルは、2 つの高用量（408 及び 1156mg/kg/日）の雌雄において肝細胞腺腫、肝細胞癌及び合算した肝細胞腺腫/癌が見られた。これらの用量では癌ピアーレビュー委員会は過剰の毒性があると考察し、本委員会はプリミスルフロンメチルをグループ D の発癌性物質と分類した。

プリミスルフロンメチルは、母動物に対する毒性がない 500mg/kg/日ではラット胎児の骨化遅延を生じた。この発生毒性には、種々の骨（舌骨、頭頂間骨、坐骨、恥骨及び二分椎体/脊椎）が不完全か欠損する発生率が増加した。プリミスルフロンメチルは、ウサギにおいて発生毒性を示さなかったが、流産等の投与に関連した母動物に対する毒性が 300mg/kg/日及び 600mg/kg/日に認められた。

プリミスルフロンメチルは、250mg/kg/日では精巣/精嚢機能の低下（F1 世代）等のラットの生殖パラメータに影響を及ぼした。更に、新生児重量の減少等の出生児毒性も認められた。

高用量では、精巣に及ぼす作用がラット及びマウスにおいて認められ、甲状腺に対する作用はイヌにおいて見られた。これらの所見から、本剤には内分泌系に対する作用があることが考えられた。

プリミスルフロンメチルは、3 種の試験では変異原生は認められなかった。：エームス試験（ネズミチフス菌株：TA1535、1537、98 及び 100）、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及びチャイニーズハムスターを用いた骨髄小核試験。

ラットを用いた代謝試験では、プリミスルフロンメチルは急速に吸収、代謝され、尿中[23～31%（雄）及び 35～77%（雌）]及び糞便中[46～67%（雄）及び 13～48%（雌）]で消失した。組織への蓄積はなかった。プリミスルフロンメチルには数種の代謝経路があると考えられる。：主要経路は、ピリミジン環が水酸化され、5-ヒドロキシピリミジニル-CGA-136872（すなわち、CGA-239769）を生じ、次いでピリミジニル部分を異性化する。ブリッジ開裂することで、尿中では 2-カルボキシメチル-ベンゼン-スルフォナミドが、糞

便中ではサッカリン（環状化合物）を生成する。対応するピリミジニル部分は更に代謝される。

2. 乳児及び小児に対する特別な感受性

HIARC は、ウサギ及びラットの出生前/出生後投与後に感受性が増加する所見がなかったので、特別な FQPA 安全係数を減じることが可能である(IX)と決定し、ラットを用いた出生前試験において、残留性不確定さがないという懸念は低い。

515　フリラゾール
USA
(P-US-515) EPA Furilazole; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.67. page 15727, April 3 (2002)

毒性学的プロファイル

フリラゾー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フリラゾー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。発生毒性試験で子宮内曝露を受けたラットまたはウサギ胎児および二世代生殖毒性試験で出生前/出生後曝露を受けた後世代動物の感受性が上昇することを示す定性的または定量的証拠は得られていない。

結論

イヌ慢性毒性試験を除いて、フリラゾー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。感受性の上昇が見られないことと、毒性や曝露に関するデータが完全であることを考慮して、乳児および小児保護のための 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。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity rodents	NOAEL = 7 mg/kg/day LOAEL = 34/38 mg/kg/day (male/female) based on increased absolute liver weight in males, increased liver-to-body weight ratio in males and females, and increased gamma glutamyltransferase in females.
870.3150	90–Day oral toxicity in nonrodents	NOAEL = 5 mg/kg/day LOAEL = 15 mg/kg/day based on decreased body weight gain and bile duct inflammation in one-fourth of females.
870.3200	21–Day dermal toxicity	Systemic NOAEL = 25 mg/kg/day Systemic LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased liver weights.
870.3700a	Prenatal developmental in rodents	Maternal NOAEL = 10 mg/kg/day LOAEL = 75 mg/kg/day based on increased liver weight. Developmental NOAEL = 10 mg/kg/day LOAEL = 75 mg/kg/day based on increased number of resorptions.
870.3700b	Prenatal developmental in nonrodents	Maternal NOAEL = 10 mg/kg/day LOAEL = 50 mg/kg/day based on clinical signs of toxicity and reductions in body weight, body weight changes, and food consumption. Developmental NOAEL = greater than or equal to 50 mg/kg/day LOAEL = is not identified, but would be greater than 50 mg/kg/day
870.3800	Reproduction and fertility effects	Parental/Systemic NOAEL = 8.97/10.67 mg/kg/day male/female LOAEL = 92.39/106.42 mg/kg/day male/female based on lower body weight gains and microscopic lesions of the liver, kidneys (females) . Reproductive NOAEL = equal to or greater than 92.39/106.42 mg/kg/day male/female LOAEL = is not identified, but would be greater than 92.39/106.42 mg/kg/day male/female Offspring NOAEL = 8.97/10.67 mg/kg/day male/female LOAEL = 92.39/106.42 mg/kg/day based on decreased body weight gains in both generations and microscopic lesions of the liver and kidneys of F1 males and females.
870.4200	Combined Chronic/Carcinogenicity rats	Chronic NOAEL = 0.26 mg/kg/day (males) LOAEL = 5.05 mg/kg/day (males) based on increased absolute and relative liver and kidney weights in males and females, and kidney nephropathy, increased gamma glutamyl transferase, decreased body weight gain,and moderate increase in non-neoplastic liver lesions in females. Carcinogenic (hepatocellular carcinoma/adenoma) in both sexes.
870.4300	Carcinogenicity mice	Chronic NOAEL = 5.9 mg/kg/day (males) LOAEL = 60.2 mg/kg/day (males) based on increased incidence of mortality and elevated alanine aminotransferase in males and increased liver weights, increased incidence of panlobular hepatocellular hypetrophy and chronic lung inflammation in females. Carcinogenic (hepatocellular carcinoma/adenoma and bronchio-alveolar carcinoma/adenoma) in both sexes
870.5100 and 5300	Gene Mutation	There was a weak positive response for inducing reverse gene mutations at high precipitating doses in *Salmonella typhimurium*, but the response was negative in cultured mammalian cells.
870.5375	Cytogenetics	Induced dose-related chromosomal aberrations over background
870.5385	Cytogenetics	Did not induce chromosomal aberration in bone marrow cells
870.5395	Cytogenetics	Did not yield convincing evidence that the compound was clastogenic or aneugenic in this *in vivo* system; however, the maximum tolerated dose was not achieved.
870.5550	Other Effects	Negative for the induction of unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes.
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics	The compound undergoes rapid absorption and nearly complete excretion within 48 hours. The total recovery of administered radioactivity was 87.7 - 95.1% for all treatment groups. Primary route of excretion was via the feces which accounted for 58 - 77% of the administered dose; excretinggreater than or equal to 94% within 48 hours. Urinary excretion was minor and accounted for 13 - 24% of the administered dose and most of it (greater than or equal to 84%) was excreted within 24 hours.
870.7600	Dermal penetration	A dermal absorption study is not available. A dermal absorption factor of 30 % was extrapolated from the developmental toxicity study and the 21-day dermal toxicity study, both in the rat.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary females 13-50years of age	NOAEL = 10 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 0.1 mg/kg/day	FQPA SF = 1 aPAD = acute RfD/FQPA SF = 0.1 mg/kg/day	Developmental Toxicity Study in the rat LOAEL = 75 mg/kg/day based on increased number of resorptions.
Chronic Dietary all populations	NOAEL = 0.26 mg/kg/day UF = 300 Chronic RfD = 0.0009 mg/kg/day	FQPA SF = 1 cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 0.0009 mg/kg/day	Combined Chronic/Carcinogenicity Study in the rat LOAEL = 5.05 mg/kg/day based on increased absolute and relative liver and kidney weights in males
Short-Term Incidental Oral (1 to 7 days) (Residential)	oral study NOAEL = 10 mg/kg/day	LOC for MOE = 100 (Residential)	DevelopmentalToxicity Study in the rat LOAEL = 75 mg/kg/day based on increased liver weights, decreased body weights, body weight gains and food consumption.
Intermediate-Term Incidental Oral (1 week toseveral months) (Residential)	oral study NOAEL = 7 mg/kg/day	LOC for MOE = 100 (Residential)	90-Day rat LOAEL = 34 mg/kg/day based on increased absolute and relative liver weights and alterations in clinical chemistry parameters.
Short-Term Dermal (1 to 7 days) (Residential)	dermal study NOAEL = 25 mg/kg/day (dermal absorption rate = N/A%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	21-Day Dermal in the rat LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased liver weights.
Intermediate-Term Dermal (1 week to several months) (Residential)	dermal study NOAEL = 25 mg/kg/day (dermal absorption rate = N/A%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	21-Day Dermal in the rat LOAEL = 250 mg/kg/day based on increased liver weights.
Long-Term Dermal (several months to lifetime) (Residential)	oral study NOAEL = 0.26 mg/kg/day (dermal absorption rate = 30 %	LOC for MOE = 100 (Residential)	Combined Chronic/Carcinogenicity Study in the rat LOAEL = 5.05 mg/kg/day based on increased absolute and relative liver and kidney weights in males
Short-Term Inhalation (1 to 7 days) (Residential)	oral study NOAEL = 10 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	Developmental Toxicity Study in the rat LOAEL = 75 mg/kg/day based on increased liver weights, decreased body weights, body weight gains and food consumption.
Intermediate-Term Inhalation (1 week to several months) (Residential)	oral study NOAEL = 7 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	90-Day rat LOAEL = 34 mg/kg/day based on increased absolute and relative liver weights and alterations in clinical chemistry parameters.
Long-Term Inhalation (several months to lifetime) (Residential)	oral study NOAEL = 0.26 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	LOC for MOE = 100 (Residential)	Combined Chronic/Carcinogenicity Study in the rat LOAEL = 5.05 mg/kg/day based on increased absolute and relative liver and kidney weights in males
Cancer (oral, dermal, inhalation)	oral study Q1* = 0.0274 (mg/kg/day)$^{-1}$ (dermal absorption rate = 30 % inhalation absorption rate = 100%)	LOC = the range of 1 x 10^{-6}	Classified as likely to be carcinogenic to humans by all routes of exposure based on hepatocellular ademonas and carcinomas in rats and mice, branchio-alveolar adenomas and carcinomas in female mice, testicular interstitial cell tumors in male rats and stomach tumors in female mice.

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

534　フルフェナセット
US
(P-US-534(2)) EPA Federal Register, Vol. 63, No. 184, Rules and Regulations (1998)

A.　毒性プロファイル

フルフェナセットによって引き起こされる毒性影響の性質について以下に述べる。

1.　ラットを用いた急性経口毒性試験の LD_{50} は、雄については 1,617 mg/kg、雌については 589 mg/kg である。

2.　ラットを用いた 84 日間の混餌投与試験の無影響量(NOEL)は、雄については 100 ppm（6.0 mg/kg/日）未満、雌については 100 ppm（7.2 mg/kg/日）と決定された。また、最小影響量(LOEL)は、雄についてはチロキシン(T4)レベルの抑制に基づいて 100 ppm (6.8 mg/kg/日)、雌については血液検査および血液生化学検査の結果に基づいて 400 ppm（28.8 mg/kg/日）と決定された。

3.　マウスを用いた 13 週間の混餌投与試験では、肝臓、脾臓および甲状腺の病理組織学検査結果に基づいて、NOEL は 100 ppm（雄：18.2 mg/kg/日、雌：24.5 mg/kg/日)、LOEL は 400 ppm（雄：64.2 mg/kg/日、雌：91.3 mg/kg/日）と決定された。

4.　イヌを用いた 13 週間の混餌投与試験では、肝臓が生体内変換能力を超えたという証拠（LDH、肝重量、ALK および肝腫大の増加によって表される)、雌におけるグロブリン値および脾臓の着色、雌雄における T4 および ALT 値の低下、雄におけるアルブミンの減少、雌における血清グルコースの減少に基づいて、NOEL は 50 ppm（雄：1.70 mg/kg/日、雌：1.67 mg/kg/日)、LOEL は 200 ppm（雄：6.90 mg/kg/日、雌：7.20 mg/kg/日）と決定された。

5.　ウサギを用いた 21 日間の経皮試験では、血液生化学検査データ（雌雄における T4

および FT4 レベルの低下）および雌における小葉中心性肝細胞肥大に基づいて、雌雄の皮膚刺激性の NOEL は 1,000 mg/kg/日、雄の全身毒性の NOEL は 20 mg/kg/日、雌の全身毒性の NOEL は 150 mg/kg/日、雄の全身毒性の LOEL は 150 mg/kg/日、雌の全身毒性の LOEL は 1,000 mg/kg/日と決定された。

6. イヌを用いた 1 年間の慢性混餌投与試験では、雌雄におけるアルカリホスファターゼ値の上昇、腎重量および肝重量の増加、雄におけるコレステロール値の上昇、雌雄における T2、T4 および ALT 値の低下、脳、眼、腎臓、脊髄、坐骨神経および肝臓の顕微鏡的病変の発生率の上昇に基づいて、NOEL は 40 ppm（雄：1.29 mg/kg/日、雌：1.14 mg/kg/日）、LOEL は 800 ppm（雄：27.75 mg/kg/日、雌：26.82 mg/kg/日）と決定された。

7. ラットを用いた慢性混餌投与／発がん性試験では、血液、腎臓、脾臓、心臓および子宮におけるメトヘモグロビン血症および多臓器影響に基づいて、NOEL は 25 ppm 未満（雄：1.2 mg/kg/日、雌：1.5 mg/kg/日）、LOEL は 25 ppm（雄：1.2 mg/kg/日、雌：1.5 mg/kg/日）と決定された。実験条件下では、投与は自然発生がんの特徴を変化させなかった。

8. マウスを用いた発がん性試験では、白内障の発生率および重症度に基づいて、雄の NOEL は 50 ppm（7.4 mg/kg/日）未満、雌の NOEL は 50 ppm（9.4 mg/kg/日）、雄の LOEL は 50 ppm（7.4 mg/kg/日）、雌の LOEL は 200 ppm（38.4 mg/kg/日）と決定された。この試験では、フルフェナセットが発がん性を示す証拠は認められなかった。

9. ラットを用いた 2 世代繁殖試験では、F_1 雌における肝重量の増加、F_1 雄における肝細胞肥大に基づいて、親の全身毒性の NOEL は 20 ppm（雄：1.4 mg/kg/日、雌：1.5 mg/kg/日）、生殖毒性の NOEL は 20 ppm（1.3 mg/kg/日）、親の全身毒性の LOEL は 100 ppm（雄：7.4 mg/kg/日、雌：8.2 mg/kg/日）と決定された。また、哺育早期の F_1 同腹子の死亡が増加（共食いを含む）したことと、500 ppm（F_1 雄：37.2 mg/kg/日、F_1 雌：41.5 mg/kg/日）の高用量群において F_1 と F_2 の仔に同じ影響が見られたことに基づいて、生殖毒性の LOEL は 100 ppm（6.9 mg/kg/日）と決定された。

10. ラットを用いた発生試験では、初期の体重増加量の低下に基づいて、母動物の

NOEL は 25 mg/kg/日、母動物の LOEL は 125 mg/kg/日と決定された。また、胎仔の体重の減少、主として頭蓋骨、脊椎、胸骨分節および外肢の骨化の遅れとして現れる発育遅延、過剰肋骨の発生率の上昇に基づいて、発生毒性の NOEL は 25 mg/kg/日、発生毒性の LOEL は 125 mg/kg/日と決定された。

11. ウサギを用いた発生試験では、肝臓の病理組織学的検査結果に基づいて、母動物の NOEL は 5 mg/kg/日、母動物の LOEL は 25 mg/kg/日と決定された。また、骨格変異の増加に基づいて、発生毒性の NOEL は 25 mg/kg/日、発生毒性の LOEL は 125 mg/kg/日と決定された。

12. ラットを用いた急性神経毒性試験では、雄の自発運動量の低下に基づいて、NOEL は 75 mg/kg/日未満、LOEL は 75 mg/kg/日と決定された。

13. ラットを用いた亜慢性神経毒性試験では、小脳／骨髄および脊髄の顕微鏡的病変に基づいて、NOEL は 120 ppm（雄：7.3 mg/kg/日、雌：8.4 mg/kg/日）、LOEL は 600 ppm（雄：38.1 mg/kg/日、雌：42.6 mg/kg/日）と決定された。

14. フルフェナセットは、細菌の遺伝子突然変異試験／*In vitro* 試験、チャイニーズハムスターの肺繊維芽細胞の遺伝子突然変異試験／*In vitro* 試験、チャイニーズハムスターの卵巣細胞の細胞遺伝学試験／*In vitro* 試験、マウスの細胞遺伝学試験／*In vivo* 小核試験、一次ラット肝細胞の *In vitro* 不定期 DNA 合成試験において、変異原性／遺伝毒性影響に対して陰性であった。

15. ラットを用いた代謝試験は、雌雄のラットが放射性標識されたフルフェナセットを迅速に吸収・代謝することを示した。すべての用量において、主要な排泄経路は尿であり、少量が糞を通じて排泄された。

16. イヌにチアドンフルフェナセット代謝物を皮下投与する 55 日間の試験は、グルタチオン相互依存経路および抗酸化ストレスを制限することによって、フルフェナセット暴露後に脳および心臓に代謝病変が生じる、という仮説を裏付けている。

B. 毒性学的エンドポイント

1. *急性毒性。* EPA は、急性神経毒性試験で確立された LOEL の値（75 mg/kg/日）に基づいてリスク推定が必要であると結論づけた。このリスク評価では、暴露マージン（MOE）として 900 が要求される。その内訳は、種間外挿について 10 倍、種内変動について 10 倍、乳幼児および子どもの保護について 3 倍、LOEL の使用について 3 倍である。

2. *短期および中期毒性。* EPA は、入手可能な証拠は短期および中期の混餌暴露によって重大な毒性影響を受ける証拠を示していないと結論づけた。

3. *慢性毒性。* EPA は、フルフェナセットの RfD を 0.004 mg/kg/日と確定した。この RfD は、ラットを用いた慢性毒性／発がん性複合試験で得られた LOEL=1.2 mg/kg/日に基づく値である。この試験では、種間外挿（10 倍）、種内変動（10 倍）、重大な試験での NOEL の欠如（3 倍）を考慮するために 300 倍の安全係数を用いた。RfD を求めるために用いられた NOEL は、慢性暴露後のラットの成獣に見られたメトヘモグロビン血症および多臓器影響（発生または神経毒性影響ではない）に基づくものであり、乳幼児および子どもに対する感受性の高まりとは関連がないため、乳幼児および子どもの保護に関する追加安全係数は不要である。

4. *発がん性。* EPA Health Effects Division の RfD/Peer Review Committee は、フルフェナセットがラットおよびマウスに対して発がん性を示さなかったことに基づいて、フルフェナセットをヒトに発がん性をもたらす“可能性がない”物質に分類した。

536　フルフェンピルエチル
USA
(P-US-536) EPA Flufenpyr-Ethyl; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.68. page 54834, September 19 (2003)

毒性学的プロファイル

フルフェンピルエチ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フルフェンピルエ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

フルフェンピルエチルの子宮内曝露を受けたラットおよびウサギ胎児の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。ラット二世代生殖毒性試験または一世代生殖毒性試験において、出生前曝露後にフルフェンピルエチルに対する感受性が上昇することを示す定性的または定量的証拠は得られていない。

結論

フルフェンピルエチ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。

適切な毒性学的検討を行ったこと、慢性食事曝露リスク評価で保守的な残留仮定を用いたこと、毒性・残留物化学・環境運命データベースが完全であること、居住曝露の可能性がないことから判断して、FQPA 安全係数（SF）を1倍に縮小した。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity rodents	NOAEL >1,434/1,591 milligrams/kilogram/day (mg/kg/day) male/female LOAEL not identified
870.3100	90–Day oral toxicity in non-rodents	NOAEL >1,195/1,378 mg/kg/day M/F LOAEL not identified
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (mouse)	NOAEL = 395 mg/kg/day (M) LOAEL = 908 mg/kg/day, based on increased absolute and relative liver weights and increased incidence of hepatic centrilobular vacuolation in male mice
870.3100	28–Day oral toxicity rodents (mouse)	NOAEL = 448/629 mg/kg/day M/F LOAEL = 1,009/1,213 M/F mg/kg/day, based on increased incidence of hepatic centrilobular vacuolation
870.3150	90–Day oral toxicity in non/rodents (dog)	NOAEL = 300 mg/kg/day M/F LOAEL = 1,000 M/F mg/kg/day, based on decreased body weight gains, food consumption, and food efficiency and increased incidence of vomiting
870.3200	21–Day dermal toxicity (rat)	NOAEL = 1,000 mg/kg/day M/F LOAEL not identified
870.3250	90–Day dermal toxicity	NA
870.3465	90–Day inhalation toxicity	NA
870.3700	Prenatal developmental in rodents (rat)	*Maternal* NOAEL >1,000 mg/kg/day LOAEL was not established *Developmental* NOAEL = 1,000 mg/kg/day highest dose tested (HDT) LOAEL not identified
870.3700	Prenatal developmental in non-rodents (rabbit)	*Maternal* NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day, based on increased maternal mortality, clinical signs, decreased food consumption and necropsy findings *Developmental* NOAEL = 1,000 mg/kg/day LOAEL not identified
870.3700	Prenatal developmental in non-rodents (rabbit)	*Maternal* NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 200 mg/kg/day, based on increased mortality *Developmental* NOAEL = 1,000 mg/kg/day HDT LOAEL not identified
870.3800	2-Generation reproduction and fertility effects (rat)	*Parental/systemic* NOAEL = 1,463 - 1,914 mg/kg/day LOAEL not identified *Reproductive* NOAEL = 1,463 - 1,914 mg/kg/day LOAEL not identified *Offspring* NOAEL = 1,463 - 1,914 mg/kg/day LOAEL not identified
870.3800	1-Generation reproduction and fertility effects (rat)	*Parental/systemic* NOAEL = 6.4 - 7.5 mg/kg/day LOAEL not identified *Reproductive* NOAEL = 6.4 - 7.5 mg/kg/day LOAEL not identified *Offspring* NOAEL = 6.4 - 7.5 mg/kg/day LOAEL not identified

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.3800	1-Generation reproduction and fertility effects (rat)	*Parental/systemic* NOAEL = 139.4 - 151.7 mg/kg/day LOAEL not identified *Reproductive* NOAEL = 139.4 - 151.7 mg/kg/day LOAEL not identified *Offspring* NOAEL = 139.4 - 151.7 mg/kg/day LOAEL not identified
870.4300	Combined chronic toxicity/carcinogenicity rodents (rat)	NOAEL = 778.8/1024.7 mg/kg/day M/F LOAEL was not established No evidence of carcinogenicity
870.4200	Carcinogenicity rodents (mouse)	NOAEL = 39.9 - 43.7 mg/kg/day M/F LOAEL = 401.8 - 447.9 mg/kg/day M/F, based on liver toxicity in both sexes and mild anemia in males No evidence of carcinogenicity
870.5100	Bacterial gene mutation assay	Flufenpyr-ethyl was tested up to concentrations limited by cytotoxicity. There was no evidence of mutagenicity at any dose levels tested. Positive controls induced appropriate response
870.5100	Bacterial gene mutation assay S-3153 acid-4-OH	There was no evidence of a cytotoxic, mutagenic or dose-response trend in any tester system ± S9. Positive controls induced appropriate response
870.5300	*In vitro* mammalian cell gene mutation assay	The compound was tested up to an upper concentration limited by solubility and cytotoxicity. Flufenpyr-ethyl was negative for inducing mutations at the TK locus in mouse L5178Y ± S9
870.5395	Mammalian erythrocyte micronucleus assay	No clinical signs of toxicity was observed. Flufenpyr-ethyl did not induce micronucleated polychromatic erythrocytes after any treatment
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics - rat	There is no difference in the metabolic profile of flufenpyr-ethyl attributable to gender or radiolabel position

TABLE 2.–SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR FLUFENPYR-ETHYL FOR USE IN HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT[1]

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF[2] and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute dietary (females 13–50 years of age)	NOAEL = None mg/kg/day UF = N/A Acute RfD = None	Special FQPA SF = 1x aPAD = acute RfD Special FQPA SF = None	A dose and endpoint of concern attributable to a single dose was not available in the data base including the developmental toxicity studies
Acute dietary (general population including infants and children)	NOAEL = None mg/kg/day UF = N/A Acute RfD = None	FQPA SF = 1x aPAD = acute RfD Special FQPA SF = None	A dose and endpoint of concern attributable to a single dose was not available in the data base including the developmental toxicity studies
Chronic dietary (all populations)	NOAEL = 40 mg/kg/day UF = 100 Chronic RfD = 0.4 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1x cPAD = chronic RfD Special FQPA SF = 0.4 mg/kg/day	Carcinogenicity study - mice LOAEL = 401.8 mg/kg/day based on liver toxicity (hepatocyte necrosis) in both sexes and mild anemia in males
Short-term Incidental oral (1–30 days)	NOAEL = 100 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 100 Occupational = NA	Developmental toxicity study - rabbit LOAEL = 300 mg/kg/day, based on clinical signs, decreased food consumption and necropsy findings
Intermediate-term Incidental oral (1–6 months)	NOAEL = 100 mg/kg/day	Residential LOC for MOE = 100 Occupational = NA	Developmental toxicity study - rabbit LOAEL = 300 mg/kg/day, based on clinical signs, decreased food consumption and necropsy findings
Dermal all durations	HIARC concluded quantitation of dermal risk is not required due to lack of systemic toxicity at the limit-dose following repeated dermal exposures as well as lack of concern for developmental toxicity		
Short-term inhalation (1–30 days)	NOAEL = 40 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Carcinogenicity study - mice LOAEL = 401.8 mg/kg/day based on liver toxicity (hepatocyte necrosis) in both sexes and mild anemia in males
Intermediate-term inhalation (1–6 months)	NOAEL = 40 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Carcinogenicity study - mice LOAEL = 401.8 mg/kg/day based on liver toxicity (hepatocyte necrosis) in both sexes and mild anemia in males
Long-term inhalation (>6 months)	NOAEL = 40 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	Residential LOC for MOE = 100 Occupational LOC for MOE = 100	Carcinogenicity study - mice LOAEL = 401.8 mg/kg/day based on liver toxicity (hepatocyte necrosis) in both sexes and mild anemia in males
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Flufenpyr-ethyl classified as "not likely to be carcinogenic to humans."		

[1] UF = uncertainty factor, FQPA SF = Special FQPA safety factor, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern, NA = Not Applicable.
[2] The reference to the Special FQPA SF refers to any additional SF retained due to concerns unique to the FQPA.

541-1 フルメツラム
USA
(P-US-541-1) EPA. Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances. Flumetsulam: HED Risk Assessment for the Tolerance Reassessment Eligibility Document (TRED), PC CODE: 129016, DP Barcode 306277 (2004)

IV ハザード評価

A ハザードプロファイル

当局は、必須の急性毒性データ、亜慢性混餌投与毒性試験、発生毒性試験、慢性毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験及び変異原生試験に基づいて本化合物のハザード評価を行った。ハザードプロファイルは表を参照すること。

フルメツラムは、急性経口及び経皮曝露並びに皮膚及び眼刺激性について毒性カテゴリーⅢ又はⅣであるが、皮膚感作性物質ではない。亜慢性から慢性毒性試験の被験物質の高用量において、腎臓はラット及びイヌの曝露後のフルメツラムの主要標的臓器と考えられる。亜慢性経口曝露後に、ラットでは制限用量と等しい濃度において、両側性尿細管腎炎を呈したが、マウスでは腎臓に対する作用は制限用量の 5 倍でも認められなかった。ラット母動物では腎臓重量減少、ウサギでは食欲不振、瀕死状態及び体重増加量減少が認められたが、発生毒性は認められなかった。また、制限用量を投与された雌雄ラットでは、フルメツラム投与に起因した生殖毒性も認められなかった。イヌ及びラット慢性毒性試験では、腎結石、炎症及び萎縮性病変が雄動物の腎臓で認められた。これらの毒性は、雌ラット及びイヌ、並びに投与された雌雄マウスで認められなかった。更に、全身毒性は制限用量以上の経皮用量を投与したラットでは認められなかったが、びまん性表皮過形成がみられた。

マウス及びラットの利用可能な代謝及び薬物動態試験結果から、被験動物では主として経口投与 48 時間以内にフルメツラムが消失することが示唆された。主要経路は、フルメツラム未変化体の尿中排泄であった。フルメツラムの急速なクリアランスから、生体内蓄積能はほとんどないことが明らかになった。代謝試験結果から、投与された被験物質の約 52

～63%が雌雄ラットでは吸収されていたことが明らかになった。血漿薬物動態試験結果から、血漿結合部位の飽和のため用量増加に伴いクリアランスが増加することが示唆された。加えて、ラット及びマウスの血漿吸収率及び消失率は用量相関的に減少した。2 種の非常に軽微な代謝物が、マウスの尿に検出された（未同定）。制限用量では、マウスはラットより吸収能及び消失能は大きいことが示された。

フルメツラムの遺伝毒性試験結果は陰性であり、ラット及びマウスの生涯試験では発癌性は認められなかった。

神経毒性試験は実施しなかったが、検討された試験ではフルメツラムは神経毒性物質である所見は示唆されなかった。90 日間吸入試験及びイヌ亜慢性毒性試験は実施しなかったが、これらの試験は全て有用な追加情報を提供するかは疑問である。

B. 乳児及び小児に関する特別な考え方（FQPA 安全性の判断）

フルメツラムの毒性学データベースは、FQPA の考えに適合している。評価に使えるデータは、フルメツラムに子宮内又は生後曝露後に、出生児の感受性を定量的及び定質的に増加させた所見がないことを示唆する。ラット及びウサギ両者の受け入れられる発生毒性試験において、子宮内曝露後、胎児の感受性は増加しなかった。同様に、2 世代生殖毒性試験の結果から子宮内及び生後曝露期間中に感受性が増加することは示唆されなかった。従って、特別な FQPA 安全係数（すなわち、1X）は、本化合物に関するリスク評価には必要ない。得られた試験から神経毒性又は神経障害の所見がないため、発生神経毒性試験は必要ない。

ハザードデータから、懸念が低く、出生前/生後毒性に関して住居の不確実性がないため、特別な FQPA 安全性因子が 1X に減ずることを HED は勧告した。また、曝露データの質から、フルメツラムのリスク評価チームは特別な FQPA 安全性因子も 1X に減ずるよう勧告した。その勧告は以下の理由に基づく。:

1) 摂食食物の曝露評価は、全ての必需品に対して提案された許容レベルの残留物及び100%の作物処理情報に利用する。
2) これらのスクリーニング-レベル評価を利用することにより、慢性的曝露が過小評価さ

れることはないであろう。

3) 摂食飲料水評価は、モデルから得られ、健康保護が得られるようにデザインされた当該のモデリングパラメータから得られた、ハイエンドの水濃度の推定値を用いる。

C.内分泌かく乱

フルメツラムの利用可能な毒性試験では、エストロジェン、アンドロゲン及び/又は甲状腺を介する毒性はなかった。当局の EDSP の下で考慮されている追加の適当なスクリーニング及び/又は試験計画書が作成された場合には、フルメツラムは内分泌かく乱に関連する効果をより良く特徴づけるために、更にスクリーニング及び/又は試験に供する可能性がある。

E.摂食曝露に関する毒性評価項目

種々の曝露所見に選択される用量及び毒性学的評価項目は、以下に要約する。本化合物は住居用の使用はなく、従って、エンドポイントとしてこの暴露シナリオは評価されなかった。

1. 急性の参照用量（aRfD）

フルメツラムの単回経口曝露（投与）後に観察された、毒性から急性のハザードを特定する試験はない。ウサギ及びラットを用いた発生毒性試験における作用は、妊娠中の単回経口曝露とは関連しなかった。従って、用量及び評価項目は、乳児と小児及び 13～49 歳の女性を含む一般集団には提案されていない。

2. 慢性参照用量（cRfD）

適切な曝露期間を含み、最も伝統的な無毒性量を有するため、イヌを用いた慢性混餌投与毒性試験（MRID 41952103）は慢性摂食曝露の毒性評価項目をサポートする。炎症、巣状壊死及び胆管うっ滞からなる腎性結石及び肝間毒性に続発的な腎臓の炎症と萎縮変化から、無毒性量(NOAEL)は 100/500mg/kg/日（雄/雌）であり、最小致死量(LOAEL)は 500mg/kg/日（特定されず）（雄/雌）であった。同様の腎毒性は、2 年間毒性試験の 1000mg/kg/日の雄ラットに認められた。雄ラットでは、腎盂の上皮過形成及び無機化に伴う腎性結石及び腎乳頭萎縮を含む腎盂拡張の発生率が増加した。不確実性因子（UF）100（動物種間外挿

の 10X 及び動物種内変動の 10X）は、慢性毒性評価項目に適用された。

慢性 RfD = 100mg/kg/日 （NOAEL）/100 （UF） =1.0 mg/kg/日

Toxicological Profile of Flumetsulam

TOXICOLOGY PROFILE: FLUMETSULAM			
Type of Study/Guide line	Study Title	MRID	Results
81-1 870.1000	Acute oral LD_{50}, Rat (99.6%)	41263202	LD_{50} (M/F) >5000 mg/kg (99.6% a.i.) Tox Category IV
81-2 870.1200	Acute dermal LD_{50}, Rabbit (99.6%)	41263203	LD_{50} (M/F) >2000 mg/kg (99.6% a.i.) Tox Category III
81-3 870.1300	Acute inhalation toxicity, Rat (99.8%)	41556501 (41931703)	LC_{50} (M/F) >0.6 mg/L (99.8% a.i.) Tox Category III
81-4 870.2400	Primary eye irritation, Rabbit (99.6%)	41263204	Slight conjunctival reddening and chemosis and iridal redness at 1 hour Tox Category IV
81-5 870.2500	Primary dermal irritation, Rabbit (99.6%)	41263205	No irritation Tox Category IV
81-6 870.2600	Dermal sensitization, Guinea Pig (99.6%)	41263206	Not a sensitizer
82-1a 870.3100	90-Day oral toxicity, Rat	41263212	Levels tested: 0, 250, 1000, 2000/2500 [M/F] mg/kg/day NOAEL (M/F) 250 mg/kg/day LOAEL (M/F) 1000 mg/kg/day based on severe bilateral tubular-interstitial nephritis.
82-1a 870.3100	90-Day oral toxicity, Mice	41931704	Levels tested: 0, 100, 500, 1000, 5000 mg/kg/day NOAEL (M/F) 5000 mg/kg/day (98.6% a.i.) LOAEL (M/F) Not identified. Statistically increased full cecum weights and decreased kidney weights were found at 5000 mg/kg/day but were considered adaptive and/or toxicologically irrelevant.
82-1b 870.3150	90-Day oral toxicity, Dog		See guideline 870.4100b
82-2 870.3200	21-Day Dermal, Rabbit	41931706	Levels tested: 0, 100, 500, 1000 mg/kg/day Systemic & dermal NOAEL (M/F) >1000 mg/kg/day. LOAEL (M/F) Not identified Diffuse treatment-related epidermal hyperplasia observed at application site.

TOXICOLOGY PROFILE: FLUMETSULAM			
Type of Study/Guide line	**Study Title**	**MRID**	**Results**
83-3a 870.3700a	Developmental Toxicity, Rat (GD 7-19)	41263213	Levels tested: 0, 100, 500, 1000, 5000 mg/kg/day Maternal NOAEL 5000 mg/kg/day Maternal LOAEL Not identified Developmental NOAEL >1000 mg/kg/day Developmental LOAEL Not identified Statistically increased full cecum weights and decreased kidney weights were found at 5000 mg/kg/day but considered adaptive and/or toxicologically irrelevant.
83-3b 870.3700b	Developmental Toxicity, Rabbit (GD 7-19)	41931709	Levels tested: 0, 100, 500, 700 mg/kg/day Maternal NOAEL=100 mg/kg/day Maternal LOAEL= 500 mg/kg/day based on anorexia, moribundity, and decreased body weight gain (GD 10-13 at 500 and GD 7-10 at 700 mg/kg/day) Developmental NOAEL> 700 mg/kg/day Developmental LOAEL= Not identified
83-4 870.3800	Reproduction (2-Generation), Rat	41931710 (42474001)	Levels tested: 0, 100, 500, 1000 mg/kg/day Reproductive NOAEL >1000 mg/kg/day Reproductive LOAEL Not identified Offspring NOAEL > 1000 mg/kg/day Offspring LOAEL Not identified Parental NOAEL >1000 mg/kg/day Parental LOAEL Not identified
83-1a 870.4100a	Chronic Feeding, Rodent		See guideline 870.4300 (83-5)
83-1b 870.4100b	Chronic Feeding, Dog	41952103	Levels tested: 0, 20, 100, 500 mg/kg/day Systemic NOAEL (M) = 100 mg/kg/day Systemic NOAEL (F) >500 mg/kg/day Systemic LOAEL (M) = 500 mg/kg/day based on renal inflammatory and atrophic changes secondary to renal calculi and hepatic effects consisting of inflammation, focal necrosis, and biliary stasis LOAEL (F) Not identified
83-2b 870.4200b	Carcinogenicity, Mouse	41931708	Levels tested: 0, 100, 500, 1000 mg/kg/day Systemic NOAEL (M/F) > 1000 mg/kg/day LOAEL (M/F) Not identified Not evidence for carcinogenicity in M/F

TOXICOLOGY PROFILE: FLUMETSULAM			
Type of Study/Guide line	**Study Title**	**MRID**	**Results**
83-5 870.4300	Chronic/Oncogenicity, 2-Year-Rat	41931707	Levels tested: 0, 100, 500, 1000 mg/kg/day NOAEL (M) = 500 mg/kg/day NOAEL (F) > 1000 mg/kg/day LOAEL (M) = 1000 mg/kg/day based on dilated renal pelvises containing renal calculi, atrophy of renal papillae, renal pelvic epithelial hyperplasia, and mineralization of pelvic epithelium LOAEL (F) Not identified Not evidence for carcinogenicity in M/F
84-2 870.5100	Ames bacterial mutagenicity test	41263214	Salmonella - Negative in strains TA98, TA100, TA1535, TA1537, and TA1538 with and without metabolic activation at concentrations of 0.01-1.0 mg/plate
84-2 870.5300	In vitro mammalian cell gene mutation test (Chinese hamster ovary cells)	41263217	The study was negative at concentrations from 500 to 3000 μg/mL with and without metabolic activation with Arochlor 1254 induced rat liver S-9
84-2 870.5395	*In Vivo* Micronucleus Assay	41263216	Negative for micronucleus induction in bone marrow cells of male and female CD-1 mice at 24 hrs after oral gavage administration of 500 to 5000 mg/kg.
84-2 870.5550	Unscheduled DNA Synthesis	41263215	Negative at concentrations from 3.16×10^{-6} to 3.16×10^{-4} M
85-1 870.7485	General Metabolism, rats and mice	41931711 41993801	Absorbed test material (52-63%) excreted unchanged in urine. Unabsorbed test material eliminated unchanged in feces. Test material essentially eliminated within 48 hours by male and female rats. Plasma ^{14}C exhibited a dose-dependant increase in absorption and elimination. Increasing dose associated with increasing clearance possibly due to saturation of plasma binding sites. Male mice exhibited faster absorption and elimination at 1000 mg/kg than male rats. Urine primary elimination route in both male and female rats and mice. Two minor metabolites identified in urine in mice.
85-2 870.7600	Dermal Absorption		Study not available

Table 3. Summary of Toxicological Dose and Endpoints for Flumetsulam			
Exposure Scenario	**Dose (mg/kg/day)**	**Special FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment**	**Endpoint for Risk Assessment**
Acute Dietary (Females 13-50 years of age)	Not applicable. No hazard identified.		
Acute Dietary (General population including infants and children)	Not applicable. No hazard identified.		
Chronic Dietary (All populations)	NOAEL= 100 mg/kg/day UF =100 Chronic RfD = 1.0 mg/kg/day	FQPA SF =1 cPAD = chronic RfD / FQPA SF =1.0 mg/kg/day	Chronic feeding, dog LOAEL = 500 mg/kg/day based on renal inflammatory and atrophic changes secondary to renal calculi and hepatic effects (inflammation, focal necrosis, biliary stasis)
Incidental Oral	No Residential uses are proposed for flumetsulam.		
Dermal Exposure- all time periods	Not applicable. No hazard identified.		
Short-Term Inhalation (1 to 30 days)	Oral NOAEL= 100 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	**Occupational LOC for** MOE = 100	Chronic feeding, dog LOAEL = 500 mg/kg/day based on renal inflammatory and atrophic changes secondary to renal calculi and hepatic effects (inflammation, focal necrosis, biliary stasis)
Intermediate-Term Inhalation (1 to 6 months)	Oral NOAEL = 100 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	**Occupational LOC for** MOE = 100	Chronic feeding, dog LOAEL = 500 mg/kg/day based on renal inflammatory and atrophic changes secondary to renal calculi and hepatic effects (inflammation, focal necrosis, biliary stasis)
Long-Term Inhalation (>6 months)	Oral NOAEL= 100 mg/kg/day (inhalation absorption rate = 100%)	**Occupational LOC for** MOE = 100	Chronic feeding, dog LOAEL = 500 mg/kg/day based on renal inflammatory and atrophic changes secondary to renal calculi and hepatic effects (inflammation, focal necrosis, biliary stasis)
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Flumetsulam is classified as Group E (Evidence of non-carcinogenicity for humans) (6/23/93). Not mutagenic.		

UF = uncertainty factor, FQPA SF = Special FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowest observed adverse effect level, PAD = population adjusted dose © = chronic RfD = reference dose, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern,

*No systemic toxicity was found in 21-day dermal study at the limit dose.

543　フルリドン
(P-US-543-1)
EPA. Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances. FLURIDONE: Toxicology Chapter for RED and Updating Execitive Summarries for 11 Studies,　PC CODE: 112900, DP Barcode D291522 (2004)

ハザード評価

1　急性毒性

急性毒性に関するデータベースの妥当性：フルリドンの急性毒性に関するデータベースは完全であると考えられる。現時点で追加試験を実施する必要はない。入手されている毒性データから、フルリドンの急性経口毒性、経皮毒性、吸入毒性、一次皮膚刺激性は毒性カテゴリーIII および IV に分類されることが示唆された。フルリドンは軽度～中等度の角膜混濁、虹彩炎、結膜炎を誘発することが明らかになっており、一次眼刺激性に関して毒性カテゴリーII に分類された。フルリドンは皮膚感作物質または皮膚刺激物質ではない。

フルリドンの急性毒性データについて表 2 に要約して示す。

2　亜慢性毒性

亜慢性毒性に関するデータベースの妥当性：亜慢性毒性に関するデータベースは完全であると考えられる。現時点で追加試験を実施する必要はない。亜慢性混餌投与試験の結果から、フルリドンはマウスで肝小葉中心性肥大発生率を上昇させ、ラットで絶対的・相対的肝臓重量および相対的腎臓重量を上昇させることが明らかになった。イヌ亜慢性混餌投与試験において、検討した最高用量である 200 mg/kg/日でフルリドンによる影響が生じることはなかった。ウサギを用いた 21 日間経皮毒性試験から、768 mg/kg/日処置群で腎臓重量が低下することが明らかになった。この他に処置に関連する影響は認められなかった。

3　出生前発生毒性

発生毒性に関するデータベースの妥当性：出生前発生毒性に関するデータベースは完全であると考えられる。現時点で追加試験を実施する必要はない。発生毒性試験において、300 mg/kg/日以上の用量群のウサギで流産発生率の上昇、軽度体重減少および摂餌量低下

のような母動物毒性が認められた。ラットでは、300 mg/kg/日処置群で体重増加抑制や摂餌量低下のような母動物毒性が認められた。1000 mg/kg/日処置群で胎児体重の減少、痕跡肋骨発生率の上昇、胸骨分節や骨盤入口部の骨化遅延などの発生毒性が認められた。

4　生殖毒性

生殖毒性に関するデータベースの妥当性：生殖毒性に関するデータベースは完全であると考えられる。現時点で追加試験を実施する必要はない。ラット三世代生殖毒性試験において、いずれの用量水準でも母動物毒性が認められることはなかった。また、被験化学物質によって生殖パラメータに有意な影響が生じることはなかった。後世代動物に関して、112 mg/kg/日処置群において、哺育 21 日目に児動物体重の減少が見られた。

5　慢性毒性

慢性毒性に関するデータベースの妥当性：慢性毒性に関するデータベースは完全であると考えられる。現時点で追加試験を実施する必要はない。ラット慢性毒性/発がん性組合せ試験において、いずれの処置群においても、対照群と比較して、処置に関連して腫瘍発生率が上昇することはなかった。慢性毒性は 81 mg/kg/日処置群における体重減少、好酸球数減少、絶対的/相対的肝臓および腎臓重量低下から構成されていた。さらに、81 mg/kg/日処置群で小精巣、角膜炎、白色または顆粒腎臓の発生率も上昇した。イヌ慢性毒性試験において、検討した最高用量（400 mg/kg/日）の雌イヌで絶対的肝臓重量の有意な増加およびアルカリフォスファターゼ活性の上昇が認められた。

6　発がん性

発がん性に関するデータベースの妥当性：発がん性に関するデータベースは完全であると考えられる。現時点で追加試験を実施する必要はない。HED 発がん性評価審査委員会（TXR 007726, July 15 and October 7, 1985）は入手されているデータについて評価し、ラットまたはマウスのいずれにおいても、フルリドンの発がん性に関する証拠は認められないと結論した。

7　変異原性

変異原性に関するデータベースの妥当性：1991 変異原性試験ガイドラインに基づいて、

変異原性に関するデータベースは妥当であると考えられ、現時点で追加試験を実施する必要はない。

8　神経毒性

神経毒性に関するデータベースの妥当性：

入手されているデータベースから、本化学物質によって神経毒性が誘発されることはないことが示唆された。

ハザードエンドポイント選択

種々の曝露条件におけるリスク評価のために提案されている関連毒性エンドポイントおよび用量を表 3 に示す。

Table 2: Summary of Acute Toxicity Data for Fluridone

Guideline No.	Study Type	MRID No./ TXR No.	RESULTS	TOXICITY CATEGORY
81-1	Acute Oral -Rat	/000824	LD_{50} = 10 g/kg	IV
81-2	Acute Dermal - Rabbit	/000824*	LD_{50} > 2 g/kg	III
81-3	Acute Inhalation - Rat	/000824	LC_{50} > 2.13 mg/L	IV
81-4	Eye Irritation- Rabbit	/000824	slight to moderate corneal dullness, iritis, and conjunctivitis with clearing by 4 days.	II
81-5	Dermal Irritation- Rabbit	41424102/ 008947**	No dermal effects	IV
81-6	Dermal sensitization - Guinea pig	41424105/ 008947**	Not a skin sensitizer	N/A

* Fluridone 50% WP
** Sonar 5P (a formulation containing 5% a.i.)

Table 3 Summary of Toxicological Dose and Endpoints for Fluridone for Use in Human Risk Assessment Proposed by RRB1

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Dietary Risk Assessments			
Acute Dietary (Females 13-50 years of age)	Dev. NOAEL = 125 mg/kg/day UF = 100 Acute RfD = 1.25 mg/kg/day	FQPA SF = 1X aPAD = acute RfD / FQPA SF = 1.25mg/kg/day	Developmental Toxicity - Rabbit LOAEL = 300 mg/kg/day based on increased incidences of abortions
Acute Dietary (General population including infants and children)	NOT APPLICABLE. A dose and endpoint were not selected for this population group 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 (All populations)	NOAEL= 15 mg/kg/day UF =100 Chronic RfD = 0.15 mg/kg/day	FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD / FQPA SF = 0.15 mg/kg/day	2-year cancer study in mice LOAEL =25 mg/kg/day based on increased alkaline phosphatase activity and increased incidence of hepatocellular hyperplasia
Non-Dietary Risk Assessments			
Short-term exposures dermal (a), inhalation (b), and incidental oral	NOAEL= 15 mg/kg/day MOE=100	FQPA SF = 1X	2-year cancer study in mice (See as above)
Intermediate-term exposures dermal (a), inhalation (b), and incidental oral	NOAEL= 15 mg/kg/day MOE=100	FQPA SF = 1X	2-year cancer study in mice (See as above)
Long-term exposures dermal, inhalation, and incidental oral	The endpoint is not applicable because use pattern does not indicate long term exposure.		
Dermal absorption factor	39% - Estimated from the ratios of LOAELs of a 21 day dermal toxicity study and a developmental toxicity study in rabbits.		
Cancer	Classification: Not likely to be carcinogenic to humans		

UF = uncertainty factor, FQPA SF = Special FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowest observed adverse effect level, PAD = population adjusted dose (a = acute, c = chronic), RfD = reference dose, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern, NA = Not Applicable

a = Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 39% should be used in route-to-route extrapolation.
b = Since an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation.

544　フルロキシピル
US
(P-US-544(2)) EPA Federal Register, Vol. 63, No. 189, Rules and Regulations (1998)

A.　毒性プロファイル

フルロキシピルによって引き起こされる毒性影響の性質について、以下に述べる。

1.　毒性分類 II に属する原体級フルロキシピルについて、いくつかの急性毒性試験が行われた。

2.　Wistar ラット（10／性別／群）を用いた 90 日間の混餌投与試験では、フルロキシピル（98.5% a.i.）が 0、80、750、1,000 または 1,500 mg/kg/日の各用量で 13 週にわたって混餌投与された。

腎臓への影響および死亡に基づき、この試験での雄の NOAEL は 80 mg/kg/日、LOEL は 750 mg/kg/日である。また、腎臓への影響および死亡に基づき、この試験での雌の NOAEL は 750 mg/kg/日、LOEL は 1,000 mg/kg/日である。

3.　マウス（12／性別／群）を用いた 90 日間の混餌投与試験では、フルロキシピル（99.3% a.i.）が 0、200、500、2,500 または 10,000 ppm（雄：0、26.7、67.7、330 または 1,342 mg/kg/日、雌：0、32.5、81.7、418 または 1,748 mg/kg/日）の各用量で 13 週に亘って混餌投与された。試験条件のもとでは、いかなる用量においても顕著な影響は観察されなかった。したがって、雄の NOAEL は 1,342 mg/kg/日、雌の NOAEL は 1,748 mg/kg/日（試験した最高用量）である。これらの NOAEL の値は限界用量の 1,000 mg/kg よりも高い。LOEL は決定されなかった。

4.　ビーグル犬を用いた 28 日間の混餌投与試験では、98.0% a.i.のフルロキシピルが 0、50、150 または 450 mg/kg/日の用量で 28 日間にわたって混餌投与された。

腎臓の病理組織学的病変、精巣重量の減少、雌雄における副腎重量の増加に基づいて、この試験の NOAEL は 50 mg/kg/日、LOEL は 150 mg/kg/日であった。

5. 21 日間の経皮試験では、ニュージーランド白色ウサギ（5 匹／性別／群）に対してフルロキシピル（98.5% a.i.）が 0、100、300 または 1,000mg/kg/日の濃度で 3 週間投与された。投与は、約 10×15 cm の領域（体表面積の 10%）に 6 時間／日の頻度で行った。経皮毒性または全身毒性はいずれの用量でも観察されなかった。したがって、雌雄に対する NOAEL は 1,000 mg/kg/日である。LOEL は決定されなかった。

6. ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験では、50 匹／性別／用量の Fischer 344 ラットに 0、100、500 および 1,000（雌のみ）mg/kg/日の用量で 24 か月間、また、10 匹／性別／用量の Fischer 344 ラットに 12 か月間、フルロキシピル（99.0% a.i.）が混餌投与された。

雌雄の腎重量の増加、雄の脂肪組織および腸間膜組織の萎縮の発生率上昇、雌雄の腎臓の慢性進行性糸球体腎症の重症度の上昇に基づいて、LOEL は 500 mg/kg/日と決定された。

7. マウスを用いた発がん性試験では、60 匹／性別／用量の CD-1 マウスに 0、100、300 および 1,000 mg/kg/日の用量で 18 か月間にわたってフルロキシピル（98.92% a.i.）が混餌投与された。雌雄ともに、どのタイプの腫瘍についても、発生率の投与に関連する明らかな上昇は見られなかった。雄の体重／体重増加量の低下および雌の腎病変発生率の増加に基づいて、LOEL は 1,000 mg/kg/日である。NOAEL は 300 mg/kg/日である。

8. 1 年間の慢性混餌投与試験では、ビーグル犬に 0、20、50 または 150 mg/kg/日の濃度で 12 か月間にわたってフルロキシピル（98.0% a.i.）が混餌投与された。いずれの用量においても有害影響は観察されなかった。

この試験の NOAEL は 150 mg/kg/日（この試験の最高用量）である。LOEL は決定できなかった。

9. 発生毒性試験では、妊娠ラット（6匹／投与群）に対し、妊娠6日目から19日目まで、1%メチルセルロース溶液中0、125、250または500 mg/kg/日の濃度でフルロキシピル（99% a.i.）が経口投与された。

一般状態の変化に基づいて、母動物のNOAELは125 mg/kg/日、LOELは250 mg/kg/日である。また、骨化の減少に基づいて、発生毒性のNOAELは250 mg/kg/日、LOELは500 mg/kg/日である。

10. ラットを用いた発生毒性試験では、自然交配した雌のSprague-Dawleyラット28匹／群に対し、妊娠6日目から15日目まで、0、100、300および600 mg/kg/日の用量でフルロキシピルメチルヘプチルエーテル（95.8% a.i.）が強制経口投与された。体重増加量の低下、摂餌量の低下ならびに死亡数に基づいて、母動物のNOAELは300 mg/kg/日、LOELは600 mg/kg/日である。2種類の骨化変異（頚椎横突起および恥骨の不完全な骨化）の増加に基づいて、発生毒性のNOAELは300 mg/kg/日、LOELは600 mg/kg/日である。

11. ウサギを用いた発生毒性試験では、自然受精させた雌のニュージーランドウサギ20匹／群に対し、妊娠7日目から19日目まで、0、100、500および1,000 mg/kg/日の用量でフルロキシピルメチルヘプチルエーテル（95.8% a.i.）が強制経口投与された。流産の発生率の上昇に基づいて、母動物および発生毒性のLOELは1,000 mg/kg/日である。母動物のNOAELは500 mg/kg/日である。

12. ウサギを用いた出生前発生毒性試験では、妊娠したニュージーランド白色ウサギに対し、妊娠6日目から19日目まで、0、25、100または400 mg/kg/日の用量でフルロキシピルが経口（胃管）投与された。

母動物に対する毒性については、母動物の死亡に基づいて、NOAELは250 mg/kg/日、LOELは400 mg/kg/日であった。発生毒性については、着床後死亡の増加に基づいて、NOAELは100 mg/kg/日、LOELは250 mg/kg/日であった。

13. 2世代繁殖試験では、交配前10週（F1世代）および12週（F2世代）にわたって、

雄については0、100、500および750 mg/kg/日、雌については0、100、500および1,000 mg/kg/日の用量で、30匹/性別/用量のSprague-Dawleyラットにフルロキシピル（99.0% a.i.）が混餌投与された。

生殖毒性のNOAELは試験した最高用量の1,000/750 mg/kg/日である。仔の体重／体重増加量の低下および生存率のわずかな低下に基づいて、新生仔のNOAELは500 mg/kg/日、LOELは1,000 mg/kg/日である。

14. *Salmonella typhimurium*を用いた逆遺伝子突然変異試験では、細胞毒性用量（10,000 „g/plate +S9）以下のフルロキシピルは変異原性を示さなかった。

15. チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞のヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）前進遺伝子突然変異試験では、細胞毒性濃度（2,000 „g/ml +/-S9）以下のフルロキシピルは陰性であった。

16. フルロキシピルを用いたCHO細胞の*in vitro*染色体異常試験は、中程度の細胞毒性を引き起こす用量（500および1,000 „g/ml +/-S9）以下では構造染色体に対する損傷に関して陰性の結果を示した。

ヒト胎児の肺線維芽細胞に関する*in vitro*不定期DNA合成（UDS）試験は、細胞系統番号2002は沈着および中程度の細胞毒性を引き起こす非活性化およびS9活性化用量以下では陰性の結果を示した。

*in vivo*骨髄小核試験では、225～900 mg/kgを単回強制経口投与された雌雄のCD-1（ICR）マウスにおいて陰性の結果が得られた。

B. 毒性学的エンドポイント

1. *急性毒性。* EPAは、乳幼児および子どもを保護するため（FQPAが要求する）の安全係数を10倍から3倍に減らすべきであると決定した。この結論は、ラットに対する発生毒性試験において、*in utero*暴露の後、母動物に比べて胎仔に対する感度の上昇が見られ

なかったこと、ラットの2世代繁殖毒性試験において、仔の感受性が成獣に比べて高くないことが証明されたこと、毒性データベースが完全であること（すなわち、データギャップがない）に基づくものであった。しかし、EPA は 300 という不確実性係数が必要と判断した理由として、ウサギに対する出生前発生毒性試験において発生毒性の NOAEL が母動物の NOAEL よりも低かったため、出生前にフルロキシピルへ暴露された場合にはその後に感受性が高まる徴候があることを挙げた。

このリスク評価は、エンドポイントが *in utero* 影響に基づいているため、雌の 13+のみに要求される。

2. *短期および中期毒性。*

省略

3. *慢性毒性。* EPA は、フルロキシピルの RfD を 0.5 mg/kg/日と決定した。この RfD は、イヌに対する 4 週間の用量設定試験（NOAEL = 50 mg/kg/日）で観察された、雌雄の腎臓の病理組織学的病変、精巣重量の減少、副腎重量の増加に基づく。種間変動と種内変動の両方を考慮するため、RfD の算出にあたって不確実性係数 100 が用いられた。

4. *発がん性。* 発がん性を評価するのに十分と判断された用量において、マウスおよびラットにがんを発生させる証拠が得られていないため、EPA の Hazard Identification Assessment Review Committee は、フルロキシピルをヒトに発がん性をもたらす“可能性のない”物質に分類した。

550　プロパクロール
USA
(P-US-550) EPA Prevention, Pesticides And Toxic Substances Agency (7508C), Reregistration Eligibility Decision (RED) Propachlor, EPA 738-R-015 (1998)

急性毒性

プロパクロールの急性毒性に関して十分なデータが得られている。

プロパクロールは、点眼経路を介すると毒性が非常に高い。ウサギを用いた一次眼刺激試験では、本被験物質は、高度の刺激剤であった。本剤は毒性カテゴリーI に分類される。モルモットを用いた皮膚感作試験では、プロパクロールが強い皮膚感作物質であるとわかった。

亜慢性毒性

マウス及びラット試験では容認されないと分類されたが、再登録用の十分なデータがプロパクロールの慢性毒性に関して得られている。

慢性毒性及び発癌性

プロパクロールの慢性毒性及び発癌性を評価するために十分なデータが得られている。プロパクロールは、以下のことからヒト発癌性物質でる「可能性が高い」と分類された。

(a) Fischer344 系雄ラットでは、胃腫瘍は希である。

(b) 発癌性を評価するのに適切でない用量における雄の甲状腺腫瘍及び Sprague-Dawley 系雌ラットの卵巣肉芽腫/卵胞膜細胞腫

(c) CD-1 系雄マウスの肝細胞性腫瘍

(d) In vitro の染色体異常誘発能

(e) 3 種の構造的に関連したクロールアセトアニリド化合物の同じ部位において 1 個以上の腫瘍が認められた。

GLN 83-5：ラットを用いた慢性毒性/発癌性合併試験

ラットを用いた慢性毒性/発癌性合併試験[MRID 44168301]では、プロパクロール[有効成分：97.83%]を 0、100、300、1000 及び 2500 [雄]/5000[雌] ppm [雄：0、5.4、16.1、53.6 及び 125.3mg/kg/日、雌：0、6.4、19.3、65.5 及び 292.1mg/kg/日]の用量で 60 匹の Fischer 系ラット/雌雄/用量に 24 ヶ月間混餌投与した。

高用量の雄 1 例では腺胃癌が認められ、この臓器で観察されるその他の病変のため、本症例は除外できず、投与に関連すると考えられた。投与した用量では、高用量雄 1 例の希に見られる胃腫瘍以外では、対照群ラットと比較して、試験したラットでは明らかに投与に関連した腫瘍は見られなかった。

雄の無毒性量(NOEL)は、5.4mg/kg/日であり、雌では 6.4mg/kg/日である。雄の胃病変及び雌雄の肝臓病変に基づき、雄の最小作用量（LOEL）は 16.1mg/kg/日であり、雌では 19.3mg/kg/日である。

GLN 83-1(b)：イヌを用いた慢性毒性試験

混餌投与による慢性毒性試験[MRID 40081601]では、プロパクロール[有効成分：97.1%]0、25ppm [約 0.025 mg/kg/日]、250ppm [約 6.25 mg/kg/日]及び 1000ppm[約.25mg/kg/日]の用量で 6 匹のビーグル犬/雌雄/群に 12 ヵ月間混餌投与した。

血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、肉眼的病理検査及び顕微鏡的病理検査において、雌雄ともにいずれの用量においても投与に関連した作用は認められなかった。**NOEL は 6.25mg/kg/日である。体重減少、体重増加量減少及び摂餌量減少に基づき、LOEL は 25mg/kg/日である。**

GLN 83-2：マウスを用いた発癌性試験

発癌性試験（MRID 44069801）では、プロパクロール[有効成分：97.8%]を 0、100、500、1500 及び 6000ppm（雄：0、14.6、75.0、222.9 及び 847.3mg/kg/日、雌：0、19.3、100.0、276.7 及び 1006.9mg/kg/日）の用量で 60 匹の CD-1 系マウス/雌雄/用量に 18 ヶ月間混餌投与した。嗜好性に問題があるために、高用量は、当初の 1500ppm から毎週 500ppm 毎増加することによって 6000ppm の要求された用量を達成した。

投与に関連した増加は、肝腫瘍[肝細胞腺腫、癌、腺腫及び／又は癌の合算]が雄マウスでは認められた。投与に関連した腫瘍が、雌のマウスに見られなかった。

雄の NOEL は、14.6mg/kg/日であり、雌では 19.3mg/kg/日である。肝臓重量増加及び病理組織学所見に基づき、雄の LOEL は 75mg/kg/日であり、雌では 100mg/kg/日である。

発生毒性試験

GLN 83-3(a)：ラットを用いた発生毒性

本試験[MRID 00115136]条件下で、工業用プロパクロールを 0 [コーン油]、20、60 及び 200mg/kg/日の用量で 25 匹のチャールスリバーCOBS CD 系妊娠ラット[1:1 で交配]に妊娠 6～19 日目に強制経口投与した。妊娠 20 日目に、母動物は炭酸ガス吸入により屠殺した。

本剤の作用は、本治験で観察されなかった

本試験の母動物及び発生に対する NOEL

NOEL は 200mg/kg/日（試験した高用量）である。

GLN 83-3(b)：ウサギを用いた発生毒性

ウサギを用いた用量設定試験[MRID 42348002]では、プロパクロール[96.8%]を 0、25、75、125、175 及び 225mg/kg/日の用量で、7 匹の人工授精したニュージーランド・ウサギ/群に妊娠 7～19 日目に胃管による強制経口投与を施した。

母動物に対する毒性が 125mg/kg/日以上の用量で認められ、その症状は主として死亡であった。発生毒性は、得られた動物[25、75 及び 125mg/kg/日]のいずれの用量においても認められなかった。

本試験[MRID 42348002 及び 42584701]の条件下で、プロパクロール[96.8%]を 0 [0.5%メチルセルロース]、5、50 及び 100mg/kg/日[5.8、58.3 及び 116.7mg/kg/日の分析用量]の用量で 20 匹の人工授精したニュージーランド・ウサギ/群に、妊娠 7～19 日目に強制経口投与した。

発生毒性に対する NOEL は 58.3mg/kg/日である。軽度の平均胎児の体重減少に基づき、

発生毒性に対する LOEL は 116.7g/kg/日である。母動物に対する NOEL は、58.3mg/kg/日である。体重増加量減少及び摂餌量減少に基づき、母動物の LOEL は 116.7mg/kg/日である。

生殖毒性試験

GLN 83-4：ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験

2 世代生殖毒性試験[MRID 43862901]では、プロパクロール[97.83%]を 0、100ppm[雄：7.1mg/kg/日、雌：8.2mg/kg/日]、1000ppm[雄：69.6mg/kg/日、雌：80.1mg/kg/日]、2500ppm[雄]及び 5000ppm[雌][雄：140.7mg/kg/日、雌：315.1mg/kg/日]の用量で Sprague-Dawley（CD）系ラット[30 匹/雌雄/群]に交配前[F_0：10 週/F_{1A}：11 週]並びに妊娠期間及び授乳期間中[1 同腹仔/世代]に混餌投与した。

雄における母動物/父動物に対する NOEL は、7.1mg/kg/日であり、雌では 8.2mg/kg/日である。体重増加量減少及び摂餌量減少に基づき、雄の LOEL は、69.6mg/kg/日であり、雌では 80.1mg/kg/日である。雄の出生児に対する NOEL は、7.1mg/kg/日であり、雌では 8.2mg/kg/日である。離乳時の体重減少に基づき。雄の LOEL は、69.6mg/kg/日であり、雌では 80.1mg/kg/日である。雄における生殖・発生に対する NOEL は 69.6mg/kg/日であり、雌では 80.1mg/kg/日である。胎児の大きさの減少、出生児の成長低下及び第一世代の高用量での新生児の生存率の低下に基づき、雄における生殖・発生に対する LOEL は 140.7mg/kg/日であり、雌では 315.1mg/kg/日である。

別の 2-世代生殖試験[MRID 00157168]では、プロパクロールを二世代[F_0には 1 同腹仔;2 つの高用量での低い受精率により F_1 では 2 同腹仔]。に対して 0.3、3.0 及び 30mg/kg/日の用量で Fischer 344 系ラット[30 匹/雌雄/群]に混餌投与した[F_0では 100 日間、F_1では交配前 120 日間：妊娠期間及び授乳期間中]。

母動物/全身に対する NOEL は、3.0mg/kg/日である。肝臓毒性に基づき、LOEL は 30mg/kg/日である。生殖に対する NOEL は 30mg/kg/日（試験高用量）以上である。

変異原生試験

変異原生試験のデータ要件に適合する十分なデータが得られている。プロパクロールに遺伝毒性がある所見を示し、類薬のデータはプロパクロールに対する変異原生の懸念に対してサポートする。

神経毒性試験

GLN 81-8：急性神経毒性試験

急性神経毒性試験[MRID 42584702]では、プロパクロールを 0、175、350 及び 700mg/kg の用量で 10 匹の Sprague-Dawley 系 CD ラット/雌雄/群に強制経口単回投与した。

雌において 7 時間後の着地足の広がりの増加[ピーク作用時間]に基づき、NOEL は 175mg/kg であり、LOEL は 350mg/kg である。

GLN 82-5：亜慢性神経毒性試験

亜慢性神経毒性試験[MRID 43575701]では、プロパクロールを 100ppm [雄：5.5/雌：6.8mg/kg/日]、1000ppm [雄：55.8/雌：6.3mg/kg/日]及び 2500ppm [雄：120.6mg/kg/日]/5000ppm [雌：316.4mg/kg/日]の用量で 10 匹の Sprague-Dawley 系 CD ラット/雌雄/群に 13 週間以上経口投与した。

雄の NOEL は 55.8mg/kg/日であり、雌では 66.3mg/kg/日である。体重増加量減少及び摂餌量減少に基づき、雄の LOEL は 120.6mg/kg/日であり、雌では 316.4mg/kg/日である。プロパクロールには、神経毒性がないと考えられる。

2. 用量/反応の評価

不確実係数: RfD 委員会は、プロパクロールについて、乳児及び小児を保護するために FQPA によって要求された 10 倍の不確実係数を減らすことができると判断し、それは以下の情報に基づく。

(1) データベースは、プロパクロールの出生前/出生後投与後の周産期の動物に対する生じうる危険性を評価のためには十分であった。

(2) 決定証拠の重みに基づき、プロパクロールの子宮内投与後の機能的発生に対する作用の潜在性に関する懸念はなく、発生神経毒性試験は必要でなかった。

(3) ラットにおけるプロパクロールの子宮内及び/又は出生後投与による感受性及びウサギにおけるプロパクロールの子宮内投与による感受性の増加が認められなかった。

従って、不確実係数 100（動物種間外挿法では 10 及び同一動物種内の変動では 10）は、適切であり、乳児及び小児を適切に保護する。

参照用量[RfD]

プロパクロールの RfD は、65%の水和剤で実施されたラットを用いた 90 日間混餌投与試験結果に基づき 1986 年に最初に設定された。NOEL は、13.3mg/kg/日であった。体重増加量減少、摂餌量減少及び肝臓相対重量上昇に基づき、LOEL は 133.3mg/kg/日であった。不確実係数 1000（10x10x10）が、十分に慢性的作用を評価するために動物種間及び同一動物種内の差の報告と本試験の不十分な期間を補うために使用された。

ラット、マウス及びイヌを用いた慢性試験結果を検討した後に、5.4 mg/kg/日の NOEL のラット慢性毒性試験[MKDD 44168301]に基づき、プロパクロールの RfD は 0.054mg/kg/日であると推定された（雄の胃病変及び雌雄の肝臓病変に基づき、LOEL は 16.1mg/kg/日であった。）不確実係数 100（HED RfD 委員会が過去に適切に決定）は動物種間外挿法及び同一動物内の変動の報告に適用する

発癌性の分類及び危険性の定量

プロパクロールの発癌性は、1997 年 7 月 30 日に HED Cancer Assessment 審査委員会が評価した。本委員会はプロパクロールは、以下のことからヒト発癌性物質である「可能性が高い」と分類された。

(a) Fischer344 系雄ラットでは希である胃腫瘍、Sprague-Dawley 系雄の甲状腺腫瘍及び雌ラットの卵巣肉芽腫/卵胞膜細胞腫、CD-1 系雄マウスの肝細胞性腫瘍を含む多数の部位で多数の腫瘍が観察される。

(b) In vitro の染色体異常誘発能

(c) 3 種の構造的に関連したクロールアセトアニリド化合物（アラクロール、アセトクロール、ブタクロール）の同一部位において 1 個以上の腫瘍が認められた。

(d) 作用機序に関するデータの欠如

(e) ヒトに対する暴露と観察された腫瘍の関連性

本委員会は、新生物[ラットの卵巣腫瘍及び雄マウスの肝腫瘍]及び非新生物[マウスの肝臓肥大]に基づく外挿法によるヒト・リスク評価の線形低用量アプローチを行うことも推奨した。

これらのガン効力因子は、Tox_Risk 4.0_K. Crump モデルを用いて算出され、3/4 のスケール因子の使用によって、動物からヒトに変換した。

雄マウス肝腫瘍に対して、Q_1^*はヒト同等者では 5.0×10^{-3}（mg/kg/日）であると推定された。

雄マウス肝腫瘍と肝臓過形成に対して、Q_1^*はヒト同等者では 1.4×10^{-2}（mg/kg/日）であると推定された。

雌ラット卵巣腫に対して、Q_1^*はヒト同等者では 3.2×10^{-2}（mg/kg/日）であると推定された。

リスク評価には、3.2×10^{-2}（mg/kg/日）の最大の Q_1^*（雌ラット卵巣腫瘍に基づいて）を使用する予定である。Q_1^*は雌ラット卵巣腫瘍に基づくにもかかわらず、この Q_1^*も雄の成獣集団にも使用される点に注意すること。

562　プロポキシカルバゾンナトリウム塩
USA
(P-US-562) EPA Propoxycarbazone-sodium; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.69. page 40774, July 7 (2004)

毒性学的プロファイル

プロポキシカルバゾンナトリウム塩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。

毒性学的エンドポイント

ヒトリスク評価に使用したプロポキシカルバゾンナトリウム塩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

結論

FQPA 評価目的に関して毒性学的データベースは完全であるとともに、出生前/出生後毒性に関する残存不確実性はない。曝露データの特性に基づいて、EPA は、乳児および小児保護のための 10 倍という安全係数を削除すべきであると決定した。FQPA 安全係数を削除した根拠を以下に示す。

(i) 発生毒性試験において、プロポキシカルバゾンナトリウム塩の子宮内曝露を受けたラットおよびウサギ胎児の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。二世代生殖毒性試験において、出生前/出生後曝露によってプロポキシカルバゾンナトリウム塩に対する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。

(ii) プロポキシカルバゾンナトリウム塩曝露に起因する発生神経毒性に関する懸念はない。発生神経毒性（DNT）試験は要求されていない。

(iii) FQPA 評価を目的とした場合、毒性学的データベースは完全である。

(iv) 食事摂取による慢性曝露評価では HED 推奨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評価を用いることで、実際の曝露/リスクが過小評価されることはない。

(v) 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。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90-Day oral toxicity—rodents (rat)	NOAEL = 286.4 males (M) and 350.6 females (F) milligrams/kilogram/day (mg/kg/day) LOAEL = 1507.5 (M) and 1769.9 (F) mg/kg/day based on gastric irritation
870.3100	90-Day oral toxicity—rodents (mouse)	NOAEL = 205 (M) and 1159 (F) mg/kg/day LOAEL = 860 (M) and 5109 (F) mg/kg/day based on decreased body weight, body weight gain and food efficiency
870.3150	64-Day oral toxicity—nonrodents (dog)(range-finding)	NOAEL = 1,407 (M) and 1,181 (F) mg/kg/day Highest Dose Tested (HTD) LOAEL not determined
870.3200	21/28-Day dermal toxicity	NOAEL = 1,000 mg/kg/day (HTD) LOAEL not determined
870.3700	Prenatal developmental—rodents (rat)	Maternal NOAEL equal or greater than (≥) 1,000 mg/kg/day (HTD) Maternal LOAEL not determined Developmental NOAEL ≥ 1,000 mg/kg/day (HTD) Developmental LOAEL not determined
870.3700	Prenatal developmental—nonrodents (rabbit)	Maternal NOAEL = 100 mg/kg/day Maternal LOAEL = 500 mg/kg/day based on reduced body weight gain and food consumption, GI toxicity and decreased water consumption and urination Developmental NOAEL = 500 mg/kg/day Developmental LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on an abortion, decrease in mean fetal weights, and elevated pre- and post-implantation loss.
870.3800	Reproduction and fertility effects	Parental/Systemic NOAEL = 74.8–79.6 (M) and 373.5–413.5 (F) mg/kg/day Parental/Systemic LOAEL = 297.1–322.9 (M) and 1605.3–1907.5 (F) mg/kg/day based on microscopic lesions of the stomach. Reproductive NOAEL = 1230.7–1313.9 (M) and 373.5–413.5 (F) mg/kg/day Reproductive LOAEL = 1605.3–1907.5 (F) mg/kg/day based on increased in diestrous/metestrous Offspring NOAEL = 297.1–322.9 (M) and 373.5–413.5 (F) mg/kg/day Offspring LOAEL = 1230.7–1313.9 (M) and 1605.3–1907.5 (F) mg/kg/day based on increased postimplantation loss and decreased live litter size in the F_2 litters

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.4100	Chronic toxicity—dogs	NOAEL = 630.7 mg/kg/day LOAEL > 630.7 mg/kg/day
870.4300	Combined chronic toxicity carcinogenicity - rodents (rats)	NOAEL = 43 (M) and 49 (F) mg/kg/day LOAEL = 459 (M) and 525 (F) mg/kg/day based on decreased body weight and increased urinary pH (preceding histological changes in the kidney of rats in the mid- and high-dose groups such as: Foci of mineralization of pelvis, dilated and cystic renal tubules filled with proteinaceous material, regenerative tubular epithelium, glomerular and interstitial fibrosis, and hyperplasia of the pelvic epithelium). No evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity—mice	NOAEL = 369.0 (M) mg/kg/day and 3,106.1 (F) mg/kg/day (HTD) LOAEL = 1,880.9 (M) mg/kg/day based on decreased body weight gain combined with lower food efficiency. No evidence of carcinogenicity
870.5100	Gene mutation—Ames	Negative
870.5100	Gene mutation—Ames	Negative
870.5100	Gene mutation—Ames	Negative
870.5300	Gene mutation—*In vitro* Chinese hamster V79-HPRT	Negative
870.5375	Cytogenetics—*In vitro* Chinese hamster	Negative
870.5375	Cytogenetics—*In vitro* Chinese hamster	Negative
870.5395	Cytogenetics—Hsd/Win: NMRI mouse bone marrow micronucleus	Negative
870.5550	Other effects—UDS	Negative
870.6200	Acute neurotoxicity screening battery	NOAEL = 2,000 (M) and 800 (F) mg/kg (HDT) LOAEL = 2,000 (F) mg/kg/day based on decrease in body weight gains
870.6200	Subchronic neurotoxicity screening battery	NOAEL ≥ 1,321 (M) and 1,651 (F) mg/kg/day (HDT) LOAEL not established
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics	Based on the amount of radiolabel recovered in the urine, 23–26% of the radiolabeled test material was absorbed by the males, with females absorbing slightly more (~31%). Absorption in male rats that received 200 mg/kg was ~21%. Radiolabel position did not influence absorption. Plasma T_{max} was rapid, being ~0.33 hours regardless of radiolabel position in rats that received 2 mg/kg and ~0.81 hours in rats that received 200 mg/kg. No bioaccumulation or tissue reservoirs were found; this result confirmed by whole body autoradiography. Plasma clearance was biphasic and rapid, with a Ti for the first phase of ~1.1 hours for the compound labeled in the triazol position and ~0.6 hours for the compound labeled in the phenyl position, regardless of dose. No radiolabel effects were noted in the second phase plasma Ti which was ~11 hours at 2 and 200 mg/kg of test material. Plasma area under the curve (AUC) was 3.6 µg/mL•hour for rats that received 2 mg/kg radiolabeled propoxycarbazone-sodium and ~ 45 times greater (169 µg/mL•hour) in rats that received 200 mg/kg. The radiolabeled test material was primarily eliminated unchanged in the urine and feces (~75–88% of the administered dose), with essentially none eliminated by the lungs. Of the absorbed radiolabeled test material, ~90% was excreted into the urine while the remaining was recovered from the bile. However, radiolabel position influenced the metabolic products. Two minor metabolites that contributed <2% of the administered radiolabel were identified in the urine, MKH 7284 and MKH 7283, of rats dosed with propoxycarbazone-sodium labeled in the phenyl position. No metabolites were found in the urine of rats that received propoxycarbazone-sodium labeled in the triazol position. One metabolite, STJ 4934, was recovered in the feces of rats that received propoxycarbazone-sodium labeled in the phenyl position and accounted for 2–9% of the fecal radioactivity. The primary fecal metabolite found from rats treated with the triazol-labeled test material was identified as MKH 7017 and accounted for ~3% of the recovered radioactivity. The metabolite Pr-2-OH MKH 6561, a product of wheat metabolism, was essentially not found in the urine or feces of treated rats.

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

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, Interspecies and Intraspecies and any Traditional UF	Special FQPA SF and LOC for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute dietary	An endpoint of concern attributable to a single dose (exposure) was not identified from the available studies. An acute RfD was not established		
Chronic dietary (all populations)	NOAEL= 74.8 mg/kg/day UF = 100X Chronic RfD = 0.748 mg/kg/day	Special FQPA SF = 1X cPAD = chronic RfD ÷ Special FQPA SF = 0.748 mg/kg/day	Two-generation reproduction study in rats LOAEL = 297.1 mg/kg/day based on microscopic lesions of the stomach in parental male rats
Cancer (oral, dermal, inhalation)	Not likely to be a carcinogen for humans based on the lack of carcinogenicity in a rat carcinogenicity study, an mouse carcinogenicity study and a battery of mutagenic studies.		

568　ブロモキシニル
USA
(P-US-568) EPA Prevention, Pesticides And Toxic Substances Agency (7508W), Reregistration Eligibility Decision (RED) Bromoxynil, EPA 738-R-98-013 (1998)

ヒト健康に対する評価

1. 毒性評価

a. 急性毒性

ブロモキシニルフェノール及びブロモキシニルオクタン酸の急性毒性試験結果及び毒性カテゴリーを以下の表に示す。

Table 1: Technical Registrations for Bromoxynil

Formulation	EPA Reg. No.	Registrant	Comments
Bromoxynil (035301)			
94% T	264-229	Rhone-Poulenc AG Company	TGAI produced by Rhone-Poulenc in the United States.
95% T	264-473		
94% T	33688-8	CFPI Agro	Repackaged from a registered product.
Bromoxynil octanoate (035302)			
95% T	264-442	Rhone-Poulenc AG Company	Produced by the UK manufacturing process.
87.3% T	264-395		
87.3% FI	33688-9	CFPI Agro	Repackaged from a registered product.

Table 2a. Acute Toxicity Results for Bromoxynil Phenol

Study	Result	Category
Acute Oral LD_{50} (rat)[1,a]	81 mg/kg (M) 93 mg/kg (F)	II
Acute Dermal LD_{50} (rabbit)[2,a]	>2000 mg/kg (M and F)[b]	III
Acute Inhalation LC_{50} (rat)[3,a]	0.269 mg/L (M) 0.150 mg/L (F)	II
Eye Irritation (rabbit)[4,a]	corneal opacity, iritis, conjunctival irritation	II
Dermal Irritation (rabbit)[5,a]	no irritation	IV
Skin Sensitization (guinea pig)[6,a]	negative	N/A

[1-6] MRIDs 00124758, 00124758, 43014701, 00124758, 00124758 and 42718701, respectively; [a] Test material was technical grade bromoxynil phenol; [b] Abraded skin; N/A = not applicable

Table 2b. Acute Toxicity Results for Bromoxynil Octanoate

Study	Result	Category
Acute Oral LD_{50} (rat)[1,a]	400 mg/kg (M) 238 mg/kg (F)	II
Acute Dermal LD_{50} (rabbit)[2,a]	> 2000 mg/kg (M)[b] 1310 mg/kg (F)[c]	II
Acute Inhalation LC_{50} (rat)[3,a]	0.81 mg/L (M) 0.72 mg/L (F)	III
Eye Irritation (rabbit)[4,a]	corneal opacity, conjunctival irritation	III
Dermal Irritation (rabbit)[5,a]	slight erythema	IV
Skin Sensitization (guinea pig)[6,a]	positive (modified draize test)	N/A

[1-6] MRIDs 00124112, 00124112, 42167101, 00124112, 00124112 and 41879801, respectively; [a] Test material was technical grade bromoxynil octanoate; [b] Abraded skin; [c] Intact skin; N/A = not applicable

b. 亜慢性毒性

表 3 に、利用可能な亜慢性毒性情報を要約する。

Table 3: Subchronic Toxicity Studies

MRID# (Species)	Doses Tested (mg/kg/day)	Systemic Toxicity (mg/kg/day)
Bromoxynil Phenol - Oral		
41469101 (Rat)	0, 28, 58, 168 (♂) 0, 35, 76, 250 (♀)	NOEL (♂) = 28 (♀) < 35 (not established) LOEL (♂) = 58 based on ↑ ALT, ↑ AST, ↑ Alkaline Phosphatase (♀) = 35 based on ↓ body weight gain
42553401 (Mouse)	0, 1.3, 3.9, 13, 39, 130, 390 (♂, ♀)	NOEL (♂) = 3.9 (♀) = 13 LOEL (♂) = 13 based on ↑ liver weights, hepatocellular hypertrophy (♀) = 39 based on ↑ liver weights, hepatocellular hypertrophy, degeneration and vacuolation
43166701 (Dog)	0, 1, 5, 8, 12, 16, 20, 30, 40, 50 (♂, ♀)	NOEL (♂) < 1 (not established) (♀) = 1 LOEL (♂) = 1 based on ↓ body weight gain (♀) = 5 based on ↓ body weight gain, panting, liquid feces
Bromoxynil Phenol - Dermal		
42272301 (Rabbit)	0, 30, 300, 1000 (♂, ♀)	NOEL (♂, ♀) = 1000 LOEL (♂, ♀) > 1000 (not established)
Bromoxynil Octanoate - Oral		
42411901 (Rat)	0, 11, 45, 91 (♂) 0, 13, 55, 111 (♀)	NOEL (♂) = 45 (♀) = 13 LOEL (♂) = 91 based on ↓ body weight gain, ↓ serum total protein, ↓ globulins, ↑ degeneration/necrosis of cardiac myofibers (♀) = 55 based on ↓ body weight gain, ↑ liver weights
42869701, 43700201 (Dog)	0, 0.43, 1.43, 7.14 (♂, ♀)	NOEL (♂, ♀) = 0.43 LOEL (♂, ♀) = 1.43 based on ↓ body weight gain
00061179 (Dog)	0, 1, 5, 25 (♂, ♀)	NOEL (♂, ♀) < 5 LOEL (♂, ♀) = 5 based on occasional panting
Bromoxynil Octanoate - Dermal		
42346201 (Rabbit)	0, 30, 300, 1000 (♂, ♀)	NOEL (♂, ♀) = 1000 LOEL (♂, ♀) > 1000 (not established)

c. 慢性毒性と発癌性

表 4 に、利用可能な慢性毒性情報を要約する。

Table 4: Chronic Toxicity Studies

MRID# (Species)	Doses Tested (mg/kg/day)	Systemic Toxicity (mg/kg/day)
Bromoxynil Phenol - Oral		
00096521 (Rat)	0, 0.5, 1.5, 5 (♂, ♀)	NOEL (♂, ♀) = 5 LOEL (♂, ♀) > 5 (not established)
40612501, 41374801 (Rat)	0, 2.6, 8.2, 28 (♂) 0, 3.3, 11.0, 41 (♀)	NOEL (♂) = 2.6 (♀) = 3.3 LOEL (♂) = 8.2 based on ↑ incidence of spongiosis hepatis in the liver (♀) = 11.0 based on ↓ body weight gain
40780301*, 41304701* (Dog)	0, 0.1, 0.3, 1.5, 7.5 (♂, ♀)	Threshold NOEL/LOEL (♂) = 1.5 based on significant↓ body weight gain
Bromoxynil Octanoate - Oral		
Bromoxynil octanoate chronic toxicity studies are satisfied by an acceptable "bridging" study(s) using bromoxynil phenol as the test material.		

* NOEL/LOEL used to determine the RfD or 0.015.

表 5 に、利用可能な発癌性毒性情報を要約する。

Table 5: Carcinogenicity Studies

MRID# (Species)	Doses Tested (mg/kg/day)	Non-neoplastic lesions	Neoplastic Lesions
Bromoxynil Phenol - Oral			
00096521 (Rat)	0, 0.5, 1.5, 5 (♂, ♀)	An increased incidence in non-neoplastic lesions was not observed in male and female rats	An increased incidence in neoplastic lesions was not observed in male and female rats.
40612501, 41374801 (Rat)	0, 2.6, 8.2, 28 (♂) 0, 3.3, 11.0, 41 (♀)	(♂) ↑ incidence in histopathological changes in the liver; spongiosis hepatis and foci of eosinophilic cellular alteration.	An increased incidence in neoplastic lesions was not observed in male and female rats.
00068077* (Mouse)	0, 1.3, 3.9, 13 (♂, ♀)	(♂) ↑ incidence in hyperplastic nodules in the liver.	(♂) ↑ incidence in hepatocellular combined adenomas/carcinomas (♀) Doses too low to assess carcinogenic potential.
43245501*, 43311701* (Mouse)	0, 3.1, 12, 46 (♂) 0, 3.7, 14, 53 (♀)	(♂, ♀) ↑ liver weights, diffusely dark livers, ↑ incidence in hepatocellular centrilobular lesions; hypertrophy, degeneration/necrosis and pigmentation in hepatocytes and Kupffer cells.	(♂) ↑ incidence in hepatocellular adenomas, carcinomas and combined adenomas/carcinomas (♀) ↑ incidence of hepatocellular carcinomas and combined adenomas/carcinomas.
Bromoxynil Octanoate - Oral			
Bromoxynil octanoate carcinogenicity studies are satisfied by an acceptable "bridging" study(s) using bromoxynil phenol as the test material.			

*The weight-of-evidence carcinogenicity classification and risk quantification was based primarily on these studies.

d. 発生毒性

表６に、利用可能な発生毒性情報を要約する。

Table 6: Developmental Toxicity Studies

MRID (Species)	Doses Tested (mg/kg/day)	Maternal Toxicity (mg/kg/day)	Developmental Toxicity (mg/kg/day)
Bromoxynil Phenol - Oral			
40466802 (Rat)	0, 4, 12.5, 40 (♀)	NOEL = 12.5 LOEL = 40 based on ↓ body weight gain, ↓ food consumption	NOEL = 4 LOEL = 12.5 based on↑ incidence of supernumerary ribs, ↑ post implantation loss
00116558* (Rat)	0, 5, 15, 35 (♀)	NOEL = 5 LOEL = 15 based on ↓ body weight gain	NOEL < 5 (not established) LOEL = 5 based on ↑ incidence of supernumerary ribs
Rogers et al. 1991 (Rat)	0, 1.7, 5, 15 (♀)	NOEL = 5 LOEL = 15 based on ↓ body weight gain, ↑ liver weights	NOEL = 5 LOEL = 15 based on ↑ incidence of supernumerary ribs
00138149 (Rabbit)	0, 15, 30, 60 (♀)	NOEL = 15 LOEL = 30 based on ↓ body weight gain, ↓ food consumption	NOEL < 15 (not established) LOEL = 15 based on ↑ incidence of supernumerary ribs
00142779 (Rabbit)	0, 30, 45, 60 (♀)	NOEL = 45 LOEL = 60 based on ↑ mortality, anorexia, blood discharge	NOEL < 30 (not established) LOEL = 30 based on ↓ fetal weights
Rogers et al. 1991 (Mouse)	0, 11, 32, 96 (♀)	NOEL = 11 LOEL = 32 based on ↑ mortality, ↑ liver weights	NOEL = 32 LOEL = 96 based on ↑ incidence of supernumerary ribs, ↓ fetal weights, ↑ unossified caudal vertebrae
Bromoxynil Phenol - Dermal			
40935101, 41307801 (Rabbit)	0, 10, 50, 150 (♀)	NOEL = 50 LOEL = 150 based on ↓ body weight gain	NOEL = 10 LOEL = 50 based on ↑ in agenesis of intermediate lobe of the lung, ↑ holes in parietal bone
40881201, 40883601 (Rat)	0, 5, 10, 50, 100 (♀)	NOEL = 50 LOEL = 100 based on ↓ body weight gain, ↓ food consumption	NOEL = 10 LOEL = 50 based on ↑ incidence of supernumerary ribs
Bromoxynil Octanoate - Oral			
Rogers et al. 1991 (Rat)	0, 2.4, 7.3, 21.8 (♀)	NOEL = 7.3 LOEL = 21.8 based on ↓ body weight gain, ↑ liver weights	NOEL = 7.3 LOEL = 21.8 based on ↑ incidence of supernumerary ribs, ↓ fetal weights
Bromoxynil Octanoate - Dermal			
41163301 (Rat)	0, 2, 5, 10, 15, 20, 75 (♀)	NOEL = 15 LOEL = 20 based on ↓ body weight gain, ↓ food consumption	NOEL = 10 LOEL = 15 based on ↑ incidence of supernumerary ribs
41471901, 42183901 (Rabbit)	0, 5, 10, 15, 20, 40, 80 (♀)	NOEL = 80 LOEL > 80 (not established)	NOEL = 80 LOEL > 80 (not established)

*NOEL used in the acute dietary risk assessment for the subpopulation of females 13+.

e. 生殖毒性

表 7 に、利用可能な生殖毒性情報を要約する。

Table 7: Reproductive Studies

MRID# (Species)	Doses Tested (mg/kg/day)	Systemic Toxicity (mg/kg/day)	Reproductive Toxicity (mg/kg/day)	Developmental Toxicity (mg/kg/day)
Bromoxynil Phenol - Oral				
41149301 (Rat)	0, 0.8, 4, 21 (♂,♀)	NOEL (♀)= 4 LOEL = 21 based on ↓ body weight gain in F_0 and F_1 (♀) rats, ↑ liver weights (♂,♀)	NOEL (♂,♀) = 21 LOEL (♂,♀) > 21 (highest dose tested)	NOEL = 4 LOEL = 21 based on ↓ body weight gain during lactation, delayed eye opening
00064815 (Rat)	0, 1.5, 5, 15 (♂,♀)	NOEL (♂,♀) = 1.5 LOEL = 5 based on ↓ body weight gain in F_1 and F_2 (♂,♀) rats	NOEL (♂,♀) = 15 LOEL (♂,♀) > 15 (highest dose tested)	NOEL = 5 LOEL = 15 based on ↓ body weight gain in F_2 generation
Bromoxynil Octanoate - Dermal				
41667401 (Rat)	0, 25, 50, 100 (♂,♀)	NOEL (♂) = 25 LOEL (♂) = 50 based on ↓ body weight gain	NOEL (♂) = 50 LOEL (♂) = 100 based on ↓ prostate weight gland	NOEL = 100 LOEL > 100 (not established)

f. 変異原生

表 8 は、利用可能な変異原生毒性情報を要約したものである。

Table 8: Mutagenicity Studies

Study	Genotoxic Effect	MRID#
Bromoxynil Phenol		
Other Mutagenic Mechanisms/ *In vitro* unscheduled DNA synthesis	Negative	00115646
Other Mutagenic Mechanisms/ Cell Transformation	Negative	00115647
Other Mutagenic Mechanisms/ *In vitro* Sister Chromatid Exchange (CHO)	Negative (non-activated and activated)	00115648
Gene Mutation/ *In vitro* assay in mammalian cells (mouse lymphoma)	Negative (non-activated) Positive (activated)	00115649
Other Mutagenic Mechanisms/ Bacterial DNA Damage/Repair (E. Coli)	Positive (non-activated and activated)	00115650
Cytogenetics/ *In vitro* assay in mammalian cells (CHO)	Negative (non-activated) Positive (activated)	00115651
Cytogenetics/ *In vivo* mouse micronucleus assay	Negative	00124803
Gene Mutation/ *In vitro* assay in mammalian cells (CHO/HGPRT)	Negative (non-activated and activated)	41995702
Gene Mutation in *Salmonella typhimurium*	Negative (non-activated and activated)	41995701
Cytogenetics/ *In vivo* mouse micronucleus assay	Negative	42092301
Bromoxynil Octanoate		
Gene Mutation in *Salmonella typhimurium*	Negative (non-activated and activated)	43022701
Cytogenetics/ *In vivo* mouse micronucleus assay	Negative	41930802
Other Mutagenic Mechanisms/ *In vitro* unscheduled DNA synthesis	Negative	42078901

2. 用量－反応性の評価

参照用量

被験物質としてブロモキシニルフェノールを用いてイヌ 12 ヵ月慢性経口毒性試験で測定した 1.5mg/kg/日の閾値 NOEL/LOEL に基づき、当局は、ブロモキシニルの RfD は 0.015mg/kg/日であると決定した（MRID 40780301、41304701）。12 ヵ月間イヌ試験では、1.5mg/kg/日の閾値 NOEL/LOEL で認められた作用は、雄における軽度の体重増加量減少であった。次の高用量（7.5mg/kg/日）では、以下の作用が雌雄ともに認められた。：体重増加量減少、流涎、あえぎ、液状便及び歯ぐきの蒼白化の増加、赤血球減少、ヘモグロビン減少及び赤血球容積減少、尿素窒素増加、及び肝臓重量増加。

異種間外挿法（10X）と動物種内変動（10X）に基づき 100 の不確実係数が適用された。エンドポイントが長期の（慢性）試験（すなわち、重要なエンドポイントは、発生エンドポイントでない）で、成獣（イヌ）の片方の性（雄）で認められた全身毒性（体重増加量の減少）に基づくため、10X 安全係数は FQPA によって乳児と小児を保護するために、RfD を設定する場合に必要に応じて減じた。

発癌性の分類及びリスクの定量

当局は、ブロモキシニルフェノールをグループ C（ヒトに対して発癌性物質である可能性が高い）と分類している。低用量外挿モデル（Q1*）をヒトに対するリスクの定量化に実験動物腫瘍データが適用された。ヒトに対する発癌性リスクを推定するために、推定単位危険性又は Q1*は 1.03x 10-1（mg/kg/day）-1 である。証拠の重み付けは、主として 2 つのマウス発癌性試験に基づいた。

急性摂食（13 歳以上の女性について）

リスク評価に使用される NOEL は、Sprague-Dawley 系妊娠ラットの群にブロモキシニルフェノールの一日用量を妊娠 6～15 日目に強制経口投与した発生毒性試験（MRID 40466802）から得られた 4mg/kg/日の発生毒性に対する NOEL である。5mg/kg/日の発生に対する LOEL は、別の試験（MRID 00116558）の同一の系統のラット（Sprague-Dawley 系）で認められた過剰肋骨の発生率の用量に関連した増加に基づく。本試験の LOEL（5mg/kg/

日）は前の試験（MRID 40466802）で設定されたLOEL（12.5mg/kg/日）より低かったため別の試験（MRID 00116558）から得られたLOELを用いた。

当該のエンドポイントが子宮内投与後に生じる発生異常（過剰肋骨）であり、従って、当該の集団（13歳以上の女性）に関連するため、乳児及び小児を保護するために10xの安全係数がこの集団（13歳以上の女性）に維持された。従って、1000のMOEは、13歳以上の女性には急性の摂餌危険性リスク評価には必要である。この1000のMOEには、異種間外挿法では10x、動物種内変動では10x及びFQPA安全係数では10xが含まれる。

急性の摂餌（13歳以上の女性以外の全集団）

当局は、ブロモキシニルフェノールを雌雄ビーグル犬にカプセルを用いて経口投与した13週間用量設定試験（MRID 43166701）から、13歳以上の女性を除く全集団に対する急性の摂餌のリスク評価のために使用されるエンドポイントとして8mg/kg/日のNOELを設定した。1日目の高用量で高体温を示す被験物質の作用に対する代償的反応を示唆するあえぎの発生率の増加に基づき、12mg/kg/日をLOELに設定した。

急性の摂餌リスク評価のエンドポイントはイヌ成獣において全身毒性（あえぎの発生率の増加）に基づくため、乳児及び小児を保護するための10x安全係数は全集団（13歳以上の女性を除く）に対して減じた。従って、100のMOEは、異種間外挿法の10x及び動物種内変動の10xが含まれる。

577-3　ヘキサジノン
USA
(P-US-577(3)) **EPA** **Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, REVISED: HED Chapter for the Hexazinone Tolerance Reassessment Eligibility Decision PC Code 107201. Case 0266. DP Barcode D275621 (2002)**

1. 危険性のプロフィール

表 1 にヘキサジノンの急性毒性を示す。

Table 1: Acute Toxicity of Hexazinone

Guideline No./Study Type	MRID No.	Results	Toxicity Category
870.1100 Acute oral toxicity	41235004	LD_{50} = 1200 mg/kg	III
870.1200 Acute dermal toxicity	00104974	LD_{50} > 5278 mg/kg	IV
870.1300 Acute inhalation toxicity	41756701 (1990)	LC50 > 3.94 mg/L(4 hour)	III
870.2400 Acute eye irritation	00106003	Irreversible corneal opacity	I
870.2500 Acute dermal irritation	00106004	Mild	IV
870.2600 Skin sensitization	41235005	Not a dermal sensitizer in the Buehler test in Guinea pigs	NA

表２にヘキサジノンの毒性プロフィールを示す。

Table 2: Toxicity Profile

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.3100 90-Day oral toxicity rats	0010977 (1973) Dose: 0, 200, 1000 or 5000 ppm (equivalent to 0, 16.0/16.4, 81.0/87.3, 440/451 mg/kg/day, male/female) Acceptable	NOAEL = 1000 ppm (81.0/87.3 mg/kg/day male/female) LOAEL = 5000 ppm (440/451 mg/kg/day male/female) based on decreased body weight and food efficiency.
870.3150 90-Day oral toxicity in non-rodents	00114484 (1973) Doses of 0, 200, 1000, or 5000 ppm (equivalent to 0/0, 5.1/7.0, 25.9/31.6, 122.5/137.3 mg/kg/day, males/females) Acceptable	NOAEL = 1000 ppm (equivalent to 25.9/31.6 mg/kg/day for males/females). LOAEL = 5000 ppm (equivalent to 122.5/137.3 mg/kg/day in males/females) based on decreased body weight gains, increased relative liver weights, and increased alkaline phosphatase levels in both sexes and transiently decreased food consumption in the females.
870.3200 21/28-Day dermal toxicity in rabbits	41309005 (1989) Doses: 0, 50, 400, or 1000 mg/kg/day Acceptable	NOAEL = 1000 mg/kg/day. LOAEL = was not identified for systemic and dermal toxicity.
870.3250 90-Day dermal toxicity	Not required	-
870.3465 90-Day inhalation toxicity	The 90-day inhalation study is not required, however a 28-Day inhalation study is required	-

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.3700a Prenatal developmental in rats	40397501 (1980) Doses: 0, 40, 100, 400, or 900 mg/kg Acceptable	**Maternal** NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 400 mg/kg/day based on decreased food consumption during dosing and nominal decreases in body weight gain from day 7 to day 17 and at all measured intervals between and at 900 mg/kg/day mortality and decreased body weight gains and food consumption. **Developmental** NOAEL = 400 mg/kg/day LOAEL = 900 mg/kg/day and at 900 mg/kg/day an increased incidence of kidneys with no papilla (malformation), and an increased incidence of misaligned sternebrae (variation).
870.3700a Prenatal developmental in rats	00114486 (1974) Doses: 0, 18.9, 94.5, and 482.0 mg/kg/day Unacceptable/Upgradable	**Maternal**: NOAEL is 1000 ppm (equivalent to 94.5 mg/kg/day). LOAEL = 5000 ppm (equivalent to 482.0 mg/kg/day) based on decreased body weights, body weight gains, and food efficiency. **Developmental:** NOAEL = 5000 ppm (equivalent to 482.0 mg/kg/day). LOAEL was not observed.
870.3700b Prenatal developmental in rabbits	45677801 (2002) Doses: 0, 50, 125, 175 mg/kg/day Acceptable	**Maternal**: NOAEL=50 mg/kg/day. LOAEL=125 mg/kg/day based on body weight gain decrement, decreased food consumption, abortions, death and clinical signs including abnormal gait at 175 mg/kg/day. **Developmental**: NOAEL = 50 mg/kg/day. LOAEL=125 mg/kg/day based on mean male and female fetal weight decrement and female fetal weight decrement.

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.3700b Prenatal developmental in rabbits	00028863 (1980) Doses: 0, 20, 50, or 125 mg/kg/day Unacceptable/Upgradable	**Maternal** NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 125 mg/kg/day based on transient decreases in food consumption and body weight gains. **Developmental** NOAEL = 50 mg/kg/day LOAEL = 125 mg/kg/day based on possible skeletal abnormalities and total abnormalies.
870.3800 Reproduction and fertility effects in rats	42066501 (1991) Acceptable 0, 200, 2000 or 5000 ppm M: 0, 11.8, 117 or 294 mg/kg/day F: 0, 14.3, 143 or 383 mg/kg/day	**Parental/Systemic** NOAEL = 14.3 mg/kg/day LOAEL = 143 mg/kg/day based on male body weight decrement. **Reproductive** NOAEL = 383 mg/kg/day LOAEL = None based on no effects on or organs of reproduction. **Offspring** NOAEL = 14.3 mg/kg/day LOAEL = 143 mg/kg/day based on reduced female pup weight at birth and during lactation.
870.4100a Chronic toxicity in rats	See 870.4300	
870.4100b Chronic toxicity dogs	42162301 (1991) Doses: 0, 200, 1500, or 6000 ppm (equivalent to 5.00/4.97, 41.24/37.6 and 161/167 mg/kg/day, male/female. Acceptable	NOAEL = 200 ppm (5.0/4.97 mg/kg/day, male/female) LOAEL = 1500 ppm (41.24 and 37.6 mg/kg/day, respectively) based on thinness in one male and hepatotoxicity as evidenced by changes in clinical chemistry parameters and microscopic lesions.
870.4200 Carcinogenicity rats	See below 870.4300	**No evidence of carcinogenicity**

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
870.4200 Carcinogenicity mice	00079203 (1981), 41359301 (1984), 42509301 (1992) and 43202901 (1994) Doses: 0, 0, 200, 2500 or 10,000 ppm (equivalent to 28/34, 366/450 and 1635/1915 mg/kg/day, male/female) Acceptable	NOAEL = 200 ppm (28/450 mg/kg/day, male/female, respectively) LOAEL = 2500 ppm for males (equivalent to 366 mg/kg/day) based on gross liver nodules/masses, hyperplastic nodules in the liver and centrilobular hepatocyte hypertrophy and 10,000 ppm for females (equivalent to 1915 mg/kg/day [limit dose]) based on decreased body weights, increased relative liver/gall bladder weights, hyperplastic nodules and centrilobular hepatocyte hypertrophy. Insufficient evidence for carcinogenicity in mice.
870.4300 Combined chronic/ carcinogenicity/rats	00108638 (1977) Doses: 0, 200, 1000, or 2500 ppm (equivalent to 0, 10.2/12.5, 53.4/67.5, or 138/179 mg/kg/day, male/female) Acceptable	NOAEL = 200 ppm for males and females (10.2/12.5 mg/kg/day, male/female). LOAEL = 1000 ppm for males and females (equivalent to 53.3/67.5 mg/kg/day, male/female) based on decreased body weight and food efficiency in males and females. In males at 2500 ppm the body weight decrement and food efficiency decrement occurred only for the first 6 months of the study. The carcinogenic potential of hexazinone is considered negative in rats.
Gene mutation 870.5100; Reverse mutation in Salmonella strains	40826201 (1977) 200, 400, 600, 800 and 1000 µg/plate -S9 and 400, 800, 1200, 1600 and 2000 µg/mL + S9-mix. Unacceptable	No mutagenic potential was seen, but doses insufficient to cause cell toxicity.

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
Gene mutation 870.5300; hamster CHO cells/HPRT assay	00076956 (1980) Trial 1 were 2.0, 11.1, 13.1, 13.9 and 14.3 mM -S9 and 2.0, 7.9, 8.9, 9.3 and 9.9 mM +S9. Trial 2 were 2.0, 5.9, 11.1, 13.1 and 13.9 mM -S9 and 2.0, 7.9, 8.9, 9.3 and 9.9 mM + S9. Acceptable	No evidence of mutagenic potential at cytotoxic doses.
Cytogenics 870.5375: Chromosomal aberrations in hamster CHO cells	00130709 (1982) In Trial 1, 1.58, 3.94, 15.85 and 19.82 mM -S9 and 0.32, 3.17, 7.93 and 15.85 mM + S9. In Trial 2, 1.58, 3.94, 7.93 and 15.85 - S9 0.32, 3.17, 7.93 and 15.85 mM + S9 Acceptable	Positive for structural chromosomal aberrations with and without S9.
Other Effects 870.5385, *In vivo* Rat bone marrow cytogenics assay	00131355 (1982) Rat doses: 1000, 2000 or 3000 mg/kg Unacceptable	No evidence of mutagenic potential, but insufficient animals and cells were tested.
Other Effects 870.5395 Mouse bone marrow micronucleus test	45124401 (2000) Mouse doses: 1000, 2000 and 3000 mg/kg Acceptable	No evidence of clastogenic or aneugenic effect in bone marrow at toxic doses.

Guideline No./ Study Type	MRID No. (year)/ Classification /Doses	Results
Other Effects 870.5550, UDS in rat hepatocytes	00130708 (1983) Trial 1: 1 x 10^{-5}, 1 x 10^{-4}, 1 x 10^{-3}, 1 x 10^{-2}, 0.1, 1.0, 10.0 and 30.0 mM and Trial 2: 1 x 10^{-5}, 1 x 10^{-4}, 1 x 10^{-3}, 1 x 10^{-2}, 0.1, 1.0, 5.0, 10.0 and 30.0 mM. Acceptable	No evidence of mutagenic potential at precipitating dose levels.
870.6200a Acute neurotoxicity screening battery	Not required	-
870.6200b Subchronic neurotoxicity screening battery	Not required.	-
870.6300 Developmental neurotoxicity	Not required.	-
870.7485 Metabolism and pharmacokinetics	00140162 & 00109237 (1980 &1982) Acceptable	No parent was seen in urine or feces, which was rapidly absorbed and excreted. Two identified metabolites resulted from hydroxylation of the cyclohexyl ring and differed only by the metabolic conversion of the 6-dimethyl amine to a secondary methyl amine. No sex-, or dose-related differences in the formation and excretion of these metabolites were found.
870.7600 Dermal penetration	Not required	-
Special studies	None submitted	-

ヘキサジノンの毒性データベースは、危険性を特徴づけるために完全とみなされる。ヘキサジノンの毒性プロフィールは、生じうる生殖、発生及び神経学的作用について特徴づけることができる。ヘキサジノンの主要毒性は、体重減少及び肝臓毒性である。本化合物の試験において、生殖・発生に対する感受性があるという所見はない。ヘキサジノンは、グループ D の発癌性物質と考えられ、発癌性があるとは分類できない。ラットを用いた十分な代謝試験が実施されている。しかし、使用パターンに基づき可能性のある吸入暴露に対する懸念があるため、当局はヘキサジノンの 28 日間吸入試験を要求している。

(D.Anderson、Toxicology Disciplinary Chapter、2002 年 5 月 30 日。)

ヘキサジノンは、経口経路（カテゴリーⅢ）、経皮経路（カテゴリーⅣ）及び吸入経路（カテゴリーⅢ）では、急性の低毒性を示す。しかし、一次眼刺激性は重度であり、非洗浄の眼では、角膜混濁及び中等度の刺激性を生じる（カテゴリーⅠ）。本剤は、軽度の皮膚刺激（カテゴリーⅣ）を生じるが、モルモットでは皮膚感作物質でない。ウサギを用いた21日間皮膚試験では、制限用量で全身毒性は示さず、軽度の皮膚刺激性を示した。

ヘキサジノンの急性及び慢性試験では、体重減少、摂餌量減少及び腎臓・肝臓に対する作用が認められた。イヌ及びマウス用いた慢性試験では、肝臓毒性が認められた。ラットを用いた慢性試験及び生殖試験では、体重減少が認められた。イヌを用いた慢性試験では、肝臓に関連した臨床化学的検査値及び病理組織学的変化とともに、重度の体重減少が認められた。

ラットを用いた生殖試験では、新生児の体重減少は、母動物の体重減少が見られた同用量で認められた。その他のすべての生殖に及ぼす影響は本試験では認められなかった。ラットを用いた出生前発生毒性試験では、胎児重量の減少及び腎形成異常を示したが、感受性は増加しなかった。ウサギを用いた出生前発生毒性試験では、母動物の毒性を示した同用量で発生に及ぼす影響が認められたが、本治験で感受性は同定しなかった。

ラット及びマウスを用いた慢性発癌性試験では、ともに体重減少が認められた。マウスを用いた発癌性試験では、肝癌が増加する傾向が見られたが、ペアワイズの有意な増加は認められなかった。ラットを用いた試験では、発癌性は見られなかった。ラットでの発癌性がない所見とマウスでの発癌性の不十分な所見のため、RfD/ピアレビュー審査委員会はヘキサジノンをグループD化合物と分類し、ヒトに対して発癌性あるとは分類しなかった。

ラットを用いた代謝試験から、ヘキサジノンは、高用量及び低用量の雌雄ともに代謝に差がなく、急速に吸収され、排泄されることが示唆された。ヘキサジノンの親化合物は、ほとんど尿中及び糞便中に回収されなかった。代謝物A（66%）
[3-(4-hydroxycyclohexyl)-6-(dimemylamino)-l-methyl-l ,3 ,5-triazine 2 ,4(l H,3H)-dione]及び代

謝物 C（28%）[3-（4-hydroxycyclohexyl）-6-(methylamino)-l-methyl-l ,3 ,5-triazine 2 ,4(l H3 H)-dione]が糞便中及び尿中に回収された。更に、より少量の代謝物 B（9%）[(3-(cyclohexyl)-6-(methylamino)-l-methyl-l ,3 ,5-triazrne-2 ,4(l H,3H）-dione]及び少量の抱合体（<5%）が尿中に回収された。これらの代謝物は環境試験並びに植物及び動物の必需品中にも存在する。リスク評価には、代謝物及び／又は分解物の毒性は、構造上類似しているためにヘキサジノン親化合物と同一であると推定された。しかし、ヘキサジノンは毒性学的にその他のトリアジン殺虫薬に関連するものはないと考えられる。

使用パターンに基づき吸入暴露される可能性がある懸念があるため、Hazard Identification and Review Committee（HLARC）はヘキサジノンの 28 日間吸入毒性試験を要請した。

2. FOPA に関する考慮

ヘキサジノンの毒性データベースは、ラット及びウサギを用いた受け入れられる生殖・発生毒性試験が含まれる。これらの試験では胎児及び出生児において感受性の量的・質的所見は増加しなかった。HIARC は、神経毒性の所見がデータベースの中にないため、ヘキサジノンを用いた発生学的神経毒性試験が必要でないと結論した。

FQPA SFC は、OPP はデフォルトの 10X 追加安全係数を減じ、ヘキサジノン使用に関連した暴露及びリスク評価に対して追加の異なる 1X の安全係数を代わりに使用するよう推奨している。すなわち、追加の従来の安全係数はヘキサジノンの毒性データベースの完全性に関して必要とされず、特別な FQPA 安全係数も乳児及び小児の安全性を保護するために必要でない。

3. 用量－反応評価

急性の参照用量（RfD）（13 歳～50 歳の女性）

13 歳～50 歳の女性に対する急性の摂食暴露のリスク評価のために用量－作用相関を定義するのに選択された本試験は、ラットを用いた発生毒性試験である (MRID 40397501)。本試験では、雌ラットにヘキサジノンを 0、40、100、400 及び 900mg/kg の用量で妊娠 7～16 日目に経口投与した。母動物を用いて試験した用量では、臨床所見、肉眼的病理所見、

妊娠率、生存胎児数、吸収率、出生前/出生後の着床欠損数、黄体数及び着床数等に投与に関連した変化は認められなかった。試験高用量では、投与に関連した死亡1例、脱毛症、胃の拡張、体重増加量減少及び摂餌量減少が認められた。投与期間中の摂餌量減少、7～17日目及び投与間隔での全測定時点の体重増加量の目標値からの低下に基づき、母動物に対するLOAELは400mg/kg/日である。母動物に対するNOAELは100mg/kg/日である。

試験高用量での胎児では、雌雄胎児重量は減少し、不整列の胸骨分節の発生率が増加した。さらに、乳頭のない腎臓の発生率の増加が認められた。発生率は統計学的に有意でなかったが、用量に関連した傾向は見られた。雌雄胎児重量の減少及び乳頭のない腎臓(形成異常)並び不整列の胸骨分節(変異)の発生率の増加に基づき、発生毒性に対するLOAELは900mg/kg/日である。形成異常は、単回投与後に生じると推定され、従って急性のリスク評価に適切である。13歳～50歳の女性の急性参照用量(aRfD)を設定するために選択された用量は、400mg/kg/日の発生に対するNOAELである。急性の摂取暴露に対する毒性エンドポイントは子宮内投与と関連し、暴露時にこのグループのみが妊娠のリスクにさらされているためリスク評価は妊娠可能年齢(13歳～50歳の女性)の女性に実施される。10Xの伝統的な不確実係数(UFs)(10X；動物種内変動、10X；異種間外挿法)はこのRfDに適用する。リスクデータベース中に規定された感受性がないため、RfD (IX)に適用された追加の既存の又は「特別な」不確実係数はない。

急性RfD(13歳～50歳の女性)=400mg/kg/日/100(UF)= 4.0mg/kg/日

2. 慢性参照用量(RfD)

リスク評価のために用量－作用相関を定義するために選択された試験は、イヌを用いた1年間慢性試験(MKDD 42162301)である。ヘキサジノンは、ビーグル犬に混餌投与した。投与群に対して時間-加重平均用量は、雄では5.00、41.24及び161.48mg/kg/、雌では4.97、37.57及び166.99mg/kg/日であった。全動物は、予定剖検時に生存し得た。投与に関連した毒性症状は、るいそう、体重減少及び摂餌量減少であった。臨床化学的検査では、本試験を通して一方又は両方の性で中等度の大赤血球性貧血、赤血球数減少、ヘモグロビン値減少、ヘマトクリット減少、並びにMCV及びMCHの増加が認められた。高用量動物について、雄の精巣絶対重量の低下、雌の腎臓、心臓及び脳重量の低下(-1 2%)、並びに雌雄の肝臓相対重量の増加は、対照群と比較してこれらの動物の最終体重が低かったこ

とによると考えられた。肝臓に対する影響が高用量群動物群で認められた。この用量ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が対照群の 140～203%（$p \leq 0.05$）であり、アラニンーアミノトランスフェラーゼ値は対照群の 206～276%（$p \leq 0.05$）であった。アルカリホスファターゼ値も中用量群では 26 週目から雄（対照群の 259～409%）及び雌（対照群の 163～194%s）において、及び高用量では 13 週目から雄（対照群の 346～1363%）及び雌（対照群の 307～559%）において増加した（$p < 0.05$）。高用量群動物の肝臓の病理組織学的所見は、雄 4 例及び雌 5 例に同心細胞膜体が、雌雄各 3 例に小葉中心付近の単一細胞壊死、雌雄各 3 例に肝細胞性色素が、雄 3 例及び雌 4 例に空胞化が認められた。加えて、空胞化は中用量雄 1 例に、色素及び細胞膜体は中用量雌 1 例にそれぞれ認められた。これらの病変は、対照群及び低用量群動物には認められなかった。

慢性摂食エンドポイントに選択された本試験は、長期の暴露を評価するために適切な期間である。RfD/ピアレビュー委員会は 1994 年に、その年の RED.の慢性 RfD の基礎となる同一の用量とエンドポイントを選択した。慢性食事エンドポイントを制定するために選択された用量は、5.0mg/kg/日の NOAEL である。雄 1 例（次の高用量では雌雄 10 例中 4 例）における臨床化学的検査値の上昇（血清アルカリホスファターゼ、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、その他の臨床化学検査値の変動、肝臓の病理組織学的所見、体重減少及びるいそうの臨床症状に基づき、LOAEL は 38mg/kg/日である。100 の不確実係数（10X；動物種内変動、10X；異種間外挿法）は、エンドポイントに適用される。

慢性 RfD=5.0mg/kg/日(NOAEL)/100(UF)= 0.05mg/kg/日

584　ベノキサコール
USA
(P-US-584) EPA Benoxacor;Pesticide Tolerances. Federal Register. Vol.63 Page 7299 February 13 (1998)

A.毒性の概要

1. 急性毒性：LD50 値は、ラット急性経口毒性試験では 5,000mg/kg 以上、ウサギ急性経皮毒性試験では 2,010mg/kg 以上であり、ラット吸入毒性試験の LC50 は 2,000 mg/l 以上、ウサギ一次眼刺激性試験では中等度の眼刺激性を示し、ウサギ一次性皮膚刺激試験ではベノキサコールは皮膚刺激性を示さなかったが、モルモットではベノキサコールは皮膚感作物質であることを示した。経皮吸収試験の成績から、ベノキサコールはラットの経皮曝露 24 時間後に最大 55.7%の吸収を示した。
2. 遺伝毒性：ベノキサコールは、ネズミチフス菌/哺乳類のミクロゾームを用いた試験の制限濃度（細胞毒性を示す濃度）では in vitro 点突然変異を誘発せず、チャイニーズハムスターV79 細胞での突然変異誘発能を示さず、また、チャイニーズハムスターでは 5,000mg/kg の制限用量まで染色体異常誘発及び異数性を示さなかった。ベノキサコールは、20μg/ml までの細胞毒性濃度ではラットの摘出肝細胞を用いた不定期 DNA 合成を誘発しなかった。
3. 亜慢性毒性- i ：イヌ；イヌ（5 匹/雌雄/用量）を用いた亜慢性混餌投与毒性試験では、ベノキサコールを 0、0.25、1、5、50、150 及び 400mg/kg/日の用量で 90 日間投与した。肝臓及び胆嚢重量増加から、無影響量（NOEL）は 5mg/kg/日であり、最小作用量（LOEL）は 50mg/kg/日であった。

   ii ：マウス；亜慢性混餌投与毒性試験では、CD-1 マウスにベノキサコールを 0、50、500、2,000 及び 6,000ppm（雄では、約 0、7.14、70.7、290 及び 1,100mg/kg/日、雌では、約 0、9.53、99.8、382 及び 1,470mg/kg/日に相当）の混餌濃度で 13 週間投与した。雄では腎皮質線維症及び石灰化の発生率の増加、並びに雌雄ともに摂水量、血小板数及び肝臓と腎臓重量の増加に基づいて、全身毒性の NOEL は 500ppm（雄では 70.7mg/kg、雌では 99.8mg/kg/日）であり、全身毒性の LOEL は 2,000ppm（雄では 290mg/kg/日、雌では 382mg/kg/日）である。

iii：ラット；ラット亜慢性混餌投与毒性試験では、雌雄各 15 匹の Sprague Dawley ラットの 6 群に、ベノキサコールを約 0、0.5、5、15、50 及び 300mg/kg/日の混餌濃度で、13 週間投与した。腎臓ネフローゼの発生率増加に基づき、NOEL は 5mg/kg/日であり、LOEL は 15mg/kg/日であった。

4. 経皮毒性試験：21 日間経皮毒性試験では、雌雄各 5 匹のニュージーランドホワイトウサギの剃毛した皮膚にベノキサコールを 0、1、500 及び 1,010mg/kg の用量で毎日 6/時間反復適用した。NOEL は 1,010 mg/kg/日以上であった。

5. 発生毒性試験－ i ：ウサギ；経口投与による発生毒性試験では、ウサギにベノキサコールを 0、0.5、2.5、12.5 及び 62.5mg/kg/日の用量で投与した。摂餌量の減少に基づき、母動物の全身に対する NOEL は 12.5mg/kg/日であり、母動物の全身に対する LOEL は 62.5mg/kg/日であった。当該の肋骨異常の有無にかかわらず脊椎骨異常の発生数の増加したことに基づき、発生毒性に対する NOEL は 12.5mg/kg/日であり、発生毒性に対する LOEL が 62.5mg/kg/日であった。

ii：ラット；経口投与による発生毒性試験では、ラットにベノキサコールを 0、1、100 及び 400mg/kg/日の用量で投与した。母動物の肉眼的病理学的所見の増加及び体重増加量の減少に基づき、母動物の全身に対する NOEL は 100mg/kg/日であり、母動物の全身に対する LOEL は 400mg/kg/日であった。胎児体重の減少、生存胎児数の減少、子宮重量の減少、早期吸収胚の増加、胎児内臓異常、先天性異常及び骨格変異に基づき、発生毒性に対する NOEL は 100mg/kg/日であり、発生毒性に対する LOEL は 400mg/kg/日であった。

6. 生殖毒性試験：2 世代生殖毒性試験では、Sprague-Dawley 系ラットの 2 世代に対してベノキサコールを 0、10、50、100、500 及び 1,000ppm の用量で混餌投与した。雌雄及び両世代で体重及び体重増加量の減少に基づき、親動物/全身毒性に対する NOEL は 50ppm（雄では 3.55mg/kg/日、雌では 4.51mg/kg/日）であり、LOEL は 500ppm（雄では 34.84mg/kg/日、雌では 41.21mg/kg/日）であった。両世代の授乳 21 日目に新生児体重の減少に基づき、生殖毒性に対する NOEL は 50ppm（雄では 3.55mg/kg/日、雌では 4.51mg/kg/日）であり、LOEL は 500ppm（雄では 34.84mg/kg/日、雌では 41.21mg/kg/日）であった。

7. 慢性毒性試験：52 週混餌投与毒性試験では、雌雄ビーグル犬（4 匹/雌雄/群）にベノキサコールを 0、1、5、40 及び 80mg/kg/日の用量で経口投与した。雄の平均体重増加量

の減少、雌雄の肝臓及び腎臓相対重量の増加及び腎臓のリポフスチン析出増加に基づき、NOEL は 5mg/kg/日であり、LOEL は 40mg/kg/日であった。

8. がん原性試験：がん原性試験では、CD-1 系マウス（50 匹/雌雄/群）に、ベノキサコールを 0、10、30、600 及び 1,200ppm（雄では、0、1.2、3.7、75 及び 167mg/kg/日、雌では、0、1.6、4.7、93 及び 201mg/kg/日に相当）の用量で 18 ヶ月間混餌投与した。試験した 2 高用量において発癌性所見が認められた。試験した高用量雌雄において、扁平上皮乳頭腫及び合算した乳頭腫/癌が統計学的に有意な陽性傾向が無腺胃（噴門胃）において認められた($p<0.05$)。また、雄マウスでは癌が、雌雄マウスでは乳頭腫及び合算した乳頭腫/癌が統計学的に有意な陽性傾向が認められた。雌雄の肝臓相対重量の増加に基づき、慢性毒性に対する NOEL は 30ppm（雄では 3.7mg/kg/日、雌では 4.7mg/kg/日）であり、全身に対する LOEL は 600ppm（雄では 75mg/kg/日、雌では 93mg/kg/日）であった。マウス噴門胃腫瘍に対する NOEL は、雄では 3.7mg/kg/日及び雌では 4.7mg/kg/日であり、雌雄 75 及び 93mg/kg/日でも腫瘍が発生した。雄の体重減少、雌雄の投与に関連した肝臓相対重量の減少及び噴門胃におけるその他の投与に関連した腫瘍及び非腫瘍の発生率の増加に基づき、この投与はベノキサコールの発癌性を評価するのに十分であると考えられた。

9. 慢性/がん原性試験：慢性/がん原性結合試験では、Crl：CD BR ラット（70 匹/雌雄/群）に、ベノキサコールを 0、10、50、500 及び 1,000ppm（雄では、0、0.4、2.0、20.6 及び 41mg/kg/日、雌では 0、0.6、2.8、28.2 及び 59mg/kg/日）の混餌用量で 2 年間投与した。雄では、噴門胃の扁平上皮乳頭腫、及び合算した乳頭腫及び/又は癌の発生率は統計学的に有意な増加傾向が認められた（$p<0.01$）。雄では、噴門胃の扁平上皮癌も統計学的に有意な増加傾向が見られた（$p<0.05$）。対応のある比較検定では、雄の噴門胃の扁平上皮乳頭腫（$p<0.05$）、及び合算した乳頭腫及び/又は癌（$p<0.01$）は、対照群と高用量群の間には統計学的に有意差が認められた。雄ラットの肝臓における肝細胞の空胞化の有無にかかわらず小葉中心性の肝拡張に基づき、慢性毒性に対する NOEL は 10ppm（雄では 0.4mg/kg/日、雌では 0.6mg/kg/日）であり、全身に対する LOEL は 50ppm（雄では 2.0mg/kg/日）である。2.6mg/kg/日の用量では、雌の噴門胃の過角化が認められた。ラットの噴門胃の腫瘍に対する NOEL は、雄では 20.6mg/kg/日、雌では 28.2mg/kg であり/日、雄雌それぞれ 41 及び 59mg/kg/日では腫瘍の発生を伴っていた。

B.毒性評価項目

1. 急性毒性：単回曝露（投与）に起因する投与に関連した作用はベノキサコールの試験では認められなかったため、乳児と小児を含む一般住民に対する急性の摂食リスクの評価は必要でない。
2. 短期及び中期毒性：短期及び中期のリスク評価はベノキサコールでは必要でない。ウサギ 21 日間経皮毒性試験の 1,010mg/kg/日（試験高用量）では全身毒性はみられなかった。
3. 慢性毒性：EPA は、0.004mg/kg をベノキサコールの RfD と設定した。この RfD は、ラットで2年間混餌投与毒せ試験のNOEL0.4mg/kg/日に基づいた。100 の不確実性因子は、動物種間の外挿及び動物種内の変動を計算するために RfD を算出する場合に用いた。
4. がん原性：EPA の Health Effects Division Carcinogenicity Peer Review Committee （CPRC）は、EPA が提案した発癌性リスク評価に関するガイドライン（1996 年 4 月 23 日）に従うと、マウス及びラットの雌雄の噴門胃腫瘍の増加に基づきベノキサコールの発癌性は、「判断できないが示唆される」と判断した。CPRC のコンセンサスは、これらの腫瘍はヒトとほとんど関連しないか全くないということであった。癌にかかる危険性を評価するために、CPRC は、最も感受性がある前駆物質である噴門胃の病変に基づく閾値（MOE）アプローチを用いて勧告した。ラットの噴門胃の病変に対する NOEL0.4mg/kg/日は MOE を算出するための出発点として使用すべきであることも更に勧告した。

599-2　ベンフルラリン
USA
(P-US-599(2)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Benfluralin: Human Health Risk Assessment (Revised) PC Code 084301 Case No 2030 (2003)

ハザードの特性

ベンフルラリンは、経口経路（毒性カテゴリーIV）、経皮経路（毒性カテゴリーIV）及び吸入経路（毒性カテゴリーIV）では、急性の低毒性を示す。また、ベンフルラリンは、一次皮膚及び眼刺激では毒性カテゴリーIIIであった。テクニカルグレードでは、7/12 モルモット 12 匹中 7 匹に Buehler 試験で陽性を示す皮膚感作物質である。ウサギを用いた 21 日間ウサギ皮膚試験では、全用量で皮膚反応（軽度～中等度の浮腫、過形成及び／又は炎症）が、2 つの高用量では重度の皮膚反応（壊死及び膿疱を含むこと）が認められた。これらの病変は、ベンフルラリン投与 3 日後に始まった。しかし、ベンフルラリン製剤の他の皮膚感作性試験では、感作性は認められない。この結果から、ベンフルラリンが製剤化濃度では皮膚感作物質でなく、製剤化ベンフルラリンは本試験を妨害することが示唆される。

長期毒性試験では、ベンフルラリンは腎臓及び肝臓に毒性を有し、高用量で甲状腺に毒性がある。ラットでは、腎臓毒性に基づく LOAEL を示す。イヌでは、肝臓毒性に基づく LOAEL を示し、マウスでは肝臓及び腎臓毒性に基づく LOAEL を示す。その他のジニトロアニリン農薬では、それぞれの LOAEL で腎臓、肝臓、血液学的及び甲状腺毒性の混合を示す。

癌のリスク評価用の当局のガイドライン案（1999 年 7 月）に従うと、HED Cancer Assessment Review Committee (CARC)は、ベンフルラリンは「発癌性を示唆する所見があるが、ヒトの発癌性は十分に評価されていない」カテゴリーに分類した。

HED Hazard Identification Review Committee（HIARC）は、腎障害を示唆する所見はラッ

トのみ及び試験終了時にのみ発生すると評価した。この腎障害は、過剰用量で悪化する老化ラットにおける正常な年齢で関連する腎障害に起因すると考えられる。HIARC は、これらの試験の試験用量では、腎障害作用は生じる可能性がないため、急性及び亜慢性神経毒性試験は必要でないと結論した。

ベンフルラリンは、ラット及びウサギを用いて母動物に対して毒性を示す用量を用いて適切に実施された 2 つの試験では発生毒性を示さない。2-世代生殖試験では、親動物で毒性を示した用量では新生児体重の減少、試験高用量では新生児生存数の減少を示した。従って、胎児又は出生児の量的又は質的感受性を増加する所見はなかった。

生殖臓器に対する明らかな内分泌の関連した作用は認められなかった。ラットの甲状腺毒性は高用量で見られたが、これらの甲状腺に対する作用は直接ベンフルラリンにより内分泌の変動があったかは提出されるデータからは判断できない。

ベンフルラリンの有効な類縁物質は適応した用量の 3%で皮膚を介して十分に吸収されていないが、ベンフルラリンの吸収試験は実施していない。

ベンフルラリンの代謝試験では、尿中に投与量の 13～17%、糞便中に 73～75%を排泄するパターンを示す（尿及び糞便中にはそれぞれ約 100 個の成分を含んだ)。糞便中に、親化合物とニトロ基の一個が還元された、少量のベンフルラリンが少量同定された。残りの成分は、還元・脱アリキル化・抱合されたベンフルラリン代謝物から構成されると考えられた。尿中には、親化合物は検出されなかったが、約 100 個の未同定の尿代謝物のうち還元・脱アリキル化・抱合されたベンフルラリン代謝物が存在すると考えられた。尿において同定された唯一の代謝物は、2,6-dinitro-4-trifluro-methyl-aniline（投与量の 0.2%）であった。

特別な FQPA 安全係数

HIARC は、感受性の増加及び残留不確実性はないという結論から FQPA 安全係数を減じなければならない（1X に相当）と結論した。

エンドポイントの選択

急性の摂餌による暴露：単回投与に起因したエンドポイントは、ウサギ及びラットを用いた発生毒性試験並びにその他すべての適切な試験からも得られなかった。

慢性の摂餌による暴露：慢性毒性/発癌性試験では、ベンフルラリンを Fische344 系ラット（60 匹/雌雄/用量）に 10、100、2500 及び 5000ppm の用量（雄/雌：0.5/0.7、5.4/6.8、136/167 及び 275/331mg/kg/日に相当）で混餌投与した。

LOAEL での腎臓の組織学的変化の発生率増加に基づいて、慢性毒性に対する NOAEL は、雄では 0.5mg/kg/日、雌では 0.7mg/kg/日であった。

ベンフルラリンの参照用量（RfD）は、雄の試験 NOAEL（0.5mg/kg/日）及び不確実係数（UF）100（動物種間外挿法では 10x 及び同一動物種内の変動では 10x）に基づく。追加の係数は FQPA を考慮するために使用せず、0.005mg/kg の慢性集団調整用量（cPAD）/日（推定摂食リスク用量）とする。

発癌性

CARC は、ベンフルラリンをベンフルラリンは「発癌性を示唆する所見があるが、ヒトの発癌性を評価するには十分でない」カテゴリーに分類した。:

1. 雌雄ラットでは、2 つの高用量では肝臓及び甲状腺腫瘍の増加が認められた。しかし、CARC はこれらの用量は過剰と見なし、発癌性試験に適切であった低用量において腫瘍が認められたことから、本試験はベンフルラリンの陽性所見の全般的重み付けにほとんどならない。
2. 雌マウスでは、適切な用量においてトレンド検定及び Pairwise 検定（対比較検定）ともに肝腫瘍の増加は統計学的に有意差のボーダーラインであった。雄マウスでは腫瘍は認められなかったが、新しいデータによる追加のミーティング後に、CARC は雄では試験用量は十分に高くなく、マウス発癌性試験のこの部分を繰り返すことを決定した。
3. CARC 決定に対する要因は以下の通りであった
   (1) ラットでは発癌性はない。
   (2) 試験バッテリーでは変異原生はない。
   (3) トリフルラリン、エタルフラリン、オリザリン、フルメトラリン及びペンジ

メタリンなどの構造的に類似した農薬は、それぞれの変異原生試験で一定のパターンの変異原生を示さない発癌性物質「C」と分類された。

この弱い発癌作用と一致するため、CARC は、癌の用量－反応性評価（線形の低用量外挿又は暴露計算のマージン）は必要でないことを示唆した。

611-2 ホレート
USA
(P-US-611(2)) EPA HUMAN HEALTH RISK ASSESSMENT Phorate, Office of Pesticide Programs Health Effects Division (7509C) (1999)

1. リスク評価

急性毒性データベースは、ホレートに関して適切である。表1に、ホレートの急性毒性値及びカテゴリーを要約する。

b. 亜慢性毒性

ラットを用いた90日間混餌投与試験（Tusing、1956; MRID# 0092873）では、ホレートを0、0.22、0.66、2.0、6.0、12.0及び18.0ppm（0、0.011、0.033、0.1、0.3、0.6及び0.9mg/kg/日にそれぞれ相当）の用量で90日間混餌投与した。

NOAELは0.66ppm（0.033mg/kg/日）であり、血漿コリンエステラーゼ阻害に基づきLOAELは2ppm（0.1mg/kg/日）であった。病理組織学的検査が3匹/雌雄のみ（10匹でない）のラットで実施されたので、本試験は予備試験と分類された。

イヌを用いた105日間混餌投与試験（Tusing　1956; MRID# 0092873）では、イヌに工業用ホレートを0、0.01、0.05、0.25、1.25及び2.5mg/kg/日で、6日間/週、13～15週間カプセルを用いて投与した。

NOAELは0.01mg/kg/日であり、血漿ChE活性阻害に基づき、LOAELは0.05mg/kg/日であった。群当たり3匹のイヌ（雄2匹及び雌1匹）のみが1群当たり雌雄各4匹（合計8匹）の代わりに使用したので、本試験は予備試験と分類された。

21/28日間経皮毒性試験では、Sprague-Dawley系CD®ラット（10匹/雌雄/群）の各群に、ホレート顆粒（20、30%）を0、2、4及び15mg/kg/日で局所投与した。

本試験条件下で、雌における PChE、RChE 及び BChE 活性が統計学的に有意に減少したので、LOAEL は 4mg/kg 日（有効成分：0.812mg/kg）と推定した。NOAEL は、2mg/kg/日（0.406mg/kg/日の有効成分）と確定された。(Comptom 1999、MRID No.44794201 は、ガイドライン 870.3200 に適合)

c. 慢性毒性及び発癌性

ラットを用いた 2 年間の慢性毒性/発癌性合併試験（50 匹/雌雄/群）では、ホレートを 0、1、3 及び 6ppm（0、0.05、0.15 及び 0.3mg/kg/日にそれぞれ相当）の用量で 24 ヶ月間混餌投与した。LOAEL は 0.05mg/kg/日[試験低用量（LDT）]であったことから、雄の血漿 ChE 阻害に対する NOAEL は推定されなかった。雌の血漿 ChE 阻害に対する NOAEL は 0.05mg/kg/日であったが、LOAEL が 0.15mg/kg/日であった。赤血球 ChE 阻害に対する NOAEL は雄では 0.3mg/kg/日[試験高用量(HDT)]、雌では 0.15mg/kg/日あったが、雌の LOAEL は 0.3mg/kg/日であった。脳中 ChE 阻害に対する NOAEL は雄では 0.15mg/kg/日、雌では 0.05mg/kg/日であったが、LOAEL は、雄では 0.3mg/kg/日、雌では 0.15mg/kg/日であった。試験高用量は、発癌性試験に適切であるとみなされた。投与によりラットにおける自然発生腫瘍のプロフィールは変動しなかったので、本試験条件下でホレートは発癌性があると考えられなかった（Manus ら、1981；MRID# 00125233;ガイドライン 870.4300 に適合)。

慢性毒性試験では、ビーグル犬（6 匹/雌雄/群）の各群に、ホレートを 0、0.005、0.01、0.05 及び 0.25mg/kg/日の用量で、1 年間カプセルを用いて投与した。本剤に関連した作用は、高用量群雌雄での軽度の振戦及び高用量群雄での体重増加量の軽微な減少であった。全身に対する NOAEL は 0.05mg/kg/日であり、雌雄の振戦及び雄の体重増加量減少に基づき、LOAEL は 0.25mg/kg/日であった。血漿 ChE 阻害に対する NOAEL は 0.01mg/kg/日に対し、LOAEL は雌雄で 0.05mg/kg/日であった。赤血球又は脳 ChE 阻害に対する NOAEL は 0.05mg/kg/日に対し、LOAEL は雌雄で 0.25mg/kg/日であった（Shellenberger 及び Tegeris、1987；MRID# 40174527；ガイドライン 870.4100 に適合)。

発癌性試験では、CD-1 マウス（50 匹/雌雄/群）の各群に、ホレートを 0、1、3 及び 6ppm（0、0.15、0.45 及び 0.9mg/kg/日に相当）の濃度で、78 週間混餌投与した。被験物質

投与に関連した一貫した毒性及び非腫瘍性病変は何ら認められなかった。NOAEL は 0.45mg/kg/日であり、投与 25 週における雌の体重増加量の軽度の減少に基づき、LOAEL は 0.9mg/kg/日であった。

(Manus 他、1981；MRID# 00124845；ガイドライン 870.4200 に適合)。

d. 発生毒性

妊娠ラット（雌 23 匹雌/群）にコーン油に工業用ホレートを懸濁し、0、0.125、0.25 及び 0.5mg/kg/日の用量で、妊娠 6～15 日目に強制経口投与した。本試験のすべての用量で発生毒性は認められなかった。母動物毒性及び発生毒性に対する NOAEL は、0.25mg/kg/日であった。母動物の死亡率の増加、痙攣及び低体温が認められたのに対し胎児では心臓拡張が認められたため LOAEL は 0.5mg/kg/日であった。

（Beliles、1979；MRID# 00122775；ガイドライン 870.3700 に適合)。

妊娠ウサギ（20 匹/群）の各群に、ホレートを 0、0.15、0.5、0.9 及び 1.2mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日目に強制経口投与した。母動物に対する NOAEL は 0.15mg/kg/日であり、体重減少及び死亡率の上昇に基づき、母動物に対する LOAEL は 0.5mg/kg/日であった。発生に対する NOAEL は、1.2mg/kg/日（試験高用量）であった。発生に対する影響は認められなかった（Schroeder、1987：MRID# 40174528；ガイドライン 870.3700 に適合)。

発生毒性試験では、妊娠 Crl：CDRBR 系ラット（24～25 匹/用量）に、ホレートをコーン油に懸濁（92.1%）し、0、0.1、0.2、0.3 及び 0.4mg/kg/日の用量で、妊娠 6～15 日目に経口投与した。母動物毒性に対する NOAEL は 0.3mg/kg/日であり、死亡率の上昇、神経毒性を示す臨床症状、体重減少、体重増加量減少、摂餌量減少及び肉眼的病理所見に基づき、LOAEL は 0.4mg/kg/日であった。発生毒性は、胎児重量減少、骨格変異（胸骨及び骨盤の骨化遅延）の発生率の増加であった。発生毒性に対する NOAEL は 0.3mg/kg/日であり、LOAEL は 0.4mg/kg/日であった（Lochry1990；MRID No.44422301；ガイドライン 870.3700 に適合)。

e. 生殖毒性

当局に提出したマウスを用いた 3-世代生殖試験（1965；MRID# 00092853）が報告されている。本試験では、マウスにテクニカルホレートを、0、0.6、1.5 及び 3.0ppm（0、0.09、0.23 及び 0.45mg/kg/日に相当）の用量で混餌投与した。被験物質投与は、最初の交配 7 週間前から開始した。本試験は、1 世代当たり 2 匹の同腹仔（a 及び b）を有する 3 世代を用いて実施した。生殖に対する明らかな毒性は、高用量群 F_{1b} での授乳及び生存率の軽度の低下のみ認められた。NOAEL は 1.5ppm（0.23mg/kg/日）と推定され、生存率及び授乳に対する作用から LOAEL は 3.0ppm（0.45mg/kg/日）であった。HED/RfD ピアレビュー審査委員会はこの 3-世代生殖試験は容認しなかった。

2-世代生殖試験で、Sprague-Dawley 系雌雄ラット（25 匹/雌雄）の各群に、ホレート（92.1%）を 0、1、2、4 及びは 6ppm（雄：0、0.087、0.176、0.359 及び 0.603mg/kg/日、雌：0、0.103、0.210、0.420 及び 0.727mg/kg/日）の用量で、2 世代にわたって混餌投与した。親動物の全身毒性に対する NOAEL は 0.2mg/kg/日であり、臨床症状（振戦）並びに血漿及び脳コリンエステラーゼ活性（F_1 雌のみ）の阻害に基づき、LOAEL は 0.4mg/kg/日であった。出生児に対して、NOAEL は 0.2mg/kg/日であり、新生児の生存率低下及び新生児の体重減少に基づき、LOAEL は 0.4mg/kg/日であった。新生児の生存率は授乳初期に低下し、授乳後期に新生児体重が減少した（Schroeder、1991；MRID No.44422302；ガイドライン 870.3800 に適合）。

f. 変異原生

変異原生試験のデータ要件に適合する十分なデータが得られている。工業用ホレートは、以下に示したすべての試験で遺伝毒性反応は誘発されなかった。

－遺伝子突然変異試験－

－染色体異常試験－

－有糸分裂の組換え試験－

DNA を十分及び不十分に修復する系統を用いた優先毒性試験

不定期 DNA 合成（UDS）試験

g. 神経毒性

遅延性神経毒性試験では、ホレートを 14.2mg/kg（LD_{50} 値）を雌ニワトリに経口投与し、次いで 21 日後に第二投与を同用量で行った。ホレートは、遅延性神経毒性を示す神経学的所見は生じなかった（USEPA、1988）；Fletcher、1984；MRID# 00152640；ガイドライン 870.6100)。

急性神経毒性試験では、Sprague-Dawley 系 CDR ラット（7 週齢、20 匹/雌雄/群）の 4 群に、ホレート（有効成分 91.8%）をコーン油に懸濁し 0、0.25、0.50 及び 1.0mg/kg の用量で単回経口強制投与した。

本試験条件下で、雄での縮瞳所見及び脳アセチルコリンエステラーゼの統計学的に有意な阻害に基づき、LOAEL は 0.50mg/kg/日と推定した。NOAEL は、0.25mg/kg/日である。(Mandella 1998；MRID# 44719901、ガイドライン 870.6200 に適合)。

2. 用量－反応性評価

a. 乳児及び小児に対する特異的感受性

発生毒性試験では、子宮内投与後の母動物と比較して、ラット及びウサギにおいて胎児では感受性は示さなかった。同様に、ラットを用いた 2-世代生殖毒性試験では、成獣と比較して出生児では感受性は増加しなかった。しかし、本委員会は、乳児と小児の感受性（FQPA が要求）の亢進を考慮する **10x** は、神経毒性データがギャップがあるため、**3x（1x の代わりに）に減ずるべきであると**決定した。

b. 慢性参照用量

HED Hazard Identification Assessment Review Committee（HIARC）は、イヌを用いた 1 年間混餌投与試験から得られた 0.0005mg/kg/日の慢性 RfD 及び動物種間の差及びヒトでの変動を考慮した不確実係数 100 を設定した。亜慢性神経毒性データにギャップがあるため、FQPA 因子は 3(1 の代わりに)に減じた。従って、慢性集団調整用量(cPAD)は 0.00017mg/kg/日である。イヌを用いた 1 年間混餌投与試験における NOAEL は 0.05mg/kg/日であり、雌雄での振戦及び赤血球と脳 ChE 活性阻害に基づき、LOAEL は 0.25mg/kg/日であった。

0.0005mg/kg/日の規定値（ADI）は1994年に世界保健機関（WHO）がホレートについて設定し、1996年に検証した点に留意すること。この値は、イヌ1年間試験から得られた0.05mg/kg/日のNOAEL及び不確実性因子100に基づいている。

c. 発癌性分類及びリスクの定量

「ラット及びマウスを用いた発癌性試験において、試験動物で投与に関連した腫瘍発生率の上昇が見られなかったことから、ホレートはグループE（発癌性の可能性なし）とし分類された。

623　メソスルフロンメチル
USA
(P-US-623) **EPA** **Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances (7501C), Pesticide Fact Sheet, Name of Chemical: Mesosulfuron-methyl, Reason for Issuance: Conditional Registration (2004)**

毒性学的特性

摂食暴露：

利用可能なデータに基づいて、経口毒性試験（発生毒性試験を含む）では単回投与が原因である毒性が認められなかったことから、単回混餌投与によるリスクの適切なエンドポイントを特定されなかった。従って、メソスルフロンメチルは、急性の摂食によるリスクもたらさない。

メソスルフロンメチルは、「ヒトに発癌性を示す可能性がない。」と分類された。

EPA は、乳児及び小児を保護する 10X FQPA 安全係数を減じなければならないと決定した。FQPA 係数は、以下の理由で減じる。:

i) 得られた受け入れ可能なガイドラインに適合した試験では、量的/質的感受性が増加する所見はない

ii) 出生前/出生後毒性に関する残留不確実性がない。

iii) 明確な NOAELs は、重要な作用について推定された

iv) 受け入れ可能なガイドラインに適合したラットを用いた生殖毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験において試験した高用量では有害作用は認められなかった。

v) 提案された住居の使用法はない。

Toxicology Profile for Mesosulfuron-Methyl

Guideline No./ Study Type	Results
870.3100 90-Day oral toxicity rodents	NOAEL = 908/977 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed.
870.3100 90-Day oral toxicity rodents	NOAEL = 1238.3/ 1603.4 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed.
870.3150 90-Day oral toxicity in nonrodents	NOAEL = 648/ 734 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed.
870.3200 21/28-Day dermal toxicity	Study not required.
870.3250 90-Day dermal toxicity	Study not required.
870.3465 90-Day inhalation toxicity	Study not required.
870.3700a Prenatal developmental in rodents	**Maternal** NOAEL = 1000 mg/kg/day LOAEL = not observed **Developmental** NOAEL = 1000 mg/kg/day LOAEL = not observed

Guideline No./ Study Type	Results
870.3700b Prenatal developmental in nonrodents	**Maternal** NOAEL = 1000 mg/kg/day LOAEL = not observed **Developmental** NOAEL = 1000 mg/kg/day LOAEL = not observed
870.3800 Reproduction and fertility effects	**Parental/Systemic** NOAEL = 1175.2/ 1387.6 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed **Reproductive** NOAEL = 1175.2/ 1387.6 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed **Offspring** NOAEL = 1175.2/ 1387.6 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed
870.4100a Chronic toxicity rodents	NOAEL = 764/ 952 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed.
870.4100b Chronic toxicity dogs	NOAEL = 155 [M] mg/kg/day LOAEL = 574 [M] mg/kg/day based on increased mucus secretion in the cardiac and fundic sections of the stomach of the males dogs (HDT) and chronic superficial gastritis (1/6).
870.4200 Carcinogenicity rats	NOAEL = 764/ 952 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed. **(no) evidence of carcinogenicity**
870.4300 Carcinogenicity mice	NOAEL = 1069.4/ 1355.6 [M/F] mg/kg/day LOAEL = not observed. **(no) evidence of carcinogenicity**
Gene Mutation 870.5100 Bacterial reverse mutation assay	Negative ± S9 up to cytotoxic 5000 µg/ml plate
Gene Mutation 870.5300 Mammalian cell culture	Negative ± S9 up to cytotoxic 2500 µg/ml and precipitation 250 µg/ml
Cytogenetics 870.5395 Micronucleus test on mouse	Negative at the highest dose tested (limit dose) 2000 mg/kg.

Guideline No./ Study Type	Results
Cytogenetics 870.5375 Chromosomal aberrations	Negative ± S9 precipitation > 100 µg/ml
Other Effects 870.5550 Unscheduled DNA	Negative ± S9 precipitation > 100 µg/ml
870.6200a Acute neurotoxicity screening battery	Study not required
870.6200b Subchronic neurotoxicity screening battery	Study not required
870.6300 Developmental neurotoxicity	Study not required
870.7485 Metabolism and pharmacokinetics	Overall recovery of the radioactive dose was 98-103%, predominantly recovered in the feces within 24 hours (80-97% dose). The onset of absorption was quick (detected in the blood 15 minutes post-dose), but the quantity absorbed was low. At 72 hours post-dose (or 168 hours following the final dose of the repeated study), urinary excretion accounted for 1-4% (except 13-14% in the 10 mg/kg animals), and radioactivity in the bile of the 10 mg/kg animals was only 7-9% dose by 12 hours post-dose. The 10 mg/kg rats had slightly more radioactivity in urine and slightly less radioactivity in feces compared to the 1000 mg/kg rats. Bioaccumulation was not observed, and radioactivity in tissues was <0.1% dose in all animals at each study termination.
870.7600 Dermal penetration	100% dermal absorption factor (default value)
Special studies	Study not required.

Exposure Scenario	Dose Used in Risk Assessment, UF	Special FQPA SF* and Level of Concern for Risk Assessment	Study and Toxicological Effects
Acute Dietary: All populations	No study in the toxicology database indicated there is an acute dietary endpoint of concern.		
Chronic Dietary: All populations	NOAEL= 155 mg/kg/day UF = 100 **Chronic RfD** = 1.55 mg/kg/day	FQPA SF = 1X **cPAD** = chronic RfD / FQPA SF = **1.55** mg/kg/day	**Chronic oral toxicity study in dogs.** LOAEL = 574 mg/kg/day [M] based on increased mucus secretion in the cardiac and fundic sections of the stomach, and chronic superficial gastritis (1/6) of male dogs.
Incidental Oral: Short and Intermediate-Term)	**No Residential Uses are Proposed for Mesosulfuron-methyl.**		
Dermal Exposure: Short, Intermediate and Long-Term	**Quantification of dermal risk is not required for this route of exposure due to the lack of dermal, systemic, neurological, and developmental toxicity concerns.**		
Inhalation Exposure: Short , Intermediate and Long-Term	Oral NOAEL= 155 mg/kg/day (100% Oral Absorption Factor)	**Residential** LOC for MOE = **NA** **Occupational** LOC for MOE = **100**	**Chronic oral toxicity study in dogs.** LOAEL = 574 mg/kg/day [M] based on increased mucus secretion in the cardiac and fundic sections of the stomach, and chronic superficial gastritis (1/6) of male dogs.
Cancer (oral, dermal, inhalation)	"Not likely to be carcinogenic to humans" based on the lack of evidence of carcinogenicity in the rats and mice.		

UF = uncertainty factor, FQPA SF = Special FQPA safety factor, NOAEL = no observed adverse effect level, LOAEL = lowest observed adverse effect level, PAD = population adjusted dose (a = acute, c = chronic) RfD = reference dose, MOE = margin of exposure, LOC = level of concern, NA = Not Applicable

624　メソトリオン
US
(P-US-624(2)) EPA Federal Register, Vol. 66, No. 120, Rules and Regulations (2001)

A.　毒性プロファイル

メソトリオンによって引き起こされる毒性影響の性質は、レビューされた毒性試験から得られた無毒性量（NOAEL）および最小毒性量（LOAEL）とともに、以下の表 1 に示してある。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (rat)	NOAEL = 0.41/0.47 milligram (mg)/kilogram (kg)/day (males [M]/females [F]) LOAEL = 0.63/0.71 mg/kg/day (M/F), based upon corneal lesion in males
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (rat)	NOAEL = 0.09/0.10 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 11/13 mg/kg/day (M/F), based upon corneal abnormalities in both sexes and decreased body weight gain in males
870.3100	90–Day oral toxicity rodents (mouse)	NOAEL = 1212/1537 mg/kg/day (M/F) LOAEL greater than (>) 1212/1537 mg/kg/day (M/F). No effects noted
870.3150	90–Day oral toxicity in nonrodents (dog)	NOAEL = 1,000 mg/kg/day (M/F) LOAEL > 1,000 mg/kg/day (M/F) No effects noted
870.3200	21/28–Day dermal toxicity (rabbit)	NOAEL = 1,000 mg/kg/day (M/F) LOAEL > 1,000 mg/kg/day (M/F). No systemic effects noted
870.3700a	Prenatal developmental in rodents (rat)	Maternal NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 300 mg/kg/day, based upon decreased maternal body weight gains during treatment and decreased food consumption Developmental NOAEL was not established LOAEL = 100 mg/kg/day, based upon delays in skeletal ossification and changes in *manus/pes* ossification assessments
870.3700a	Prenatal developmental in rodents (mouse)	Maternal NOAEL = 600 mg/kg/day LOAEL >600 mg/kg/day; No effects noted Developmental NOAEL = 150 mg/kg/day LOAEL = 600 mg/kg/day, based upon decreased ossification of the cervical vertebrae centra
870.3800	Reproduction and fertility effects (rat)	Parental/Systemic NOAEL was not established LOAEL = 0.3 mg/kg/day (M/F), based upon significantly increased plasma tyrosine levels and increased liver weights in F2 males Offspring/Systemic NOAEL not established LOAEL = 0.3 mg/kg/day (M/F), based upon significantly increased plasma tyrosine levels in F2 male pups Reproductive NOAEL = 0.3 mg/kg/day LOAEL = 1.1/1.2 mg/kg/day (M/F), based upon decreased F2 mean litter size
870.3800	Reproduction and fertility effects (mouse)	Parental/Systemic NOAEL = 10.1/11.7 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 71.4/82.5 mg/kg/day (M/F), based upon increased kidney weights and tyrosinemia in the and F1 males Offspring/Systemic NOAEL not established LOAEL = 2.1/2.4 mg/kg/day (M/F), based upon tyrosinemia and ocular discharge in the F1 and F2 offspring Reproductive NOAEL = 1455.5/1652.3 mg/kg/day (M/F) LOAEL > 1455.5/1652.3 mg/kg/day
870.4100a	Chronic toxicity rodents (mouse)	NOAEL = 56.2/72.4 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 1114/1494.5 mg/kg/day (M/F), based upon decreases in body weight gain and food utilization in males
870.4100b	Chronic toxicity dogs	NOAEL was not established LOAEL = 10 mg/kg/day, based upon evidence of tyrosinemia in both sexes and increased incidence of erythrophagocytosis in the mesenteric lymph nodes of females
870.4300	Combined chronic toxicity/carcinogenicity rodents (rat)	NOAEL was not established NOAEL = 0.16/0.19 mg/kg/day (M/F) ocular lesions only] LOAEL = 0.16/0.19 mg/kg/day based kidney and liver weights or hepatocyte fat vacuolation in males LOAEL = 0.48/0.57 mg/kg/day (M/F), based upon ocular lesions, increases in kidney and liver weights, and hepatocyte fat vacuolation in females No evidence of carcinogenicity
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 49.7/63.5 mg/kg/day (M/F)

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

Guideline No.	Study Type	Results
		LOAEL = 898/1103 mg/kg/day (M/F), based upon decreased body weight, body weight gain, and food efficiency in males No evidence of carcinogenicity
870.5100	Gene Mutation reverse gene mutation assay in bacteria	There was no evidence of induced mutant colonies over background
870.5300	Gene Mutation *in vitro* forward gene mutation assay in mouse lymphoma cells	There were no treatment-related increases in mutant frequency in the presence or absence of S9 activation
870.5375	Cytogenetics *in vitro* mammalian cytogenetics assay	Not clastogenic with S9 activation and equivocal for clastogenic activity without S9 activation
870.5395	bone marrow micronucleus assay	There was no significant increase in the frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in bone marrow after any treatment time.
870.6200a	Acute neurotoxicity screening battery	NOAEL = 2,000 mg/kg/day (M/F) LOAEL > 2,000 mg/kg/day (M/F) No effects noted
870.6200b	Subchronic neurotoxicity screening battery	NOAEL = 0.20/0.23 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 8.25/9.29 mg/kg/day (M/F), based upon corneal opacities and/or vascularization of the cornea of the eye in males
870.7485	Metabolism rat	Mesotrione was readily absorbed and distributed in the body. Tissue distribution was about the same in both sexes, although one study showed higher residues in the kidneys in females, with the highest residues of the test compound in the liver and kidney. Higher doses resulted in higher residues in the liver and kidney, while repeated doses resulted in reduced accumulation of residues in all tissues. Levels of radioactivity in tissues of iv-dosed animals were essentially the same as in orally-dosed animals. Over 50% of the administered dose was excreted in the urine in both sexes and around 25% was excreted in the feces within 72 hours. Females exhibited slightly higher total urinary excretion than males, but total fecal excretion was about the same in both sexes. Increasing the dose or repeated doses had little effect on the pattern of excretion in both sexes. The overall pattern of excretion was similar between orally-dosed and iv-dosed rats. The metabolite profile was similar between the sexes in each group and between the single-dosed and repeated-dosed animals. The parent compound, mesotrione, was the major component identified in the urine (> 47%) and feces (> 55%). Minor metabolites identified were MNBA, AMBA, 5-hydroxymesotrione, and 4-hydroxymesotrione.
870.7485	Metabolism mouse	Metabolism in the mouse was very similar to the rat (above) except that males had slightly increased total fecal excretion when compared to females and, females in the low-dose group excreted higher (1.5x) levels of parent compound in the urine than males. Free mesotrione was the major component in the urine and feces (≥ 50% of the dose). Minor components in the fecal extracts included AMBA and MNBA.

B. 毒性学的エンドポイント

ヒトのリスク評価に用いられるメソトリオンの毒性エンドポイントの概要を以下の表2に示す。

TABLE 2.—SUMMARY OF TOXICOLOGICAL DOSE AND ENDPOINTS FOR MESOTRIONE 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 all populations	Not Applicable	Not Applicable	No appropriate study available.
Chronic Dietary all populations	LOAEL= 2.1 mg/kg/day; UF = 300 [10 x 3]; Chronic RfD = 0.007 mg/kg/day	FQPA SF = 10X; cPAD = chronic RfD/FQPA SF = 0.0007 mg/kg/day	Reproduction Study - mouse Offspring LOAEL = 2.1 mg/kg/day based upon tyrosinemia in F1 and F2a offspring and ocular discharge in F1 pups**.
Oral, Short-term (1-7 days) (Residential)	No residential uses. An endpoint was not proposed/selected.		
Oral, Intermediate-term (1 week - several months) (Residential)	No residential uses. An endpoint was not proposed/selected.		
Cancer (oral, dermal, inhalation)	not likely	Not Applicable	Acceptable oral rat and mouse carcinogenicity studies; no evidence of carcinogenic or mutagenic potential.

* The reference to the FQPA Safety Factor refers to any additional safety factor retained due to concerns unique to the FQPA.
** Plasma tyrosine levels were increased in the rat, mouse and dog in the chronic and reproduction studies in which levels were measured. The ocular, liver and kidney effects are believed to be mediated by the high tyrosine levels in the blood caused by inhibition of the enzyme 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD). Even though the rat is the most sensitive species to this effect compared to the dog and the mouse, EPA concludes that the mouse is a more appropriate model for assessing human risk than is the rat.

646-2　メビンホス
USA
(P-US-646(2)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Mevinphos: Revised Human Health Risk Assessment. Chemical I.D. No.015801 Case. No 0250. DP Barcode D266026. (2000)

メビンホスに起因する主な毒性は、その他の有機リン農薬と同様に、コリンエステラーゼ（ChE）活性阻害能に関連している。急性経口試験、急性経皮試験及びび急性吸入毒性試験の成績から、メビンホスはより効力の大きいコリンエステラーゼ阻害剤の1つである（毒性カテゴリーI；表1参照)。急性毒性のエンドポイントは、最小毒性量（LOAEL)、2.0mg/kg/日で認められる血漿 ChE 阻害及び脳 ChE 阻害並びに臨床症状に基づいた；急性摂食リスク評価で用いる無毒性量（NOAEL）は 0.1mg/kg/日であった。慢性毒性のエンドポイントは、ラットを用いた2年間経口毒性試験における LOAEL、0.35mg/kg/日で認められる血漿 ChE 阻害及び脳 ChE 阻害に基づいた；本試験における、慢性摂食リスク評価で用いる NOAEL は 0.025mg/kg/日であった。適切な不確実性係数を適用して導き出されたリスク評価に用いる参照用量（RfD）は、急性摂食に対しては 0.001mg/kg/日、慢性摂食に対しては 0.00025mg/kg/日であった。**摂食評価を推し進めているのは、リスクのハザード要素の非常に低い数値（高い毒性）である。**メビンホスにはヒトに対する発癌の危険性はない。発生毒性試験では、成熟動物に関連した胎児動物への感受性は明らかに認められなかった。ラットを用いた二世代生殖試験に関する用量設定試験では、出生後に投与を受けた出生児の感受性亢進を示す何らかの徴候が認められた。メビンホスは効力のある ChE 阻害剤であるが、ラットを用いた急性神経毒性試験では構造上の神経病理学的影響は認められなかった。しかし、公表された試験では、28 日間メビンホスの暴露を受けたヒトにおいて神経学的パラメータの変化が認められた。

1996 年 8 月 3 日制定の食品品質保護法（FQPA）は、乳児及び小児の感受性亢進の可能性を防ぐために、リスク評価に 10x の安全係数を導入し、係数の軽減を裏付ける証拠がない限りこれを適応するよう要請している。メビンホスの場合、危険性と暴露を考慮して、慢性摂食リスク評価に関しては 10x の安全係数をすべての母集団サブグループに対してそ

のまま適用すべきであるという結論に至った。急性リスク評価の場合、FQPA 安全係数は、乳児、小児及び出産適齢期の女子（13 歳以上）に対しては 3x に減じ、その他すべてのサブ母集団に対しては FQPA 安全係数を導入しなかった（減率 1x)。従って、急性摂食 RfD 及び慢性摂食 RfD を該当する FQPA 安全係数により分け、それぞれの母集団別調整用量（PAD）を導き出す必要がある：**PAD はそれぞれ、乳幼児、子ども及び女性（13 歳以上）に対して 0.0003 mg/kg/日、その他のサブ母集団に対して 0.001 mg/kg/日及びすべての母集団サブグループに対して 0.000025 mg/kg/日** となる。これらは、摂食リスク評価で用いるためのハザード要素、すなわち、mg/kg/日単位でメビンホスを摂食暴露する目標または許容濃度となる。

Table 1. Acute Toxicity of Mevinphos

Guideline No.	Study Type	MRID #(S).	Results	Toxicity Category
81-1	Acute Oral - Rat	40570701	LD_{50} =3.5 mg/kg (M) 2.3 mg/kg (F) 2.8 mg/kg (M+F)	I
81-2	Acute Dermal - Rabbit	40570702	LD_{50} = 51 mg/kg (M) 60 mg/kg (F) 54 mg/kg (M+F)	I
81-3	Acute Inhalation - Rat	40600001	LC_{50} = 0.012 mg/L (M) 0.0073 mg/L (F) 0.0098 mg/L (M+F)	I
81-4	Primary Eye Irritation	Waived		
81-5	Primary Skin Irritation	Waived		
81-6	Dermal Sensitization - Guinea pig	40570703	non-sensitizer	

Table 2. Mevinphos Doses and Endpoints for Risk Assessment.

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg/day)	ENDPOINT	STUDY
Acute Dietary	NOAEL= 0.1 mg/kg/day UF = 100	increased incidence of clinical signs, changes in the majority of the FOB parameters and decreased plasma and brain cholinesterase in males and females	Acute Neurotoxicity Study in Rats (MRID 42985401)
	Acute RfD = 0.001 mg/kg (General Population) **Acute RfD** for Females 13+ not proposed **Acute PAD** = 0.0003 mg/kg/day for females 13+, infants, and children (FQPA 10X reduced to 3X) **Acute PAD** = 0.001 mg/kg/day for the general population (FQPA 10X removed)		
Chronic Dietary	NOAEL = 0.025 mg/kg/day UF = 100	decreased plasma and brain cholinesterase activity in males and females	Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Rats (MRID 43088601)
		Chronic RfD = 0.00025 mg/kg/day **Chronic PAD** = 0.000025 mg/kg/day (FQPA 10X retained)	
Short-Term (Dermal and Inhalation)	NOAEL=	Not required - import tolerance only	--
Intermediate-Term (Dermal and Inhalation)	NOAEL=	"	--
Long-Term (Dermal and Inhalation)	NOAEL=	"	--

646-3　メビンホス
USA
(P-US-646(3)) EPA Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Mevinphos: Toxicology Chapter for RED PC Code: 015801 Case. No 0250. DP Barcode D251794 (1999)

B.　急性毒性

表 1 に、メビンホスの急性毒性データを要約する。利用可能な試験は、メビンホスの急性毒性データ要件に適合する。本剤は、経口、皮膚及び吸入投与経路で急性毒性が非常に強い（毒性カテゴリーⅠ）。一次眼刺激性及び皮膚刺激試験では、重度の毒性のために実施を控えた。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、陰性であった。

C.　亜慢性毒性

ラットにおける亜慢性経口毒性

亜慢性毒性試験（MRID 42588501）では、10 匹の Crl：CDBR 系ラット/雌雄/群にメビンホス[有効成分：89.89%（アルファ異性体：74.8%、ベータ異性体：15.09%）]を雄では 0.05、0.50、1.0 及び 1.5mg/kg/日、雌では 0.01、0.05、0.50 及び 0.75mg/kg/日の用量で 90 日間強制経口投与した。高用量雄の死亡により、投与 36 日目に用量を 1.5mg/kg/日から 1.0mg/kg/日に減じた。

無毒性量（NOAEL）は、雄では 0.05mg/kg/day、雌では 0.01mg/kg/日であった。雌雄の毒性的臨床症状及び血漿コリンエステラーゼ低下並びに雄の脳コリンエステラーゼ低下に基づき、最小毒性量（LOAEL）は雄では 0.50mg/kg/日、雌では 0.05mg/kg/日であった。

D.　慢性毒性及び発癌性

マウスを用いた発癌性試験

マウスを用いた発癌性試験（MRID 41016201 及び 41636801）では、50 匹の CD-1 マウス/雌雄/群にメビンホス（α異性体：66.5%、β異性体：21.2%の）0、1.0、10.0 及び 25ppm（雄：0.1、1.5 及び 3.7mg/kg/日、雌：0.1、1.9 及び 4.8mg/kg/日）の用量で 18 ヵ月間混餌

投与した。試験開始時に最小体重（7%以下の減少）が見られたが、統計学的に有意な減少を除き、投与に関連した作用は認められなかった。NOAEL は 10.0ppm（雄：1.5mg/kg/日、雌：1.9mg/kg/日）である。本試験の開始時の最小体重/体重増加量減少に基づき、LOAEL は 25.0ppm（雄：3.7mg/kg/日、雌：4.8mg/kg/日）である。

投与群では腫瘍の発生率の増加は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発癌性合併試験

慢性毒性/発癌性合併試験（MRID 43088601）では、総計 80 匹の Sprague-Dawley 系ラット/雌雄/群にメビンホス（有効成分：85.74%）を 0、0.025、0.35 及び 0.70mg/kg/日の目標投与量で週 5 日間に約 104 日間にわたって強制経口投与した。

中間屠殺時には腫瘍は認められなかった。高用量群雄では。肝細胞腺腫の発生率の増加が認められた（投与群：2.9%対対照群：0%）。しかし、この発生率は研究所の背景対照範囲（0～5%）以内であった。高用量群雌では、肝細胞腺腫（投与群：4.5%対対照群：1.4%）及び肝細胞癌（投与群：1.5%対対照群：0%）の発生率の増加が認められた。高用量群雌の肝細胞腺腫の発生率（4.5%）は、研究所の背景対照範囲（0～2%）を超えたが、スポンサーによって引用される発表された背景値（1.4～21.7%：Mc Martin 他、1992；毒性病理、20 #2、212～225 頁）の範囲内であった。

慢性 LOAEL は、血漿及び脳コリンエステラーゼ活性低下に基づき、雌雄ともに 0.35mg/kg/日である。慢性 NOAEL は、雌雄ともに 0.025mg/kg/日である。

E. 生殖・発生毒性

ウサギを用いた出生前発生毒性試験

改訂された発生毒性試験（MRID 41823801 及び 42422201）では、人工受精したウサギ（雌 20 匹/用量）にメビンホス（有効成分：89.57%）を 0、0.05、0.5 及び 1.5mg/kg/日の用量で妊娠 7～19 日目に強制経口投与した。

血漿コリンエステラーゼ活性減少に基づき、母動物に対する LOAEL は 0.5mg/kg/日で

あり、母動物に対するNOAELは、0.05mg/kg/日である。

投与に関連した作用が、種々のパラメータ（出生前・出生後着床損失（同腹仔当たりの胎児数））、胎児死亡、胎児重量及び発生パラメータ）には認められなかった。

発生に対するLOAELは得られなかった。発生に対するNOAELは1.5mg/kg/日（試験高用量）である。

ラットを用いた出生前発生毒性試験

ラットを用いた出生前発生試験（MRID 40201401）では、交配後の24匹/群のSprague-Dawley系CDラットにメビンホス（シス異性体：66.5%、トランス異性体：21.2%）を0、0.20、0.75、1.0及び1.25mg/kg/日の用量で妊娠6～15日目に強制経口投与した。投与液量は10ml/kg/日であった。標準の発生試験パラメータは測定したが、コリンエステラーゼ測定は含まれなかった。

母動物に対するNOAEL = 0.2mg/kg/日；振戦の臨床症状に基づき、母動物に対するLOAEL =0.75mg/kg/日
発生に対するNOAELは1.0mg/kg（試験高用量）以上、発生に対するLOAELは、1.0mg/kg/日超である。

ラットを用いた複数世代生殖試験

2-世代生殖毒性試験(MRID 42122201)では、35匹/雌雄/群のCrl:CD BR Sprague-Dawley系ラットに水溶製剤としてのメビンホス（有効成分：89.57%の有効成分）を0.05、0.1及び0.5mg/kg/日の用量で下記の時期を除き、反復強制経口投与した。親動物に対する投与は7週齢から開始し、交配前10週間続けた。F_2世代を産出するために選択されたF1新生児は、出生後28日目（PND）にその両親と同様の用量で投与開始し、試験の残りの期間反復投与した。

親毒性に対するLOAELは、血漿コリンエステラーゼ活性の阻害に基づき、雄では0.1mg/kg/日、雌では0.05mg/kg/日である。親動物に対するNOAELは、雌では0.05mg/kg/日（試験低用量）、雄は0.05mg/kg/日未満である。

雄交配及び生殖能の減少、精巣+精巣上体絶対重量の減少、卵巣相対重量の減少、精巣及び卵巣の病理組織学的変化並びに新生児体重の減少に基づき、生殖/出生児毒性に対するLOAELは0.5mg/kg/日である。生殖/出生児に対するNOAELは0.1mg/kg/日である。

F. 変異原生

メビンホスの受け入れられる遺伝毒性学試験では、被験物質はネズミチフス菌TA100の高濃度では弱い突然変異誘発能及びチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞による前身遺伝子突然変異試験では擬陽性の結果を示し、CHO細胞を用いた染色体異常誘発能に対して再現可能な、有意で用量に相関した陽性反応を誘発することが示唆された。しかし、遺伝毒性の所見は強くなく、以下の理由から試験結果は注意深く評価しなければならない:

1) 非常に高い濃度で細菌を用いた遺伝子突然変異試験では弱い陽性所見が見られた。
2) CHO細胞の突然変異頻度（MF）の擬陽性反応の増加は、再現性はなく、厳密に細胞毒性のある用量で生じた。さらに、MFの増加は、この細胞系では一般に認められた背景MFの範囲内にあった。
3) 厳格に有糸分裂指標（MI）を減少し、単層に対して細胞毒性影響を及ぼした用量でのみ、構造的な染色体異常が有意に用量に相関した増加が認められた。

F. 代謝

利用可能な代謝データは、ガイドラインの要件に十分適合しており、ラットにおける代謝経路を詳細に示す。毒性学的問題のある代謝物はない。

G. 神経学的毒性

<u>雌ニワトリを用いた急性の遅延神経毒性試験</u>

12.5mg/kgのメビンホス及びアトロピンと2-PAM塩化物の解毒用量を投与した10匹中3

匹の雌ニワトリが死亡した。7匹の生存雌ニワトリに、21日目に12.5mg/kgの用量で二回目の投与を行った。第1週に観察された臨床症状は運動失調、機能低下、疲労、膝で

座る、羽をいっぱいに伸ばす、呼吸低下、閉眼、縮瞳、脚脱力及び軟便であった。摂餌量は減少したが、体重増加量には影響がなかった。遅延神経毒性の所見はなかった。神経組織の病理組織学的変化は、メビンホスを投与した雌鶏ニワトリでは見られなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験

急性神経毒性スクリーニングバッテリー試験（MRID 42985402）では、雌雄ラット（27匹/雌雄/群、17匹/雌雄/低用量群）にメビンホス（有効成分：86.55%）を0、0.025、0.1、2.0及び3.5mg/kg.の用量で脱イオン水に溶かし、強制経口単回投与した。FOB、運動性活性及びコリンエステラーゼ活性は、投与45分、7日及び14日後に評価した。

臨床症状、FOBパラメータの大半の変動並びに血漿及び脳コリンエステラーゼの低下の発生率上昇に基づき、急性神経毒性に対するLOAELは2.0mg/kgである。急性神経毒性に対するNOAELは0.1mg/kgである。

647　メフェンピルジエチル
USA
(P-US-647) EPA Mefenpyr-Diethyl; Pesticide Tolerance Federal Register Vol.68. page 23038, April 30 (2003)

毒性学的プロファイル

メフェンピルジエチ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 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メフェンピルジエチルの毒性学的エンドポイントについて、本文書で要約して考察する。EPA は急性毒性に関する懸念はないと判断している。ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験を含めて、経口毒性試験において適切なエンドポイントは特定されなかった。用量 1,000 mg/kg/日まで短期または中期皮膚または全身毒性が認められることはなく、ラット発生毒性試験において、1,000 mg/kg/日処置群で発生作用が認められることはなかった。従って、短期および中期リスク評価のためのエンドポイントは特定されなかった。現行使用パターン（すなわち、シーズン当り 1 回の適用）から判断して、経皮経路を介する長期曝露が生じるとは予測されない。従って、長期経皮エンドポイントは特定しなかった。同様に、本化学物質はヒト発がん性物質には分類されていないので、発がん性に関するエンドポイントも特定しなかった。

食事摂取による慢性リスク評価に関して、二世代生殖毒性試験における NOAEL 57.3 mg/kg/日を適切なエンドポイントとして特定した。100 倍の不確実性係数を考慮して、慢性 RfD は 0.57 mg/kg/日と算出される（NOAEL 57.3/ UF 100＝0.57）。EPA は、1 倍という FQPA 安全係数を使用したので、メフェンピルジエチルの慢性母集団調整用量（PAD）は 0.57 mg/kg/日と算出される（RfD 0.57/ FQPA 1＝0.57）。

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。ラット出生前発生毒性試験において、母動物毒性存在下であっても、発生毒性を示す証拠は見られなかった。ウサギ発生毒性試験において、母動物毒性存在下で発生毒性が見られた。検討した最高用量水準（250 mg/kg/日）において、高率で流産が発生した。個々の同腹児データについて調査したが、この高い流産率が母動物毒性によるものなのか、あるいは発生毒性によるものなのかに関する証拠は得られなかった。従って、母動物毒性および発生毒性に関する NOAEL および LOAEL はいずれもこの作用に基づいている。ラット二世代生殖毒性試験および出生後発生毒性試験において、親動物毒性を誘発する用量水準以上のみで後世代動物作用が認められた。これら 2 試験で見られた発生（後世代動物）作用は、親動物の体重減少、体重増加抑制または造血器作用存在下での児動物の体重減少および体重増加抑制から構成されていた。メフェンピルジエチルの子宮内または出生後曝露によって、ラットまたはウサギの感受性が上昇するとは考えられない。発生作用は親動物毒性が誘発される用量水準のみで観察された。

結論

メフェンピルジエチ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。EPA は、乳児および小児保護のための 10 倍という安全係数を削除すべきであると決定した。乳児および小児の感受性上昇が示唆されていないこと、食事曝露推定では実際の曝露が過大評価される可能性が高いこと、地下水および地上水由来の飲料水曝露推定では上限濃度が得られること、現時点で住宅使用の登録はなく、乳児および小児でこの種の曝露が起こるとは予想されないこと、などの理由から、FQPA 安全係数を削除（すなわち、1 倍に縮小）する。

TABLE 1.—SUBCHRONIC, CHRONIC, AND OTHER TOXICITY

Guideline No.	Study Type	Results
870.3100	Subchronic feeding studies in mouse	NOAEL = 89.3/105.4 mg/kg/day (milligram/kilogram/day), male and female (M/F) LOAEL = 449.0/523.5 mg/kg/day (M/F) based on decreased body and kidney weight, increased liver weight and hepatocyte hypertrophy in males; decreased bilirubin and increased lactic acid dehydrogenase values in females
870.3100	Subchronic feeding studies in rats	NOAEL = 206.7/223.0 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 660.6/708.9 mg/kg/day(M/F) based on decreased body weight (bwt) gains; decreased erythrocyte counts, hemoglobin and hematocrit values; and increased reticulocyte counts and mean corpuscular volume
870.3150	Subchronic feeding-dogs	NOAEL = 80.5/81.2 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 341.0/336.1 mg/kg/day (M/F) based on increased absolute and relative liver weights and alkaline phosphatase activities in both sexes; focal liver lesions in females; slight anemia in both sexes; decrease in mean bwt and bwt gain in females and decreased food consumption in both sexes
870.3200	28–Day dermal toxicity (rat)	NOAEL = 1,000 mg/kg/day highest dose tested (HDT) LOAEL was not determined, but would be greater than the NOAEL
870.3700	Developmental toxicity in rodents (rat)	Maternal NOAEL < 1,000 mg/kg/day Maternal LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on decrease in body weight gain and food efficiency during the first week of treatment and on increase in absolute and relative spleen weights Developmental NOAEL = 1,000 mg/kg/day Developmental LOAEL = Not determined but would be greater than the NOAEL. Note that only one dose was tested
870.3700	Postnatal developmental toxicity in rodents (rat)	Maternal NOAEL < 1,000 mg/kg/day Maternal NOAEL = 1,000 mg/kg/day based on decrease in bwt gain and food efficiency during the first week of treatment Developmental NOAEL < 1,000 mg/kg/day Developmental LOAEL = 1,000 mg/kg/day based on marginal decreases in fetal bwt and bwt gain during lactation. Note that only one dose was tested
870.3700	Developmental Toxicity in nonrodents (rabbit)	Maternal NOAEL= 100 mg/kg/day Maternal LOAEL = 250 mg/kg/day based on higher rate of abortions and marginal decreases in body-weight gain, food efficiency index and food consumption Developmental NOAEL = 100 mg/kg/day LOAEL = 250 mg/kg/day based on higher rate of abortions
870.3800	Reproduction and fertility effects	Parental-Offspring/Systemic NOAEL = 57.3/76.0 mg/kg/day (M/F) Parental-Offspring/Systemic LOAEL= 306.0/392.0 mg/kg/day (M/F) based on decrease mean bwt and mean bwt gain in parents and offspring and an increase in mean spleen weight an increase in the severity (but not in the incidence) of splenic extramedullary hematopoiesis in females. Reproductive NOAEL = 306.0/392.0 mg/kg/day (M/F): HDT Reproductive LOAEL was not determined but would be greater than the NOAEL
870.4100	Chronic-feeding toxicity-dogs	NOAEL = 51.4/57.6 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 260.2/282.2 mg/kg/day (M/F) based on high ALP levels and increased absolute and relative liver weights in both sexes and grade 1 (minimal) intrahepatic cholestasis in the liver: 2/sex
870.4300	Chronic Toxicity-Carcinogenicity rats	NOAEL = 48.5/60.0 mg/kg/day (M/F) LOAEL = 251.6/318.0 mg/kg/day (M/F) based on significant increases in reticulocyte counts
870.4300	Carcinogenicity mice	NOAEL = 350.8/463.4 mg/kg/day (M/F) LOAEL = (M/F) not determined, however, study considered adequate for carcinogenicity based on results of subchronic study
870.5265	Gene Mutation *Salmonella* and *E. Coli*	Non-mutagenic with or without activation
870.5300	Gene Mutation HGPRT with V79 cells	Non-mutagenic with or without activation
870.5375	Chinese Hamster Lung Fibroblast Assay	No clastogenic response with or without activation

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

Guideline No.	Study Type	Results
870.5395	Micronucleus Assay	No clastogenic response at any dose or sacrifice time
870.5550	Unschedule DNA synthesis	No clear evidence of genotoxicity. However, study not acceptable
870.7485	Metabolism and pharmacokinetics	Single dose of 1 or 100 mg/kg bwt: Urinary excretion - 76–88% of administered radioactivity with 59–72% excreted within first 24 hours. Fecal excretion ranged from 13–32%. 83–91% of administered dose excreted (urine and feces) by 24 hours and 91 to > 99% excreted by 48 hours. At least 68–88% of administered dose absorbed. Recovery in tissues/animal: 0.24% of administered radioactivity (range: 0.07 – 0.51%). General order of concentration plasma > whole blood > lungs > subcutaneous fat > heart > kidneys > retroperitoneal fat > liver > gonads > pancreas > skeletal muscle. No volatile radioactivity detected 0–24 hours after dosing. Between 100–106% of administered radioactivity recovered. Single dose of 1 or 100 mg/kg bwt: Radioactivity rapidly excreted: total of 78–92% excreted by 48 hours. Renal excretion predominant route of elimination (65–72% by 48 hours), indicating that at least 65–72% of the administered dose was absorbed. None of test material found in its original form in urine. Three metabolites identified in urine: 13–26% of the radioactivity was recovered in the feces by 48 hours. The same three metabolites identified in urine were also present in the feces: Proposed metabolic steps: Consecutive hydrolysis (saponification) of the two carboxylic acid ester groups and a decarboxylation of one of the carboxylic groups, resulting in an aromatization of the pyrazoline ring. Enterohepatic circulation is unlikely to play a major role. In males, there appears to be either lower intestinal absorption or a higher biliary excretion when compared to females.

656-4　ラクトフェン
USA
(P-US-656(4)) **EPA** **Office of Prevention, Pesticides And Toxic Substances, Lactofen: Preliminary Human Health Risk Assessment for Tolerance Reassessment incorporating Revised Cancer Unit Risks; PC Code: 128888; DP Barcode: D269621 (2000)**

ハザードプロファイル

ラクトフェン。ラクトフェンは非常に低い急性毒性のプロファイルを有する：急性経口 LD_{50}=5.96 g/kg 体重（毒性カテゴリーIV）、急性経皮 LD_{50}>2.0 g/kg 体重（毒性カテゴリーIII）及び急性吸入 LC_{50}>6.3 mg/L（毒性カテゴリーIV）。さらに、ラクトフェンには皮膚感作性はないが、ごくわずかな皮膚刺激性がみられる。しかし、工業用薬品（MUP）は中等度の眼刺激性物質として分類されている。ハザードプロファイルの概要は表 4 に示す通りである。

Table 4. Toxicology Profile for **Lactofen**

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
Acute Oral Toxicity/Rat: 4.0, 5.06,6.93, 9.12, 12 g/kg/day a.i. Accession No. 073859		LD_{50} Males = 6.7 g/kg b.w. Females = 5.25 g/kg b.w. Combined - 5.96 g/kg b.w.	**Symptoms seen in all dose groups**: decreased activity, ataxia, diarrhea, excessive lacrimation and salivation, wet abdomen. Significant mortality: 12 g/kg dose (4/5 ♂ and all ♀ died on or before 3rd day of study); 6.93 g/kg (3/5♂ and 4/5♀ died within first 3 days of study).[2] **Toxicity Category IV**
Acute Dermal Toxicity/Rabbit: 2.0 g/kg/ b.w. for 24 hrs. Accession No. 073859		LD_{50} > 2.0 g/kg/ b.w.	Symptoms: nasal discharge, soft stools, diarrhea, anorexia, decreased activity, paleness, mucus, and lacrimation. One animal died on day 15 of the study (this death was deemed incidental). **Toxicity Category III**
Primary Eye Irritation/Rabbit: 0.1 ml of Manufacturing Use Product (MUP) Accession No. 073859. **(Original study was unreadable therefore exact % a.i. could not be determined)**		Moderate eye irritant	Conjunctivae involvement (moderate redness, slight chemosis, and minimal discharge) seen in all animals 1 hr. post-dose but cleared after 72 hrs. Iridial irritation in 8/9 animals; cleared by 48 hrs No corneal injury. **Toxicity Category II**
Primary Dermal Irritation/Rabbit: 0.5 ml for 4 hrs. Accession No. 073859		Very slight dermal irritant	Very slight erythema and eschar formation in 5/6 animals which persisted for 48 hrs. **Toxicity Category IV**
Acute Inhalation Toxicity/Rat: Nominal Concentration of 52 mg/L (analytical concentration of 6.3 mg/L) for 4 hrs. Accession No. 073859		LC_{50} Combined > 6.3 mg/L	Nasal discharge, ataxia, decreased activity and labored breathing seen within the first few hours post-dosing. All clinical signs had resolved by day 5 of the study. One animal died on day 3 of the study; this death was classified as incidental. **Toxicity Category IV**

Table 4. Toxicology Profile for Lactofen (Continued)

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
Dermal Sensitization - Guinea Pig 50% MUP. Accession No. 073859			Not a dermal sensitizer
Dermal Penetration Study - RAT: 3.6, 18.1, and 72.3 $\mu g/cm^2$. Extent of absorption was determined at 0.5, 1, 2, 4, 10, and 72 hrs. after exposure to the test article. Accession No. 073843		1-4% dermal absorption at the 4 and 10 hr. time points	No systemic toxicity was reported. ^{14}C-PPG-844 (lactofen) was observed in the blood 2 hrs. post-application. Levels of compound continued to rise over the next 24 hrs. plateaud and remained constant up to 72 hrs. (terminal sacrifice). After 72 hrs. ~ 8-10% of test article is absorbed through the skin.
Dermal Penetration Study - MONKEY 100 $\mu g/cm^2$ (exposure time 10 hrs.)		4.6% dermal absorption throughout the duration of the study.	No systemic toxicity reported.
Metabolism and Pharmacokinetics Study - RAT. Doses: 125 or 1250 mg/kg (gavage). Accession No. 071222			Seventy two hours after administration ≥ 97% of the radiolabel was recovered in the excreta (urine and feces). Urinary excretion comprised 39 - 56% of the dose while the fecal output totaled ~ 43 - 67% of the dose. While the parent compound, lactofen, was the major metabolite in the feces, the major metabolite in urine was acifluorfen which accounted for > 90% of the radioactivity recovered in this fraction. The maximum percentage of administered radioactivity that accumulated in a tissue sample was 0.55 - 0.75% in the liver.

Table 4. Toxicology Profile for Lactofen (Continued)

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
Chronic Feeding Study/Dog: 0, 40, 200, and 1000/3000 ppm (0, 0.79, 3.96, 19.78/59.33 mg/kg/day) 1 year MRID No.41967901	0.79	3.96 based on proteinaceous casts in the kidneys (1/6 ♂), and statistically significant increases in the absolute weights of the thyroid and adrenal glands in males.	**Effects seen at the highest-dose tested (19.78/59.3 mg/kg/day)** included: 1) decreases in body weight, body weight gain, and food consumption in males only; 2) decreases in the red blood cell count (RBC), hematocrit and hemoglobin levels as well as increases in the leukocyte and lymphocyte counts (males and females) [these changes in hematology and clinical chemistry parameters were first noted during the month 5 evaluation and persisted until the end of the study period]; 3) statistically significant decreases in the absolute weights of the heart, spleen, adrenals, thyroid, and kidneys; 4) statistically significant increases in the relative weights of the liver and kidneys (organ/body weight); and 5) increase in the incidence of proteinaceous casts in the kidneys (2/6 ♂, 1/6 ♀).
Carcinogenicity/Mouse: 0, 1.4, 7.1, and 35.7 mg/kg/day. 18 months Accession No. 073848	**Could not be established**	1.4 (LDT) based on hepatocytomegaly, increased liver weight, and increased sinusoidal cell pigmentation.	**Effects seen at the 7.1 mg/kg/day dose level included:** 1) increases in liver weight; 2) increased incidence of dark colored and/or enlarged livers; 3) hepatocytomegaly; 4) increased incidences of focal cell alteration and sinusoidal cell pigmentation in the liver; and 5) hepatocellular adenomas. **At the highest-dose tested (35.7 mg/kg/day), the severity of these signs of toxicity was increased. Other effects noted at the 35.7 mg/kg/day dose level were:** 1) increase in the incidence of non-neoplastic and neoplastic liver masses; 2) increase in kidney pigmentation and 3) increase in the incidence of cataracts.

Table 4. Toxicology Profile for Lactofen (Continued)

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
Combined Chronic/Oncogenicity Study/RAT: 0, 2, 19, 38, and 76 mg/kg/day for 104 wks. MRID No. 150329	2	19 based on statistically significant increases in the incidence of mottled or discolored livers and changes in clinical chemistry.	**Effects seen at 38 mg/kg/day included**: 1) decreased food consumption, 2) increased incidence of mottled diffusely dark livers and kidneys, 3) increased incidence of dark discoloration of the testes, 4) decreases in hematocrit and hemoglobin levels, 5) increases in aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase levels. 6)decreases in cholesterol, blood urea nitrogen, and total protein globulin levels, and 7) increased incidence in the pigmentation of hepatocytes, Kupffer cells and renal cortical tubule cells. **Effects seen at the 76 mg/kg/day dose level (HDT)[5] were similar to those seen at the 38 mg/kg/day but more severe. In addition other effects seen at this dose level were:** 1) decreased body weight; 2) mortality; and 3) increased incidence in basophilic or eosinophilic foci of cellular alteration; and 4) increased incidence of neoplastic liver nodules.
Prenatal Developmental Study/Rat: 0, 15, 50, or 150 mg/kg b.w. in GD 6-19. Accession No. 071226	Maternal: 50 Developmental: 50	Maternal: 150 based on signs of toxicity (excessive salivation, lethargy, dried red material around the nares and inguinal regions) and statistically significant decreases in body weight gain. Developmental: 150 based on decreased fetal weight and skeletal abnormalities (increased incidence of bent ribs and/or limb bones) and reduced ossification of vertebral arches.	

Table 4. Toxicology Profile for Lactofen (Continued)

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
Developmental Toxicity/ Rabbit: 0, 1, 4, 20 mg/kg/day. GD 6 - 18.	**Could not be established**	Maternal > 20 (HDT) Developmental > 20 (HDT)	The only effect seen in this study was a decrease in food consumption by the does. This was not accompanied by decreases in body weight or body weight gain. **The HIARC considers this study as unacceptable/non-ungradable based on the fact that the dosing was inadequate.**
Multigeneration Reproduction Study/Rat: 0, 50, 500, or 2000 ppm (0, F0 males 2.6 /F0 females 3.1 mg/kg/day; F1 males 2.7/F1 females 3.3 mg/kg/day, F0 males 26.2/F0 females 31.8 mg/kg/day; F1 males 26.7/F1 females 32.9 mg/kg/day, and F0 males 103.5/F0 females 121.3 mg/kg/day; F1 males 115.4/F1 females 138.9 mg/kg/day. Accession Nos. 072201, 072202, 072203	Parental: 2.6 Offspring: 2.6 Reproductive . 2.6	Parental: 26.2 based on mortality and decreased male fertility. Offspring: 26.2 based on reduced pup body weigh and decreases in the absolute and relative spleen weight Reproductive: 26.2 based on decreased male fertility.	**For parental groups at the high-dose level**, in addition to death, there was: 1) decrease in body weight/gain; 2) increases in spleen and liver weights; 3) increase in the number of litters with dead pups at birth [both litterings]; 4) increased incidence of liver [hepatocytic centrolobular degeneration and necrosis] and spleen [extramedullary hematopoiesis] microscopic lesions: 5) increases in testis weight; 6) increased incidence of bilateral degeneration or maturation arrest of germinal epithelium in the testes, hepatocytic centrolobular degeneration, necrosis in the liver, and extramedullary hematopoiesis in the spleen. **For offspring groups at the high-dose level**, in addition to decreased pup body weight, there was: 1) decreased pup survival; and 2) decreased testes [F1 and F2], brain [F1, both sexes], spleen [F1 and F2, both sexes], and liver weights [F1 males].
Subchronic Oral Toxicity Study/RAT: 0, 2.9, 14.1, or 73.7 mg/kg/day for ♂: 0, 3.5, 17.0, and 84.5 mg/kg/day for ♀. 13 weeks. Accession No. 071224.	14.1	73.7 based on decreased body weight, increased incidence of anemia, increased levels of serum enzymes and bilirubin, decreased levels of glucose, increased liver weights, and increased incidence of microscopic liver lesions.	

Table 4. Toxicology Profile for Lactofen (Continued)

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
Subchronic Oral Toxicity Study/MOUSE: 0, 5.7, 28.6, 142.9, 714.3, or 1,428.6 mg/kg/day. 90 days. MRID No. 00132882	**Could not be established**	**28.6 mg/kg/day based on changes clinical chemistry parameters, increases in organ weight and histopathological findings.**	All animals at the two highest-doses tested died within the first 3 weeks of the study. A myriad of effects including changes in hematology, clinical chemistry, and organ weight parameters were noted at the 142.9 mg/kg/day dose level. **During week 7 of the study period, the 5.7 mg/kg/day dose level was increased to 285.7 mg/kg/day to assess the maximum tolerated dose level (MTD). As a result, no NOAEL could be determined.**
Salmonella typhirium/mammalian microsome mutagenicity assay. Doses 50 - 5000 μg/plate ± S9 activation. MRID 00150346.			No cytotoxicity evident at ≥50 μg/plate in the absence or presence of metabolic activation. **PPG-844 induced a dose-related increase in revertant colonies of strain TA1538 in the absence of S9 activation; however, no effect seen in strain TA98 (derived from TA1538).**
Salmonella typhirium/mammalian microsome mutagenicity assay. Doses 50 - 5000 μg/plate ± S9 activation. MRID 00150347			Cytotoxicity was not evident for any strain up to the limit dose (5000μg/plate). **No evidence of PPG-844 induced mutagenic effect.**
In vitro cytogenetic assay with Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. Doses: 31.25 - 500 μg/ml + S9 activation and 15.63 - 250 μg/ml - S9 activation. MRID No. 00150626			No evidence of clastogenic effect in the presence or absence of S9 activation.
Mammalian Cells in Culture Gene Mutation in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. Doses: 25-150 μg/ml. MRID No. 00150348			No evidence of cytotoxicity at any dose tested. **No clear indication of mutagenic effect in the presence or absence of S9 activation.**
Unscheduled DNA Synthesis/I^{125} mouse hepatocytes: 5×10^{-6} to 5 mg/ml for 19 hrs. MRID No. 00156064		Cytotoxicity at $\geq 5 \times 10^{-2}$ mg/ml	No UDS

Table 4. Toxicology Profile for Lactofen (Continued)

Study Type	NOAEL (mg/kg/day)	LOAEL (mg/kg/day)	Additional Relevant Data
In vivo DNA covalent binding in mouse liver Dose: ^{14}C-PPG-844 at 3.8 mCi/mmole			A covalent binding index of 1.4 ± 0.6 was determined for lactofen. This suggests a low binding to mouse hepatic DNA may occur. This finding could not be attributed solely to DNA binding since some protein-binding of the parent compound and/or metabolite could be occurring.

ラクトフェンは構造上、ジフェニールエーテル系グループとして、げっ歯類に発癌性が認められる４つの化学物質、すなわちアシフルオルフェンナトリウム（ラクトフェンの

主要代謝物)、ニトロフェン、オキシフルオルフェン及びホメサフェンと同類にある。アシフルオルフェンナトリウムはマウスにおいて肝細胞腺腫及び肝細胞癌を発生させるが、ラットにおいては陰性反応を示す。ニトロフェンはマウスにおいて肝細胞癌を、ラットにおいて膵癌を発生させる。オキシフルオルフェンはマウスにおいて肝臓腫瘍に対する陽性反応をわずかに示すがラットにおいては陰性反応を示す。ホメサフェンについてはマウスにおいて肝細胞腺腫及び肝細胞癌を発生させる[1]。ラクトフェンの発癌性に関する適切なデータは1987年に癌ピアレビュー委員会（CPRC）によって評価された。CPRCは、ラクトフェンを、発癌性評価B2に分類し、Q_1*を1.19×10^{-1}（mg/kg/日）$^{-1}$とした。この決定は、マウスにおける肝臓腺腫及び肝臓癌を合わせた発生率の上昇と、ラットにおける肝臓腫瘍結節及び細胞変化巣（腫瘍の前駆体になる可能性がある）の発生率上昇によるものである。

注[1] Health Effects Division Evaluation of Lactofen Memo：ラクトフェンについての健康効果部門評価 （1987年2月5日）

ラクトフェンの慢性毒性プロファイルは、肝臓及び腎臓がこの化学物質の標的器官であるということを明確に示している。ラットを用いた慢性毒性/発癌性併合試験では、用量2 mg/kg/日では何ら毒性は認められなかった。毒性が報告された最低用量は、19 mg/kg/日で、このよう用量では以下の毒性が認められた。

1) 斑状に又は散漫に濃く変色した肝臓及び腎臓の発生率の上昇。
2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスセフェラーゼ及びアルカリホスファターゼの上昇。
3) コレステロール、総タンパク質、グロブリン、血液尿素窒素の低下。臨床化学検査値のこのような変動の多くは肝毒性を示している。

本試験の高用量においては、上記の毒性の程度は増強し、その他の毒性としては精巣の濃い変色が認められた。ラットを用いた亜慢性経口毒性試験においても同様の毒性が報告された。マウスを用いた癌原性試験では、1.4 mg/kg/日と、低用量において毒性が認められた。用量1.4 mg/kg/日における毒性として、肝臓重量の増加、肝細胞肥大の発生率上昇及び類洞細胞色素沈着の増加が認められた。高用量においては、このような毒性徴候の程度は重く、肝臓の非腫瘍性病変のみならず腫瘍性病変も報告された。イヌを用いた慢性経口毒性試験では、用量3.96 mg/kg/日で、腎臓のタンパク円柱の発生率上昇及び雄の甲状腺

と副腎の絶対重量の統計学的に有意な減少が認められた。最高用量 19.78 mg/kg/日では、試験動物（イヌ）に、軽微な貧血、腎臓の絶対重量及び相対重量（腎臓/体重比）の増加並びに腎臓のタンパク円柱の発生率上昇が認められた。

ラクトフェン投与によって影響を受ける可能性のある生殖発生パラメータを、ラットを用いた二世代生殖試験及び発生毒性試験並びにウサギを用いた発生毒性試験を行い検討した。ラットを用いた二世代生殖試験では、最初に、約 26.2 mg/kg/日（親動物群に投与した用量に基づく）の用量で、仔ラットの体重減少及び脾臓の絶対・相対重量の減少が認められた。これらの毒性が親動物群における大量死及び雄受胎能低下を引き起こすのと同じ用量で認められているということは注目すべきところである。ラットを用いた発生毒性試験では、発生毒性として、150 mg/kg/日の用量において、胎児体重減少並びに骨格異常（肋骨変形、四肢変形及び椎弓骨化の遅延の発生率上昇）が認められた。前述と同様に、発達している受胎産物に対して副作用を引き起こす用量が、親動物群における毒性徴候（例えば、過剰流延、嗜眠及び体重増加抑制）をももたらす。ウサギを用いた発生毒性試験を規制当局に提出しているが、最高用量（20 mg/kg/日）において母動物群に毒性症状が認められなかったことから、HIARC はこの試験を容認できないと判断した。同委員会は、この試験で用いられた用量が、ウサギにおけるラクトフェンの発生毒性能の評価には不適切であると判断しており、他のウサギを用いた発生毒性試験を実施し、規制当局に提出して評価を求めるよう勧告している。

ラクトフェンに関する変異原性データベースは、ラクトフェンには変異原活性又は遺伝毒性活性がほとんどないということを示唆している。ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）/哺乳動物ミクロソームによる変異原性試験のうち、1 試験において変異原性に対する陽性反応が報告されたが、2 回目の試験では陽性反応は報告されなかった。さらに、ラクトフェンは、染色体異常、不定期 DNA 合成又は DNA 修復阻害を誘発するとは考えられなかった。

現在のところ、ラクトフェンのデータベースには、急性神経毒性試験、亜慢性神経毒性試験、発生神経毒性試験又は急性遅発性神経毒性試験は含まれていない。これらの試験が実施されないことがデータの欠落になるとは考えられない。というのは、連邦行政規則

集セクション 158.340（Code of Federal Regulations §158.340）に従って、“被験物質が、アセチルコリンエステラーゼの機能低下を引き起こすかあるいは遅発性神経毒性を引き起こす物質と構造的な関連があるという、有機リン殺虫剤又はその代謝物か分解産物でない限り”もしくは“急性経口試験、急性経皮試験又は吸入試験で神経障害又は神経毒性が認められない限り”、これらの試験は必要とされないからである。

ラット代謝試験では、ラクトフェンは代謝されアシフルオルフェンになり、尿及び糞便の両方を経て排泄されることがわかった。ラクトフェンは糞中で見られる主要化合物で、一方、尿中ではアシフルオルフェンが放射能の 90%余りを占めた。いずれの組織においても投与された放射能はわずかに認められ、肝臓（主要標的器官の 1 つ）では投与された放射能の 0.8%未満が認められた。

FQPA（食品品質保護法）考察

本委員会は、ラクトフェトンの安全係数を以下の理由により **3x に減ずる**よう推奨した。

1) 有効なデータから、ラットにおいて出生前及び/又は出生後のラクトフェン暴露による量的又は質的な感受性亢進の兆候が見られない。
2) 適切な実データ、代理データ及び/又はモデリングアウトプットが有効であり、食品暴露評価を十分に行ない、スクリーニングレベルの飲料水暴露評価を行なうことができる（現在、住宅用の使用はない）。
3) 十分にウサギ発生試験が優れている。

ウサギを用いた発生毒性試験（データの欠落があると考えられる）でしか、出生前の暴露に関する情報（単回投与後に発生する可能性があると考えられる）が提供されないであろうという理由から、ラクトフェンについての FQPA 安全係数は、**急性摂食リスク評価**に関する **13～50 歳の女性母集団サブグループ**に対して適応される（現在、住宅用のシナリオはない）。

用量－反応評価及びハザードエンドポイントの選択

表２にラクトフェンの種々のヒトに対する健康リスク評価のために選択した、用量及び毒性エンドポイントの要約を示す。

Table 2. Summary of Dietary Endpoints and Doses for **Lactofen**

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg/day)	ENDPOINT	STUDY
Acute Dietary Females 13+	NOAEL = 50 LOAEL = 150 UF = 100 FQPA SF = 3	Decreased fetal weight and skeletal abnormalities.	Developmental Toxicity Study - RAT
	Acute RfD = 0.5 mg/kg b.w. **Acute Population Adjusted Dose** = 0.17 mg/kg b.w.		
Chronic Dietary	NOAEL = 0.79 LOAEL = 3.96 UF = 100 FQPA SF = 1	Increased incidence of proteinaceous casts in the kidneys and statistically significant decreases in the absolute weight of thyroid and adrenal glands in males.	Chronic Oral Toxicity Study - DOG
		Chronic RfD = 0.008 mg/kg/day **Chronic Population Adjusted Dose** = 0.008 mg/kg/day	
Carcinogenic Effects	$Q^*_1 = 1.19 \times 10^{-1}$ $(mg/kg/day)^{-1}$	Increase in the combined incidence of liver adenomas and carcinomas in mice and increases in liver neoplastic nodules and foci of cellular alteration (possible precursor of tumors) in rats	

662　リムスルフロン
USA
(P-US-662) EPA Rimsulfuron(N-((4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)aminocarbonyl)-3-(ethylsulfonyl)-2-pyridinesulfonamide); Pesticide Tolerance. Federal Register. Vol.63. page 16690, April 6 (1998)

A.　毒性学的プロファイル

リムスルフロンによって誘発される毒性作用の性質について、以下で考察する。

1. 数種の急性毒性試験から、工業用リムスルフロンは急性経皮毒性および一次眼刺激性に関して毒性カテゴリーIII、急性経口毒性、急性吸入毒性、一次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。
2. イヌを用いた亜慢性混餌投与試験における無影響量（NOEL）は雄で 9.63 mg/kg/日、雌で 10.6 mg/kg/日であった。
3. ラットを用いた亜慢性混餌投与試験における NOEL は雄で 102 mg/kg/日、雌で 120 mg/kg/日であった。
4. ラット発生毒性試験における発生毒性に関する NOEL は検討した最高用量である 6,000 mg/kg/日以上であった。
5. ウサギ発生毒性試験における発生毒性に関する NOEL は 500 mg/kg/日であった。
6. ラット二世代生殖毒性試験における生殖毒性に関する NOEL は雄で 165 mg/kg/日、雌で 264 mg/kg/日であった。
7. in vitro 遺伝子突然変異試験（CHO/HGPRT）において、代謝活性化系存在下または非存在下で変異原性の証拠は認められなかった。
8. ラット初代培養肝細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成試験において、DNA 傷害または修復を示す証拠は得られなかった。
9. 哺乳動物細胞（ヒトリンパ球）を用いた細胞遺伝学的試験において、代謝活性化系存在下または非存在下で染色体異常誘発作用は認められなかった。
10. マウス in vivo 小核試験において、小核を有する多染性赤血球が誘発されることはな

かった。

11. マウス in vivo 小核試験において、骨髄細胞中の小核を有する細胞の出現頻度に有意差は認められなかった。
12. イヌ 1 年間混餌投与試験における NOEL は雄で 1.6 mg/kg/日、雌で 86.5 mg/kg/日であった。81.8 mg/kg/日処置群の雄で認められた影響の生物学的意味合いに疑問があったため、HED のハザード特定評価審査委員会は、リスク評価を目的とした場合にのみ 81.8 mg/kg/日を NOEL にすることに決定した。
13. マウス 18 ヵ月間慢性毒性/発がん性試験における全身作用に関する NOEL は雄で 351 mg/kg/日、雌で 488 mg/kg/日であり、本試験条件下において、雄で 1,127 mg/kg/日、雌で 1,505 mg/kg/日の検討した最高用量まで、発がん性は認められなかった。
14. ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験における全身作用に関する NOEL は雄で 11.8 mg/kg/日、雌で 163 mg/kg/日であり、本試験条件下において、雄で 414 mg/kg/日、雌で 569 mg/kg/日の検討した最高用量まで、発がん性は認められなかった。

イヌ 1 年間混餌投与試験における NOEL 81.8 mg/kg/日と安全係数 100 に基づいて、参照用量（RfD）は 0.818 mg/kg/日に設定されている。この耐容量と既存耐容量で理論的最大残留量に 0.00452 mg/kg/日の寄与を示し、1～6 歳の小児の場合、参照用量（RfD）の 0.19%未満が利用されることになる。利用される RfD の割合が 1～6 歳の小児に比べて大きくなる母集団部分群は存在しない。

毒性学的エンドポイント

1. 急性毒性：いずれの試験においても、単回曝露（投与）に起因する毒性学的作用は認められなかった。従って、リスク評価は不要である。

2. 短期および中期毒性：EPA は、短期および中期曝露によって有意な毒性作用が生じることを示唆する証拠は得られていないと結論している。

3. 慢性毒性：EPA は、リムスルフロンの RfD を 0.818 mg/kg/日に規定している。この RfD はビーグル犬を用いた 1 年間混餌投与試験の雄動物における全身毒性に関する

NOEL 81.8 mg/kg/日に基づいている。

4. 発がん性：1994 年 7 月 29 日、HED の RfD/ピアレビュー委員会はリムスルフロンをグループ E 化学物質に分類した。HED のハザード特定評価審査委員会（HIARC）は、EPA の発がん性リスク評価ガイドライン案（1996 年 4 月 10 日）に従って、リムスルフロンを「ヒトに対しておそらく発がん性なし」に分類した。

乳児および小児の安全係数

i. 全般:残留リムスルフロンに対する乳児および小児の追加感受性に関する評価において、EPA は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由来のデータについて検討した。

ii. 発生毒性および生殖毒性試験:出生前発生毒性試験データにおいて、リムスルフロンの子宮内曝露を受けたウサギの感受性が上昇することを示す証拠は得られていない。さらに、多世代生殖毒性試験データにおいて、子宮内または出生後曝露を受けたラットの感受性上昇は確認されていない。両試験において、母動物作用に関する LOEL は後世代動物作用に関する NOEL 以下であった。

食事摂取による慢性リスク評価に関して、EPA は、（FQPA によって要求されている）乳児および小児の感受性上昇を考慮した 10 倍という安全係数を削除すべきであると決定した。データベースが完全であることが 10 倍という安全係数を除去する根拠となっている。（種間および種内変動に関する各 10 倍の不確実性係数を考慮した）現在の 100 倍という不確実性係数は、以下の理由から、リムスルフロン曝露によるこれらの母集団部分群保護を保証するのに十分である。

a. リムスルフロンの出生前または出生後曝露を受けた若齢動物の感受性が上昇することを示す証拠は得られていない。

b. ラットおよびウサギにおいて、母動物に比べて、子宮内曝露を受けた胎児の感受性が上昇することはない。

c. ラット多世代生殖毒性試験において、親動物に比べて児動物の感受性が上昇することはない。

d. リムスルフロンの総合的毒性プロファイルを考慮した場合、注目されることとして、全ての短期および長期試験において、毒性作用は限度用量またはその付近のみで観察された。

38　アバメクチン（イバメクチン）
米国
(A-US-38(16)) **FDA** **Environmental Impact Analysis Report, IVOMEC (1985)**

毒性

イバメクチンは、Ames 微生物学的突然変異試験およびマウスリンフォーマ細胞系を用いる哺乳類突然変異試験において陰性であることが示されている。また、イバメクチンは、培養ヒト線維芽細胞において不定期 DNA 合成を引き起こさなかった。これらの試験の結果は、遺伝毒性の危険とイバメクチンの使用との関連を示さなかった。

イバメクチンは、ラット、ウサギおよびマウスにおいて母動物毒性を生じる用量またはその付近で催奇形性がある。催奇形性の証拠は、3 動物種すべてに低頻度で発生する口蓋裂およびウサギの胎仔においてのみ発生する前肢の湾曲に限定された。マウスは 0.2 mg/kg/日の用量で母動物毒性を示し、0.4 mg/kg/日で催奇形性を示すイバメクチンの作用に対して最も感受性の強い動物種である。0.1 mg/kg/日の用量では、マウスにおいて母動物毒性も催奇形性も示さなかった。ウサギでは、6 mg/kg/日で母動物毒性および催奇形性が認められ、催奇形性は 3 mg/kg/日の用量でも認められた。ウサギにおける 1.5 mg/kg/日の用量では母動物毒性も催奇形性も認められなかった。ラットにおける母動物毒性および催奇形性に関する閾値は 10 mg/kg/日で、5 mg/kg/日の用量では母動物毒性も催奇形性も認められなかった。

ラットにおける生殖試験および急性試験において、成獣よりも新生仔の方がイバメクチンの毒性に対して有意に影響を受けやすいことが証明された。仔ラットについての LD_{50} は、成獣の LD_{50} の約 10 分の 1 である。ラット生殖試験では、1.6 mg/kg/日の用量で新生仔死亡率が上昇した。生殖試験から得られた離乳ラット（約 4 週齢）にイバメクチンを最高 1.6 mg/kg/日の用量で投与した 14 週間経口毒性試験では、投与に関連した死亡例はなかった。

上述のラットにおける 14 週間経口毒性試験では、0.4 mg/kg/日の用量では投与に関連する影響は認められなかった。0.8 および 1.6 mg/kg/日の用量では、うっ血および髄外造血に由

来する脾臓腫大が数例のラットで発生した。これは腎尿細管上皮における鉄陽性色素の蓄積および骨髄の過形成を伴った。

イヌにおける 14 週間経口毒性試験では、0.5 mg/kg/日を投与した動物において投与関連性の影響は認められなかった。1 および 2 mg/kg/日を投与したイヌは散瞳を発現し、体重がわずかに減少した。2 mg/kg/日を投与したイヌ 8 頭中 4 頭は振戦、運動失調および食欲不振を発現し、脱水状態になった。これらのイヌを試験終了前に屠殺して調べたところ、瀕死期胃腸管出血および／またはうっ血が 2 頭に認められた。投与に関連するその他の組織学的変化はいずれのイヌにも認められなかった。

イバメクチンをミセル製剤で経口投与したヒツジは、用量が使用濃度の 20 倍（4 mg/kg）を上回るまでは重篤な反応の徴候を示さなかった。最高 8,000 mcg/kg の用量でのイバメクチンの影響を検討するために計画されたウシの試験では、この用量で 4 頭中 3 頭が死亡したが、使用濃度の用量の 30 倍である 6,000 mcg/kg では、中毒による一般状態の変化は認められなかった。

試験は、毒性の徴候（部分散瞳）が、提唱される使用濃度の約 15 倍の濃度でウマ数頭に認められ、中毒および死亡例が使用濃度の約 60 倍の用量（12 mg/kg）を投与されたウマで発生したことを示している。

ブタにおいてイバメクチンによって引き起こされた急性毒性の一般状態は嗜眠で、次いで運動失調、散瞳、間欠性振戦、強制呼吸および横臥位である。これらの徴候はイバメクチン 30 mg/kg（推奨使用濃度の 100 倍）を皮下投与したブタで発現した。最高 15 mg/kg（推奨使用濃度の 50 倍）の用量のイバメクチンを投与したブタは、毒性の徴候を示さなかった。

180　クロルスロン
米国
(A-US-180(2)) **FDA** **Environmental Impact Analysis Report, Clorsulon (1985)**

毒性

食用動物に用いられる殺肝蛭薬であるクロルスロンは、Ames 試験およびチャイニーズハムスターV-79 細胞の両方において、変異原性について陰性であった。また、ヒト線維芽細胞における不定期DNA 合成またはDNA 鎖切断のいずれかの誘導についてのラット肝ミクロソーム活性化系を用いた場合、または用いない場合の試験は、いずれも陰性であった。マウスにおける *in vivo* 細胞遺伝学的試験では、クロルスロンが骨髄に対して細胞毒性を有することが証明された 500 mg/kg を上回る用量でのみ、染色体切断および微小核の有意な増加を引き起こすことが明らかになった。非細胞毒性用量では、染色体異常誘発活性は認められなかったため、提唱されるクロルスロンの使用からは遺伝毒性の危険性は予想されない。

クロルスロンによる催奇形性試験が、マウスおよびウサギにおいて 2、10 および 50 mg/kg/日の用量で行われた。最高用量での胎仔体重減少が、両方の動物種において投与に関係する唯一の所見であった。クロルスロンを最高 50 mg/kg/日の用量で投与したいずれの動物種においても、催奇形性の証拠は認められなかった。

ラット生殖試験では、交配成績、生殖状況、または着床後生存率に対する影響は、試験した最高用量である 100 mg/kg/日を投与した雌では認められなかった。平均妊娠期間の延長が 100 mg/kg/日を投与した雌で認められたのに対し、この群では分娩後 1 日目の同腹仔当たりの仔の平均体重が減少した。哺育 7 日目までに、仔の体重に対するこの影響はもはや認められなくなった。最高 30 mg/kg/日の用量は、検討したパラメータのいずれに対しても有害影響を引き起こさなかった。

子宮内暴露後のラットにおける 13 週間経口毒性試験では、最高 30 mg/kg/日の用量で投与

に関連する影響は認められなかった。300 mg/kg/日の用量では、アルカリホスファターゼ活性のわずかな上昇が雄ラットにおいてのみ生じた。イヌにおける14週間経口毒性試験では、最高8 mg/kg/日の用量では投与に関連する影響は生じなかった。32 mg/kg/日以上の用量では、好中球減少および貧血が認められた。これらの変化は骨髄過形成および脾臓ヘモジデリン沈着症を伴い、貧血の起源は溶血であることが示唆された。

最高80 mg/kg/日の用量での子宮内暴露後のラットにおける54週間慢性毒性試験では、薬物に起因する影響は生じなかった。また、それぞれ最高49および300 mg/kg/日の用量でのラットおよびマウスにおける生涯発がん性試験は、発がん作用の形跡を示さなかった。

イヌにおける14週間試験から得た8 mg/kg/日の最低無影響量および食用動物中に存在する極めて低い組織残留濃度に基づき、クロルスロンについて提唱される治療的使用にはかなりの安全域マージンがあると結論付けられる。

318　センデュラマイシン
米国
(A-US-318) **FDA** **Freedom of Information Summary NADA 140-940 (1994)**

A. 毒性

別途指定がなければ、すべての試験はバルクのセンデュラマイシンナトリウムを使って行った。下記に引用した用量は、センデュラマイシン活性に換算して示す。分子量に基づくと、センデュラマイシンはセンデュラマイシンナトリウムの約97.5%に相当する。きわめて重要な試験はすべて、試験適正実施基準（GLP; 21 CFR 58）に従って行った。

毒性および多世代繁殖安全性に関する従来の試験はすべて、コネティカット州グロトンにある Pfizer Central Research 施設で行われた。遺伝毒性試験は Pfizer Central Research（コネティカット州グロトン；Ames およびマウスリンフォーマ）と Hazleton Laboratories America（メリーランド州ケンジントン；UDS）の両方で行われた。

催奇形性／胎仔毒性試験はフランスのアンボアーズにある Pfizer Central Research の施設で行われた。イヌにおける心臓血管生理学的研究は、Battelle Memorial Institute（オハイオ州コロンバス）で行われた。

a. ラットにおける1ヶ月間混餌投与試験

プロトコル No. 85-564-01 は 1985 年 10 月 21 日に開始された。センデュラマイシンを Long-Evans 系ラット雌雄各5匹から成る群に、1日摂取量が 0、0.14、0.28、0.56、1.12、および 2.24 mg/kg となるように5週間混餌投与した。

体重および摂餌量は週 1 回モニターし、それに従って混餌率を調整した。各動物を 1 日 2 回観察した。血液生化学プロファイルは投与開始前および投与期間中に 3 回求めた。すべてのラットを試験終了時に屠殺し、肉眼的剖検に供した。腎臓および肝臓の重量を求め、選択した主要な臓器を病理組織学的検査に供した。

高用量（2.24 mg/kg/日）群の雌は体重増加抑制を示し、試験終了までに体重が対照群より14.7%減少した。組織学的に見ると、雌雄1匹ずつが小葉中心性肝細胞肥大を示した。肝臓の脂肪の軽度な変化が1.12 mg/kg群の雄2匹に認められた。無影響量は0.56 mg/kg/日であった。

b. イヌにおける1ヶ月間混餌投与試験

プロトコルNo. 85-564-03は1986年1月27日に開始された。7ヶ月齢のビーグル犬の雌雄各2頭から成る4群に、センデュラマイシンを1日用量が0、1、2または4 mg/kgとなるように混餌投与した。正確な投与量は、週ごとの体重および1日摂餌量のモニタリングを通して確認した。各イヌは1日少なくとも2回観察した。投与前および投与期間中に行った評価は以下のとおりであった：ECG、収縮期血圧、検眼鏡検査、血液生化学検査、血液学的検査、および尿検査であった。すべての動物を詳細な肉眼的剖検に供し、採取した主要な臓器のサンプルを病理組織学的検査に供した。高用量群のイヌにおいて進行性運動失調が、CPK、SGOTおよびSGPTの上昇と共に認められた。

4 mg/kgの用量は、イヌ2頭における起立および歩行の一時的困難、ならびに他の2頭における完全かつ永久的な起立不能に及ぶ影響を引き起こした。血清中のCPK、SGOTおよびSGPT活性の上昇が4 mg/kg用量群のすべてのイヌで発生し、明らかな筋肉変性、壊死および神経障害が鏡検によって認められた。2 mg/kgの投与を受けたイヌは、一般状態は正常に見えたが、いずれのイヌもある程度のCPK上昇を示し、1頭についてはSGPTおよびSGOTのある程度の上昇も示した。2 mg/kgのイヌ1頭は、鏡検で筋肉変性および壊死の形跡を示した。無影響量は1 mg/kg/日であった。

c. ラットにおける3ヶ月間混餌投与試験

プロトコルNo. 87-564-05は、1988年2月15日に開始された。離乳したばかりのLong-Evans系ラットに、センデュラマイシンを1日用量が0、0.25、0.5または1 mg/kgとなるように、99～102日間連日混餌投与した。試験群は雌雄20匹ずつのラットで構成され、同時に実施した多世代試験のF1a同腹仔に由来するものであったため、暴露は事実上子宮内で始まった。体重および摂餌量を週1回測定し、それに応じて正確な投与量を保証するために飼料

含有率を調整した。一般状態の観察は1日2回行った。追加評価は以下のとおりであった：検眼鏡検査、血液生化学検査、血液学的検査および尿検査。すべての動物を試験終了時に肉眼的剖検に供し、主要な臓器の重量を測定した。十分な範囲の組織のサンプルを病理組織学的評価のために採取した。

いずれの用量でも影響または病変は認められなかった。NOELは1.0 mg/kg/日であった。

d. ビーグル犬における1年間混餌投与試験

プロトコルNo. 89-564-12は、1990年1月に開始された。ビーグル犬雌雄各5頭から成る群に、センデュラマイシンを1日用量が0.0、0.1、0.3および1.0 mg/kgとなるように373日間連続混餌投与した。正確な投与量を、週1回の体重および1日1回の摂餌量のモニタリングを通して確認した。各イヌを一般状態および摂餌量について1日1回観察した。体重は週1回記録した。検眼鏡検査、ECGおよび血圧ならびにさまざまな血液生化学検査、血液学的検査および尿検査値の測定を定期的に行った。試験終了時に、すべてのイヌを屠殺し、詳細な肉眼的剖検に供した。腎臓、肝臓および精巣について絶対重量を記録した。広範囲のリストの臓器から得た組織を固定し、網膜の超微細構造の検査など、組織学的に検査した。

1.0 mg/kg群では、以下の影響が認められた：収縮期血圧の上昇、ヒアリン変性、タペートと非タペートの両方の領域における網膜桿状体および錐体細胞部分の分裂、ならびに組織学的に網膜剥離域として認められる、眼底鏡検査で見える環状の病変。網膜変性は薬物投与開始6ヵ月後から高用量群のイヌ10頭中5頭に認められた。ソルビトールデヒドロゲナーゼ値は、高用量群のイヌ10頭中9頭で上昇した。無影響量は0.3 mg/kg/日であった。

e. 催奇形性および生殖毒性

・ ラットにおける3世代混餌投与試験　プロトコルNo. 87-564-04は1987年9月14日に開始された

Long-Evans系ラットの若い成獣の雌雄各45匹に、センデュラマイシンを1日用量が0、0.25、0.5および1.0 mg/kgとなるように混餌投与した。これらのラットは、同居／交配前に約12週間薬物投与した雄および約2週間薬物投与した雌でF0世代を構成した。これらの用量は

試験全体を通して維持された。F0 世代は、F1a 仔の離乳まで維持された。これらの F1a 仔は、1 群につき雌雄各 25 匹を十分成長するまで飼育し、F2a および F2b の同腹仔を得るために 2 回交配した。F2a の仔は離乳後に屠殺し、F2b の仔を離乳時に行動試験に供した。1 用量につき雌雄 25 匹ずつの F2b 仔を十分成長するまで飼育し、F3 世代を得るために交配させた。この F3 世代は、離乳まで飼育し、屠殺した。妊娠率、同腹仔数および仔の生存性をモニターした。

交配した雌の割合（%）、同腹仔数または仔の生存性および体重増加量に、薬物の影響はなかった。1 回目と 2 回目の交配の際の F1 動物についての妊娠率は、高用量群および低用量群では、対照群と比較して低かった。

しかし、F2 世代の交配についての結果は、妊娠率の低下と投与についての相関関係を確認することができなかった。薬物に起因する影響は、哺育期間中の高用量群のすべての母動物（F0、F1 および F2b）の体重の 10～15%の減少に認められた。母動物毒性および胎仔毒性についての無影響量は 0.5 mg/kg/日であった。

・ ラットにおける胎仔毒性　プロトコル No. 88010 および 88011 は 1988 年 1 月 19 日に開始された

受精したラット 20 匹ずつの群に、センデュラマイシンを 1 日用量 0、0.25、0.5 および 1.0 mg/kg で 10 日間（受精後 6 日目～15 日目）、強制経口投与した。動物を 1 日 1 回一般状態について観察し、定期的に体重を測定し、3、9 および 16 日目に摂餌量を測定した。受精後 20 日目に子宮摘出を行った。すべての胎仔の体重を測定し、外表および口腔の異常について調べた。各同腹仔の半数を内臓異常について調べ、残りの半数を骨格異常および骨化の程度について調べた。

1 mg/kg 群の雌の摂餌量は投与前、投与期間中および投与後に減少した（2.7%～3.5%）。高用量は投与期間中および投与後に母動物体重増加遅延を引き起こした。また、高用量群の雌の胎仔の平均体重の減少も認められた。母動物毒性および胎仔毒性についての無影響量は 0.5 mg/kg/日であった。

・ ラットにおける胎仔毒性　プロトコルNo. 88168および88169は1988年12月27日に開始された

2件目のラット胎仔毒性試験は、上記で概説したものと同一のプロトコルを用いて行われたが、用量は0、1、2および4 mg/kg/日であった。

4 mg/kgでは、20匹中18匹が投与期間中に死亡した。胚死亡率は、4 mg/kg群において対照群と比較して有意に上昇した。精巣転位が4 mg/kg用量で認められた。2 mg/kgの中用量では、雌が低用量群の動物および対照群の約10%の体重増加を示した。胎仔体重は2および4 mg/kg群で減少した。骨格異常は4 mg/kgで認められ、骨化遅延は4 mg/kgおよび2 mg/kgで認められた。母動物毒性および胎仔毒性についての無影響量は1.0 mg/kg/日であった。

・ ウサギにおける胎仔毒性　プロトコルNo. 88012および88013は1988年2月1日に開始された

受精したウサギ20羽の群に、センデュラマイシンを0、0.25、0.5および1.0 mg/kgの1日用量で12日間（受精後7日目～18日目）、強制経口投与した。動物を一般状態および摂餌量について1日1回観察し、体重を定期的に測定した。

受精後28日目に子宮摘出を行った。すべての胎仔の体重を測定し、外表および口腔の異常について調べ、各同腹仔の半数を内臓異常について調べ、残りの半数を骨格異常および骨化の程度について調べた。

高用量（1.0 mg/kg）では、胎仔において過剰肋骨数の増加および恥骨の骨化遅延が認められた。母動物毒性および胎仔毒性についての無影響量は0.5 mg/kg/日であった。

・ ウサギにおける胎仔毒性　プロトコルNo. 89004および89005は1989年1月2日に開始された

2番目のウサギ胎仔毒性試験は、上記で概説したものと同一のプロトコルを用いて行われたが、投与量は1.0、2.0および4.0 mg/kg/日であった。

高用量では、母動物2羽が死亡し、1羽は瀕死状態のため屠殺した。高用量における体重減

少が投与前、投与中および投与後に認められた。高用量における平均胎仔体重は対照群よりも低かった。4 mg/kg/日では、過剰肋骨を持つ胎仔数が他の群よりも多かった。恥骨の骨化のわずかな遅延が 4 mg/kg/日および 2 mg/kg/日で認められた。母動物毒性および胎仔毒性についての無影響量は 1.0 mg/kg/日であった。

f. 遺伝毒性

センデュラマイシンを、その変異原性を評価するために *in vivo* および *in vitro* で以下の一連の試験により評価した。

・ Ames 試験　プロトコル No. 85-564-02 は 1985 年 12 月 17 日に開始された

センデュラマイシンを、ネズミチフス菌 TA 1535、TA 1537、TA 98、および TA 100 株に対して *in vitro* で直接試験した。変異原作用は、0.02～10 mg/プレートの範囲の濃度のセンデュラマイシンについての直接試験では認められなかった。センデュラマイシンは、0.5 mg/プレート以上の濃度では溶けなかった。4 種すべての菌株を、Aroclor-1254 誘導ラット肝臓から採取したミクロソーム酵素および 0.002～1.0 mg/プレートの範囲の濃度のセンデュラマイシンを用いる代謝活性化試験にも使用した。変異原性代謝物への活性化は、これらの菌株のいずれでも認められなかった。

・ マウスリンフォーマ（L5178Y/TK 遺伝子突然変異試験）　プロトコル No. 85-564-02 は 1985 年 10 月 28 日に開始された

16～121 μg/ml の濃度のセンデュラマイシンを、ラット肝臓 S9 活性化を行う場合と行わない場合の両方で、*in vitro* 変異原性について試験した。細胞毒性は 68 μg/ml 以上の濃度で認められた。

全相対成長率、突然変異体産出率および突然変異体頻度の測定に基づき、代謝活性化を行う場合と行わない場合のいずれでも、変異原作用を示唆するものはなかった。

・ 不定期 DNA 合成 Hazleton プロトコル No. 12179-0-447R は 1990 年 4 月 19 日に開始された

センデュラマイシンを、ラット一次培養肝細胞において不定期 DNA 合成（UDS）を誘発す

る能力について試験した。UDS は遺伝子損傷後に発生する DNA 修復過程を示唆すると思われる。センデュラマイシン 0.0005～250 μg/ml の濃度を試験したが、不溶性の形跡が 100 μg/ml 以上で認められた。2.5 μg/ml～250 μg/ml での処理は、高い毒性のために核標識化については分析しなかった。DNA 損傷の程度は、オートラジオグラフィによって測定した核トリチウム化チミジン取込み量によって測定した。核粒子数（nuclear grain counts）に基づくと、センデュラマイシンは UDS の増加を引き起こさず、DNA を損傷しなかった。

h. 特殊毒性試験

・ 覚醒しているイヌにおけるセンデュラマイシンの経口投与および静脈内投与後の心臓血管作用 Battelle プロトコル NO. 874-R-8302 は、1991 年 7 月 16 日に開始された

イヌ 6 頭を使用してセンデュラマイシンの心臓血管作用を評価した。被験物質を、0.1、0.3、および 0.6 mg/kg の用量での静脈内投与（IV）、または 0.3、1.0、および 3.0 mg/kg の用量での経口投与のいずれかで単回投与した。

静脈内投与はすべての用量で影響を引き起こした。IV 投与後 10 分で発生した急性影響は以下のとおりであった：(1) 0.1 および 0.3 mg/kg 用量での平均冠動脈血流量の軽度の増加および同時に平均血管抵抗の減少、(2) 0.6 mg/kg 用量での冠動脈血流の劇的な増加および冠動脈血管抵抗の減少。IV 投与後の影響で持続時間のさらに長いもの（約 1 時間）は、(1) 0.3 および 0.6 mg/kg 用量投与後の心拍数の増加、(2) 0.6 mg/kg 用量投与後の冠動脈血流量の軽度の増加および冠動脈血管抵抗の減少、ならびに (3) 0.6 mg/kg 用量投与後の全末梢血管抵抗の軽度の増加であった。

経口投与後では、心臓血管パターンには用量に起因する一貫した変化は検出されず、無影響量は 3.0 mg/kg であった。先の試験では、運動失調を引き起こすセンデュラマイシンの最大耐量として 4.0 mg/kg を設定した。

この試験は、2 つの投与経路間の安全マージンを明らかにするために行われた。この試験では、3.0 mg/kg を経口投与についての無影響量とし、0.1 mg/kg を静脈内投与についての無影響量とした。経口投与と静脈内投与との間には 30 倍の安全マージンが確立された。

B．残留物の安全濃度（閾値評価ガイドラインに基づく）

イヌは最も感受性の強い実験動物種であり、従来の 1 年間の毒性評価における無影響量はセンデュラマイシン 0.3 mg/kg/日であった。100 倍の安全性係数を適用すると、センデュラマイシン遊離酸として表される総残留物の許容 1 日摂取量（ADI）および安全濃度（SC）は、以下のように計算により求められる：

許容 1 日摂取量（ADI）：

ADI＝NOEL×60 kg/100＝0.3 mg/kg/日×60 kg/100＝0.18 mg/日

安全濃度（SD）：筋肉について

SC＝ADI/0.5 kg＝0.18 mg/0.5 kg＝0.36 mg/kg＝360 ppb

分子量ベースでは、遊離酸としてのセンデュラマイシンはセンデュラマイシンナトリウムの 97.5%に相当する。筋肉組織におけるセンデュラマイシンナトリウムとして表される総残留物についての SC は、360 ppb である。

筋肉以外の可食組織についての残留物の安全濃度は、1 日ベースで消費される組織型の量に比例して SC を調整する“消費係数”に基づいている：

組織	消費係数	安全濃度
肝臓	3	1108 ppb
皮膚	2	738 ppb
脂肪	2	738 ppb

398　ナラシン
米国
(A-US-398(4)) **FDA** **Environmental Impact Analysis Report, Narasin (1986)**

A. 哺乳動物における毒性試験

ナラシンおよび菌糸ナラシンの毒性学的特性を明らかにするために、さまざまな実験動物種を用いた詳細な試験プログラムが終了した。提唱された影響を裏付けるため、これらの試験をすべて網羅した報告書が提出されている。一般大衆および環境に対するナラシンの安全性を明らかにすることが決定的に重要な意味を持つ試験について、下記で簡単に述べる。哺乳動物における毒性情報のさらに詳細な概要は、MONTEBAN についての情報公開（FOI）法の概要で見ることができる（6)。

急性試験

ICR 系マウスに対する経口 LD_{50}：　雄については 15.8 mg ナラシン活性/kg
(367 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg)
雌については 16.7 mg ナラシン活性/kg
(388 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg)

Wistar 系ラットに対する経口 LD_{50}：　雄については 21.2 mg ナラシン活性/kg
(493 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg)
雌については 18.5 mg ナラシン活性/kg
(430 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg)

危険性評価試験

モルモット皮膚感作性：　0.025%結晶性ナラシンでは感作性はなかった。

ラットによる吸入：　9.72 mg ナラシン活性/M^3（226 mg 乾燥菌糸ナラシン/M^3）のエアゾールに 30 分間暴露したラットについて、毒性の徴候は認められなかった。

ウサギにおける眼刺激性：　ナラシン活性 1.72 mg（乾燥菌糸ナラシン 40 mg）で重度の刺

激性が認められた。暴露2分後に眼をすすぐと、眼刺激性は48時間で消失した。

ウサギにおける皮膚刺激性： 10.75 mg ナラシン活性/kg（250 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg）で毒性の徴候はなかった。

慢性、生殖および催奇形性試験

イヌにおける3ヶ月間試験： 1 mg ナラシン活性/kg（6.8 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg）の1日経口用量では有害影響はなかった。

ラットにおける2年間試験： 無影響濃度はナラシン活性15 ppm（乾燥菌糸ナラシン187.5 ppm）の混餌濃度であった。

ラットにおける多世代繁殖試験： ナラシン活性15 ppm（乾燥菌糸ナラシン187.5 ppm）の混餌濃度では、生殖障害の形跡はなく、また仔への影響もなかった。

ラットにおける4世代催奇形性試験： 試験した最高混餌濃度、すなわちナラシン活性30 ppm（乾燥菌糸ナラシン375 ppm）では、催奇形作用は認められなかった。

ウサギにおける催奇形性試験： 妊娠6日目から18日目までの期間中、1日用量0.6 mg ナラシン活性/kg（7.5 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg）では母動物毒性の形跡はなく、最高1.8 mg ナラシン活性/kg（22.5 mg 乾燥菌糸ナラシン/kg）までは用量に起因する催奇形作用の形跡もなかった。

468　ピルリマイシン
米国
(A-US-468(1)) **FDA** **Freedom of Information Summary NADA 141-036 (1993)**

A. 毒性試験 1. *U57930E のSprague Dawley 系ラットにおける13 週間経口毒性試験*

テクニカルレポート No. 7220-88-043、試験 No. J-338（86-338）

終了日：1987 年 3 月 3～6 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57,930E）

試験した投与剤形：精製水溶液

試験動物の種および系統：ラット - Sprague-Dawley Cd:CD®(SD)BR 系

動物数／性別：雌雄 20 匹ずつ 5 群

用量：0、10、30、100、300 mg/kg/日

投与液量：10 ml/kg/日

投与期間：13 週間（91 日間）

投与経路：経口

検討したパラメータ：死亡率、体重、一般状態観察所見、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量、眼科学的所見、肉眼的剖検所見、および鏡検所見。

認められた有意な毒性：ピルリマイシンは明らかな全身毒性は低い。30 mg/kg 以上の群の雌雄ラットにおいて血清タンパク濃度および血清グロブリン濃度の低下が認められた。

NOEL：10 mg/kg

統計解析：標準的な一元配置分散分析を用い、体重、体重増加量；摂餌量；血液生化学および血液学的検査；尿の pH、尿量および比重；臓器重量；対体重相対臓器重量；ならびに臓器 - 脳重量比を解析した。

結論：Sprague Dawley 系ラット雌雄 20 匹ずつで構成される 5 つの試験群に、ピルリマイシン 0、10、30、100、または 300 mg/kg/日を強制経口投与した。この試験についての NOEL を求めたところ 10 mg/kg で、30 mg/kg 以上の群の雌雄のラットにおける血清タンパク濃度および血清グロブリン濃度の低下に基づいた。

2. *U-57,930E：ビーグル犬における 91 日間経口毒性および薬物安全性試験*

テクニカルレポート No. 7220-89-006、試験 No. 87-037

終了日：1987 年 12 月 15～16 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57,930E)

試験した投与剤形：ゼラチンカプセル入り薬物

試験動物の種および系統：ビーグル犬

動物数／性別：雌雄 5 頭ずつ 5 群

用量：0（空のカプセル)、4、16、44、および 160 mg/kg

投与量：1 カプセル／イヌ／日

投与期間：雄 92 日間、雌 93 日間

投与経路：経口

検討したパラメータ：死亡率、体重変化量、一般状態観察所見、血液学的検査値、臨床化

学検査結果、尿検査、臓器重量、眼科学的所見、肉眼的剖検所見、および鏡検所見。

認められた有意な毒性：毒性は 40 および 160 mg/kg 群に認められ、それらは流涎、嘔吐、胃刺激性、ならびに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値の上昇であった。

NOEL：16 mg/kg

統計解析：生データについての分散分析およびデータの順位についての分散分析を用いて投与群の差を解析した。

結論：ビーグル犬雌雄 5 頭ずつで構成される試験群 5 群に、ピルリマイシン 0、4、16、40 および 160 mg/kg/日をカプセルを介して投与した。毒性が 40 および 160 mg/kg 群に認められ、それは流涎、嘔吐、胃刺激性および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値の上昇であった。NOEL は 16 mg/kg と決定された。

3. *ラットにおける U-57,930E のセグメント II 催奇形性試験（経口）*

テクニカルレポート No.：7227-88-129、試験 No. 87-426

終了日：1987 年 12 月 10 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン (U-57,930E)

試験動物の種および系統：ラット - Upj:TUC(SD)系

動物数／性別／群：雌 24 匹／群

用量：0（溶媒）、200、400、800 mg/kg/日

投与溶媒：精製水溶液

投与期間：1 日 1 回投与；妊娠 6～15 日目

投与経路：経口

検討したパラメータ：母動物への影響、死亡率、体重増加量、一般状態観察所見、受胎率（%）、平均黄体数、一腹当たりの平均吸収胚数、吸収胚を認めた母動物数、平均着床率、一腹当たりの平均生産仔数、性比（雄：雌）、一腹当たりの平均死産仔数、および胎仔の発達／奇形。

認められた有意な毒性：最高レベルの 800 mg/kg でも催奇形性作用を示唆するものはなかったが、母動物に対しては 400 と 800 mg の両方のレベルが有毒であった（軟便、尿生殖器の染色、投与後の流涎）。

催奇形性作用についての NOEL：800 mg/kg

統計解析：正確片側検定、修正 Jonckheere 順序代替検定およびジャックナイフ法

結論：交配した Sprague Dawley 系の雌（受精後 1 日目）の 4 つの試験群に、ピルリマイシン 0、200、400 または 800 mg/kg/日を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した。20 日目に帝王切開を行った。最高レベルの 800 mg/kg でも催奇形性を示唆するものはなかったが、母動物に対しては 400 と 800 mg/kg の両方のレベルが有毒であった（軟便、尿生殖器の染色、投与後の流涎）。奇形についての NOEL は 800 mg/kg である。母動物毒性についての NOEL は 200 mg/kg である。

4. *U-57,930E を投与したラットにおける 2 世代生殖試験（経口）*

テクニカルレポート No.：7227-88-010、試験 No. J-285（86-285）

終了日：1987 年 4 月 20 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57,930E）

試験動物の種／系統：ラット - TUC(SD)apr 系

動物数／性別／群：雌雄 30 匹／群

用量：0（溶媒）、100、200、および 400 mg/kg/日

投与溶媒：精製水

投与期間：

F0 雄 - 繁殖前 60 日および交配中

F0 雌 - 繁殖前 14 日；交配中、妊娠から離乳まで（妊娠後 21 日目）

F1 雄 - 最後の同腹仔が離乳した日から 14 日間の飼育期間の終了（屠殺）まで

F1 雌 - 最後の同腹仔が離乳した日から分娩後 21 日目まで

投与経路：経口

検討したパラメータ：母動物への影響：死亡率、平均試験体重増加量、一般状態観察所見、受胎率、平均妊娠期間；父動物への影響：死亡率、平均体重増加量。一般状態観察所見；生殖データ：妊娠母動物 1 匹当たりの平均着床後死亡数、1 妊娠当たりの平均着床数、1 同腹仔当たりの平均生産仔数、1 同腹仔当たりの平均死産仔数、0 日目の仔の平均体重、性比（雄／雌）、仔の肉眼的所見；出生仔データ：骨格所見、1 同腹仔当たりの平均生産仔数、仔の平均体重；1、4、14、および 21 日目の F1 出生仔データ、；F1 母動物への影響；F1 父動物への影響；F1 生殖データ；1、4、14、および 21 日目の F2 仔データ。

認められた有意な毒性：F0 親動物における毒性影響は、400 mg/kg を投与した雄についての体重増加量の減少、すべての用量群における流涎、ならびに、200 mg/kg を投与した雌および 400 mg/kg を投与した雌雄における背部尾側の汚れなどであった。鼻汁、投与中の苦悶および下痢も 400 mg/kg 群で発生した。400 mg/kg を投与した F1 親動物では、雌雄とも鼻汁および流涎を示し、体重増加量の減少は雄でのみ発生し、背部尾側の汚れは雌にのみ認められた。受胎率は 200 および 400 mg/kg 用量群の F1 雌雄で低下した。

NOEL：100 mg/kg

統計解析：分散分析、修正 Jonckheere 順序代替検定およびジャックナイフ法

結論：Upj:TUC(SD) spf 系ラット雌雄 30 匹ずつで構成される 4 つの試験群に、ピルリマイシンの精製水溶液 0、100、200、または 400 mg/kg/日を強制経口投与した。1 世代につき 1 同腹仔のみ生産された。F0 親動物における毒性影響は全群における流涎、中用量群の雌における背部尾側の汚れ、ならびに、高用量群における流涎、汚れ、鼻汁、投与中の苦悶および下痢であった。高用量群の雄では体重増加量も低下した。体重増加量の低下、鼻汁、流涎、および汚れは F1 世代の 400 mg/kg 群にのみ発生した。受胎率は中用量および高用量群の F1 雌雄とも低下した。この試験についての NOEL は 100 mg/kg と決定された。

5. *U-57,930E：ラット一次肝細胞における in vitro 不定期 DNA 合成（UDS）試験*

テクニカルレポート No.：7227-89-024、試験 No. 88-395

終了日：1988 年 11 月 11 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン (U-57,930E)

種／系統：ラット一次肝細胞 - Fischer 344

動物数／性別：該当せず；*in vitro* 細胞培養系

用量：（1 回目）1、3、10、30、100、300 mcg/mL

（2 回目）3、10、30、100、および 300 mcg/mL

投与形態：ピルリマイシンを細胞培養基に入れた

投与期間：暴露 18～20 時間

投与経路：*in vitro* 試験系

試験したパラメータ：*in vitro* 肝細胞 DNA 修復試験を用い、細胞培養基に被験物質を単回投与暴露した後に、遺伝毒性の指標として、ピルリマイシンが不定期 DNA 合成を引き起こす

能力を測定する。一次肝細胞培養基を入手し、標識チミジンと共に加盟し、培養した後、評価のために固定し、染色する。正味の粒子数の平均値が各群について0以上である場合、および修復済み細胞の割合（%）が20%以上の場合に被験物質を陽性とみなす。動物1匹につき最低3枚のスライドを評価した。

有意な結果：陽性対照および陰性対照は予想したとおりに作用した。1000および3000 mcg/mLの用量は有毒で、スライドを評価できなかった。ピルリマイシンで処理した培養基についてのすべての正味の粒子／核（NG）数は0未満であったため、陰性反応についての基準に適合した。

NOEL：該当せず

統計解析：影響：正味の粒子数：用量反応：回帰分析および修正Jonckheere検定；平均値の解析：Dunnettのt-検定。

結論：ピルリマイシンは*in vitro*ラット肝細胞DNA修復試験の条件下で陰性であった。

6. *サルモネラ／ミクロソーム試験（Ames試験）におけるU-57,390Eの評価*

テクニカルレポートNo.：7227-89-030、試験No. 88-402

終了日：1988年11月16日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57,930E）

試験系：ネズミチフス菌／ミクロソーム試験（Ames試験）

菌株：TA97、TA98、TA100、TA102、TA1535

試験した用量：625、1250、2500、5000 mcg/プレート

陰性対照：ジメチルスルホキシド（DMSO）

活性化（S-9）を用いる場合の陽性対照：2-アミノアントラセン（すべての菌株）
活性化を用いない場合の陽性対照：デキソン（TA97）、2-ニトロフルオレン（TA09、TA100）、クメンヒドロペルオキシド（TA102）、アジ化ナトリウム（TA1535）

投与経路：*in vitro* 試験系

試験したパラメータ：Ames 試験のための手順は、Dr. B.N. Ames の研究所で開発された標準的な手順である。手短に言えば、ネズミチフス菌のヒスチジン栄養素要求株を、試験化合物入りのジメチルスルホキシド 0.1 mL、肝ホモジネートの 9,000×g 上清（または食塩液）を溶融（45℃）寒天培地に入れたものと混合する。溶融寒天培地混合物をヒスチジン欠乏基礎寒天培地入りのペトリ皿に注ぐ。37℃で 2 日間培養した後にヒスチジンプロトトロフィへの復帰突然変異体をコロニーとして評価した。1 用量につきプレート 3 枚を使用し、実験を繰り返した。溶媒対照を各実験の 1 菌株につき 3 回ずつ操作し、3 つの値の平均値として報告する。

有意な結果：毒性／溶解性の制限の形跡は 5000 mcg/プレートでは認められなかった。データは、いずれの用量でも、代謝活性化を提供するために外因性 *in vitro* 肝ホモジネート（S-9）を使用しても使用しなくても、細菌変異原性の形跡を示さない。

NOEL：該当せず

統計解析：該当せず

結論：この試験の条件下では変異原性の証拠はなかった。

7. *AS52/XPRT およびCHO/HPRT 哺乳動物細胞前進突然変異試験における U-57,930E の評価*
テクニカルレポート No.：7228-89-023、試験 No. 88-393

終了日：1989 年 4 月 26 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57,930E）

試験系：CHO／HPRT 哺乳動物細胞系

チャイニーズハムスターキャリアから採取した、AS52／XPRT 遺伝子操作細胞系

系統：CHO、AS52

試験した用量：S-9 を用いる場合：50、100、250、500、1000、1500、2000、および 2500 mcg/mL；1500 mcg/mL 以上（AS52）および 2000 mcg/mL 以上（CHO）の用量は毒性が強すぎて評価できなかった。

陽性対照：ジメチルニトロソアミン（100 mcg/mL）

陰性対照：未処理培養および溶媒 [ジメチルスルホキシド（DMSO）]対照

S-9 を用いない場合：50、100、250、500、750、1000、1250、および 1500 mcg/mL；1000 mcg/mL 以上（AS52）および 1250 mcg/mL 以上（CHO）の用量は毒性が強すぎて評価できなかった。

陽性対照：メタンスルホン酸エチル（200 mcg/mL）

陰性対照：未処理培養および溶媒（DMSO）対照

投与経路：*In vitro* 試験系

試験したパラメータ：培養 AS52 チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞ではキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（XPRT）位置で、また CHO-KI-BH4 細胞ではヒポキサンチン - グントンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）位置において、ピルリマイシンの突然変異を誘発する能力を明らかにするために、AS52/XPRT および CHO-HPRT 哺乳動物細胞前進遺伝子突然変異試験で評価した。

有意な結果：S-9 を用いた場合、1500 mcg/mL 以上（AS52）および 2000 mcg/mL 以上（CHO）の用量は毒性が強すぎて評価できなかった。S-9 を用いない場合、1000 mcg/mL 以上（AS52）

および1250 mcg/mL以上（CHO）の用量は毒性が強すぎて評価できなかった。ピルリマイシンは、S-9代謝活性化の有無にかかわらずAS52細胞のXPRT位置またはCHO細胞のHPRT位置で突然変異を誘発しなかった。

NOEL：該当せず

統計解析：線形回帰の最小二乗法。

結論：ピルリマイシンは、AS52または標準的なCHO細胞系のいずれにおいても統計的に有意な、または用量依存的な突然変異誘発の証拠を示さなかった。

8. *ショウジョウバエ伴性劣性致死試験におけるピルリマイシン（U-57,980E）の評価*
テクニカルレポートNo.：7228-89-054、試験No. 88-394

終了日：1989年9月15日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57,930E)
種／系統：キイロショウジョウバエ（Canton-S、野生型）

試験した用量：陰性対照（溶媒)、陽性対照ジメチルニトロソアミン（DMN；25 ppm)、ならびに、ピルリマイシン1000 ppmおよび7500 ppm。

投与溶媒：5%ショ糖入り水溶液。

投与液量：混餌投与溶液1.0 mL/バイアル

試験したパラメータ：この試験では、混餌投与によって処理した雄のキイロショウジョウバエの成体の減数分裂後生殖細胞において劣性致死突然変異を誘発するピルリマイシンの能力を評価した。突然変異誘発死亡率を測定した。

有意な結果：ピルリマイシンを投与した雄の幼生（offspring）における突然変異頻度は増強されなかった（7500 ppm で試験した染色体 12,501 個中致死例 26 個；1000 ppm で処理した染色体 11,634 個中致死例 22 個；それに対して陰性対照染色体 10,795 個中致死例 23 個）。

NOEL：該当せず

統計解析：Margolin、通常検定、およびポワソン分布

結論：ピルリマイシンは、この試験の条件下では生殖細胞系突然変異誘発物質ではない。

9. *マウス骨髄での小核試験における U-57,930E の評価*

テクニカルレポート No.：7227/89/077

終了日：1989 年 2 月 16 日

被験物質の名称：塩酸ピルリマイシン（U-57、930E）

試験系：マウス骨髄における小核試験

試験動物の種／系統：CDI 系マウス

動物数／性別／群：雌雄各 5 匹／群

用量：0、175、250、および 375 mg/kg

投与溶媒：蒸留水

投与期間：単回投与

陰性対照：蒸留水

陽性対照：トリエチレンメラミン（TEM、0.5 mg/kg）

投与経路：腹腔内

試験したパラメータ：ピルリマイシンの、マウス骨髄において小核を有する多染性赤血球の形成を引き起こす能力を調べるために、*in vivo* 小核試験で評価した。

認められた有意な毒性：雌雄いずれにおいても、いずれの用量でも、ピルリマイシンの投与による多染性赤血球中の小核（MNPCE）の統計的に有意な増加は認められなかった。

投与群　- 175 mg/kg　0.90±1.60 MNPCE/1000 PCE
- 250 mg/kg　0.70±0.68 MNPCE/1000 PCE
- 375 mg/kg　1.00±1.05 MNPCE/1000 PCE

陰性対照 - 0.90±0.74 MNPCE/1000 PCE

陽性対照 - 33.50±13.54 MNPCE/1000 PCE

統計解析：片側 t-検定

結論：ピルリマイシンは、この試験の条件下では変異原性はないと判断される。

B. ピルリマイシン HCl についての無影響量および安全濃度の測定

総残留物の安全濃度は、実施したさまざまな毒性試験の中で最も感受性の高い動物種における無影響量（NOEL）の最低値から求めた。これらの試験の概要は以下のとおりである：

ピルリマイシン HCl についてのこれらの試験の概要

試験の種類	動物種	用量 (mg/kg/日)	NOEL (mg/kg/日)
90 日間経口	ラット	0、10、30、100、300	10
90 日間経口	イ　ヌ	0、 4、16、 40、160	16

2 世代経口生殖	ラット	0、100、200、400	100
セグメントII催奇形性試験（経口）	ラット	0、200、400、800	200

したがって、無影響量の最低値（ラット）＝10 mg/kg/日。組織および乳汁についての安全濃度（SC）の計算は以下のとおりである：

SC＝許容 1 日摂取量×ヒト体重／食肉の 1 日摂取量

ここで、ヒト体重＝60 kg、1 日食肉摂取量は 500 g である。

ADI＝NOEL 最低値／安全性係数

ここで、90 日間のデータは NOEL の測定には使用するため、SF＝1,000。ADI ＝ (10 mg/kg)/1,000 すなわち、0.01 mg/kg/E、

SC = (0.01 mg/kg/日)×60 kg/500 g/日＝1.2 mg/kg すなわち 1.2 ppm

摂餌量係数

組織	摂取係数	ピルリマイシンについて計算した安全濃度（ppm）
筋肉	1×	1.2
脂肪	4×	4.8
肝臓	2×	2.4
腎臓	3×	3.6
乳汁	0.33×	0.4

C. この化合物は、閾値評価における考察に由来するカテゴリーA の化合物である。構造活性評価に基づき、これはカテゴリーC（非発がん物質）に指定された。これに引き続き、90 日間混餌投与試験および遺伝毒性データにより、これをカテゴリーA に分類することができた。特定の動物における治療的使用のため、利用頻度の低い薬物であると思われる。慢性試験は不要で、90 日間試験に基づき、安全濃度（SC）の計算には 1000 の安全性係数を用いる。

612　マデュラマイシン
米国
(A-US-612) **FDA** **Freedom of Information Summary NADA 139-075 (1989)**

急性毒性：

ウサギ眼刺激性 - マデュラマイシン原体

雄のウサギ 6 羽の一方の眼の結膜嚢に、被験物質 0.1 g を投与した。24 時間以内に、結膜および角膜に重度の刺激性の徴候がすべての動物で認められた。これらの動物は 7 日目までにすべて死亡した。他のウサギ 3 羽に被験物質を点眼投与し、直後に 20 秒間すすいだ。結膜刺激性のごく軽度の徴候が認められたが、3 日目までに改善した。

ウサギ皮膚刺激性 - マデュラマイシン原体

雄のウサギ 6 羽に、被験物質 0.2 g を水性ペーストのパッチとして適用した。閉塞パッチを所定の位置に 24 時間保持した後、除去し、刺激性の徴候について皮膚を検査した。得られた一次刺激性スコアは 2.9 であった。ウサギ 2 羽が適用 72 時間後に死亡した。この物質は皮膚に適用すると、中等度の紅斑と浮腫を引き起こす。

ウサギ眼刺激性 - マデュラマイシンベンジルアルコール溶液

ウサギ 6 羽に、この混合物 0.1 ml を結膜嚢内に点眼投与した。24 時間後にすべての眼をすすいだ。結果は、この製品がほとんどの動物の角膜、虹彩および結膜に対して刺激性があることを示した。すべての動物が 4 日目までに死亡した。

American Cyanamid 報告書 A-83-10：

以下の試験は、このNADAの対象である1%プレミックス製剤で行った。ただし、最終プレミックスはトウモロコシ油を約5%含んでいた。

ウサギ眼刺激性 - プレミックス

標準用量（0.1 g）の製剤をウサギ9羽の結膜嚢内に点眼投与した。20秒後、3羽のウサギの眼を十分にすすいだのに対し、他のウサギ6羽の眼は24時間後に洗った。眼を20秒後に洗った動物は、刺激性の徴候を示さなかった。24時間後に眼をすすいだ動物は、角膜、結膜および虹彩にも刺激性を示した。すべての眼が14日後に正常に戻った。

ウサギ皮膚刺激性 - プレミックス

標準用量（0.5 g）の製品を水性ペーストとし、ウサギ6羽に対して不浸透性パッチの下で24時間保持し、皮膚を24および72時間に検査し、評価してスコアを求めた。一次刺激性スコアは2.0であった。中等度の紅斑および軽度の浮腫が認められたが、これは擦過傷のある部位で顕著であった。

ii. 亜慢性毒性：

American Cyanamid 報告書 L-1966B：

ラット28日間混餌投与試験 - マデュラマイシン原体

1群につき雌雄5匹ずつのラットに、4、6および8 ppmの濃度で被験物質を含む飼料を連続28日間与えた。雌雄10匹ずつの対照群には基準飼料を同時に与えた。試験中は、いずれの投与濃度でも毒性の徴候は認められなかった。そのため、無影響量はマデュラマイシン0.87 mg/kgに相当する8 ppmを上回ると考えられた。

American Cyanamid 報告書 L-1983：

ラット13週間混餌投与試験 - マデュラマイシン原体

1群につき雌雄30匹ずつのラットに、0、1、3、5、および7 ppmの濃度でマデュラマイシンを含む飼料を13週間与えた。試験期間中を通じて、有意な体重減少が7 ppmの投与を受けた雄について認められた。5および7 ppmを与えられた雄は、対照と比較して相対心臓重量の有意な増加も示した。これらの理由から、無影響量は3 ppm（0.21 mg/kg）であると思われた。

American Cyanamid 報告書 L-1984：

イヌ28日間混餌投与試験 - マデュラマイシン原体

雌雄2頭ずつのイヌに、マデュラマイシン0、6、12、24および48 ppmを含む飼料を28日間与えた。12 ppm以下の飼料を与えたいずれの動物においても、測定したパラメータに影響は認められなかった。24 ppmを与えられた動物に認められた唯一の影響は、後肢の断続的な脱力／硬直で、4頭中2頭に認められた。この影響は一過性で、被験物質投与16日後には認められなかった。48 ppmでは、後肢麻痺に進行する運動失調がすべてのイヌに認められた。これらのイヌにおいて、骨格筋の萎縮、巣状変性および慢性筋線維増殖が鏡検により認められた。これらの変化は24 ppmを与えられた動物には認められなかった。無影響量は12 ppmであると思われた。

BioResearch Laboratories 報告書 50716 - マデュラマイシン原体

単回経口または静脈内投与後のビーグル犬におけるマデュラマイシンの確定的心血管スクリーニングに使用する用量を決定するための用量設定試験。

影響を生じる用量および影響を生じない用量を見出すため、漸増用量のマデュラマイシンのエチルアルコール溶液を約1時間間隔でイヌ10頭（雄5頭、雌5頭）に投与した。投与のたびにすべてのイヌの心拍数、呼吸数、血圧、左心室圧、dp/dt、大動脈圧および心拍出量をモニターした。冠動脈血流量を投与終了時に測定した。反応の経時変化も測定した。また、イヌ8頭（雄4頭および雌4頭）に被験物質をひき肉団子に入れて与え、同じパラ

メータを測定して反応の経時変化を再度求めた。結果は、静脈内投与後約1時間で明らかな反応が認められ、経口投与後は反応の最初の徴候が約2時間後に認められることを示した。そのため、本試験における静脈内投与のために選定した用量は0.05、0.20および0.60 mg/kgで、経口投与のためには0.5、2.0および6.0 mg/kgであった。経口投与したイヌにおいてデータ収集を開始するための最適時間は投与1時間半後であると思われた。測定した中で最も感受性を示したパラメータは左心室圧および大動脈圧であると思われた。

BioResearch Laboratories 報告書 50724 - マデュラマイシン原体

単回経口または静脈内投与後のビーグル犬におけるマデュラマイシンの心血管プロファイル。

1群につき雌雄3頭ずつのイヌに、被験物質を0.05、0.20、0.60 mg/kg（静脈内）、ならびに0.5、2.0および6.0 mg/kg（経口）の用量で単回投与し、さまざまな心血管パラメータを測定した。被験物質の静脈内投与は、0.60 mg/kgを単回投与したイヌにおいて心拍数、左心室圧、収縮期大動脈圧およびdp/dtの増加を引き起こした、0.20 mg/kgの投与後には有意な心血管への影響は認められなかった。これらの変化で、被験物質をIV投与よりも最高10倍高い用量で経口投与したイヌにおいて一貫して認められたものは一つもなかった。

Lederle Laboratories 報告書 36624 - マデュラマイシン原体

心血管スクリーニングプロファイル

血圧、尿量およびレニン生成などのパラメータに対する被験物質の影響をラットで検討した。

収縮力、冠動脈拡張などに対する被験物質の灌流の影響を明らかにするため、単離した心筋を検査した。その他多数の心血管パラメータがこの試験で検討された。結果として、マデュラマイシンの心血管スクリーニングプロファイルにおいて特筆すべきものはないということが示された。

American Cyanamid 報告書 C-84-1 - マデュラマイシン原体

マデュラマイシンを静脈内投与したイヌとは異なる間隔で測定したときの、心拍数、ECG 測定値および尿中薬物量の変化。

この実験の目的は、ヒトがマデュラマイシンに偶発的に暴露する程度をモニターするのに用いることができるひとつないし複数のパラメータを見出すため、マデュラマイシンを静脈内投与し、訓練した覚醒ビーグル犬の心拍数の変化、心電図記録および尿中マデュラマイシン残留量を測定することであった。

この実験の結果は、心電図の変化が極めて軽微であるかまたは存在しないため、尿中マデュラマイシン残留量の測定のための分析が、ヒトのマデュラマイシンへの偶発的暴露の程度をモニターするのに用いることができる最良のパラメータである、ということを示している。

iii. 催奇形性および生殖毒性

Toxigenics 試験 450-1252 :

マデュラマイシンを投与したアルビノラットにおける予備催奇形性試験 - マデュラマイシン原体

1 群につき雌 5 匹に、被験物質入りのトウモロコシ油をマデュラマイシン 0（トウモロコシ油のみ)、1、5、10 または 15 mg/kg の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで投与した。5、10 または 15 mg/kg を投与したすべての雌が投与期間中に死亡した。1 mg/kg を投与した動物は毒性の徴候を示さなかった。この試験から、本試験のために 0.1、1.0 および 3.0 mg/kg の用量を選定した。

Toxigenics 試験 450-1253 :

マデュラマイシンを投与したアルビノラットにおける催奇形性試験 - マデュラマイシン原体

1群につき25匹の未経産雌ラットを交配し、被験物質を0、0.3、1.0または3.0 mg/kg/日の用量で妊娠6日目から15日目まで強制経口投与した。3.0 mg/kgを投与した雌はすべて妊娠20日目以前に死亡した。これよりも低い用量を投与した動物は母動物毒性の徴候を示さず、これら2群の雌の出生仔は催奇形性の徴候を示さなかった。

Hazleton Laboratories 試験 6123-110：

ラットにおけるマデュラマイシンの3世代繁殖試験 - マデュラマイシン原体

雄12匹および雌24匹の未成熟ラットの群に、マデュラマイシン0、1、3または5 ppm入りの飼料を71日間与えた。次にこれらの動物を2回交配し、F1aおよびF1b腹仔を産生させた。親と同じ飼料への最低100日間の暴露後、F1b動物で飼育プログラムを繰り返し、F2aおよびF2b仔を産生させ、F2b動物ではF3aおよびF3b仔を産生させた。唯一の所見は、成獣および仔における一貫性のないわずかな体重変化で、これは3世代のいずれの雌雄においても発生を妨げず、生殖機能に有害影響を示さなかった。

iv. 慢性毒性

BioResearch Laboratories プロジェクト 81603：

イヌにおけるマデュラマイシンの1年間混餌投与毒性試験 - マデュラマイシン原体

6 ppm以下を1年間投与したイヌでは、影響は認められなかった。高い方の用量群で認められる標的臓器は心臓および眼であった。

1群につき雌雄5頭ずつのビーグル犬に、0、3、6、12および24 ppmの濃度でマデュラマイシンを含む飼料を1年間与えた。24 ppmの投与を受けたイヌ2頭は試験途中に死亡した。いずれの場合にも、死亡原因はうっ血性心不全であると思われた。心電図により、24 ppmの投与を受けた生存例において1年後に心拍数の有意な増加が認められたことが示された。剖検時には、高用量群のイヌの平均心臓重量（絶対重量および相対重量）にわずかな増加が認められたが、これはおそらく肉眼的検査の際に認められた心室拡張と関係があると思

われた。その後の心臓組織の鏡検では、被験物質の投与に確実に起因すると思われる組織学的変化はなかった。眼の病変が 12 ppm の投与を受けた雌 2 匹および 24 ppm の投与を受けた雄 3 匹および雌 5 匹に認められた。生存段階での検査は、水滴および高反射性として発現する多発性病変として記述される可逆的病変であると思われるものの存在を示した。眼の病理組織学的検査では、高反射性を示しているイヌにおける網膜萎縮が確認された。無影響量は 6 ppm（0.204 mg/kg）であった。

v. 遺伝毒性のまとめ

マデュラマイシンの変異原性／発がん性（*in vitro*）を評価することを目的とし、変異原作用（*in vivo*）の有無を確認するための一連の *in vitro* および *in vivo* の試験が行われてきた。このような試験系は発がん性について高い予測精度を有すると思われるため、製品の安全性の評価のために我々の毒性データと共に用いることができるデータを得るための有用なツールを構成している。

マデュラマイシン原体を用いて実施した *in vitro* および *in vivo* 試験は以下のとおりである：

1) 細菌／ミクロソーム復帰突然変異試験（Ames）。

2) チャイニーズハムスター卵巣／ヒポキサンチン・グアニンホスホリボシル・トランスフェラーゼ試験（CHO/HGPRT）。

3) チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）における *in vitro* 染色体異常分析。

4) *in vivo* 骨髄細胞遺伝学的ラット有糸分裂中期分析。

5) ラット一次肝細胞における不定期 DNA 合成。

Ames 試験

Ames 試験では、アロクロール 1254 誘発ラット肝臓 S-9 ホモジネートの存在下と非存在下の両方で 6 種の細菌の菌株（ネズミチフス菌 TA-98、TA-100、TA-1535、TA-1537 および TA-1538 ならびに大腸菌 WP-2 uvrA-）を用いてマデュラマイシンを試験した。プレート試験における用量は 15.8～5000 mcg/plate の範囲で、各菌株について試験した最高用量は溶解性または細胞毒性によって制限された。また、ディスク試験を行った。すべての用量のいずれの菌株についても突然変異誘発反応は得られなかった。

CHO/HGPRT 試験

CHO/HGPRT 試験において、S-9 の存在下と非存在下の両方でマデュラマイシンを再度試験した。最高用量は細胞毒性に基づいて選択した。試験した用量は、S-9 の存在下では 1～100 mcg/ml の範囲、S-9 の非存在下では 10～150 mcg/ml の範囲であった。いずれの用量においても突然変異誘発反応は再度得られなかった。

ラット一次肝細胞における不定期 DNA 合成

この *in vitro* 不定期 DNA 合成試験において、ラット一次肝細胞を用いてマデュラマイシンを試験した。当初の毒性試験の結果に基づき、被験物質を 0.10～4.0 mg/ml の範囲の実際の用量で試験した。

UDS 試験の結果は、試験条件下では被験物質は標識核粒子数の有意な増加を引き起こさなかったため、この試験では陰性と考えられるということを示している。

CHO/染色体異常試験

in vitro CHO/染色体異常試験において、最高用量は細胞毒性によって再度制限された。マデュラマイシンを、2 つの時点、すなわち処理後 6～8 時間および 14～18 時間に採取した培養を用い、S-9 の存在下および非存在下で試験した。6～8 時間の試料採取時間では、一様の突然変異誘発結果は得られなかった。14～18 時間の試料採取時間については、S-9 の非存在下での高用量（100 mcg/ml）、S-9 の存在下での中用量（50 mcg/ml）および高用量（100 mcg/ml）

で染色体切断が認められた。中用量での反応は高用量での反応よりも大きかった。

染色体異常の誘発は *in vitro* 変異原性試験群で唯一の陽性反応で、*in vivo* 試験系は無傷の哺乳動物の生理学および生物学的複雑さに近いことから、ラット骨髄有糸分裂中期分析系を用いて、その染色体異常誘発性について CYGRO を試験することを決定した。この *in vivo* 試験では、0.9、4.5 および 9 mg/kg の用量での腹腔内 (ip) 投与で CYGRO を試験し、9 mg/kg が分析に適した有糸分裂中期細胞を可能にする最大耐量であった。染色体異常分析のための化学物質の投与 6、24 および 48 時間後に骨髄細胞を採取した。陰性の結果がすべての用量で得られた。

したがって、*in vitro* 条件下で得られた陽性の結果は、*in vivo* 評価によって裏づけられない。また、*in vivo* 試験はヒトにおいて起こりうる暴露に由来するものよりかなり高い用量で行われた。生きている動物で得られた結果にはより大きな信頼を置き、CYGRO は遺伝的エンドポイントとして染色体切断を用いると遺伝毒性は持たないと結論付けられる。

b. 残留物の安全濃度

イヌは、無影響量が 0.204 mg/kg/日と最も感受性の高い動物であった。100 倍の安全性係数を適用すると、残留物の安全濃度は以下のとおりである：

マデュラマイシンアンモニウムの許容 1 日摂取量（ADI）の計算

$$\text{ADI} = \frac{\text{0.204 mg/kg/日（最低 NOEL）}}{\text{安全係数 100 倍}} = \text{0.00204 mg/kg/日}$$

$$\text{筋肉中濃度（ppm）} = \frac{\text{ADI} \times \text{60 kg（ヒトの平均体重）}}{\text{0.5 kg/day（食肉の 1 日摂取量）}}$$

$$= \frac{\text{0.00204 mg/kg/日} \times \text{60 kg}}{\text{0.5 kg/日または 240 ppb}} = \text{0.240 ppm}$$

652　モネンシン
米国
(A-US-652(9)) **FDA** **Environmental Impact Analysis Report, Rumensin premixes (1989)**

危険性評価試験

ラットにおける急性経口 LD_{50}：雄ラットにおいては菌糸モネンシン 50～80 mg/kg、雌ラットにおいては 15～30 mg/kg。

吸入：モネンシンナトリウム 10 mg/M^3 のエアゾールに 1 日 1 時間ずつ 14 日間暴露したラットについては毒性の徴候は認められなかった。モネンシンナトリウム 0.15 mg/M^3 に 1 日 6 時間、90 日間暴露したイヌでは毒性の徴候はなかった。

ウサギにおける眼刺激性：菌糸モネンシンは、ウサギの眼に適用した時に重度の刺激性を引き起こす。永久的な損傷を予防するには、暴露直後に眼をすすぐことが有効であった。

ウサギにおける皮膚刺激性：剃毛し、擦過傷を起こした皮膚に菌糸モネンシン 500 mg/kg を適用したところ、刺激性も皮膚毒性の徴候も起こらなかった。

慢性、生殖および催奇形性試験

イヌにおける 1 年間試験：モネンシンナトリウム 1.25 mg-活性（菌糸形）/kg の 1 日 1 回経口投与で影響はなかった。

マウスにおける 2 年間試験：モネンシンナトリウム 10 ppm-活性（菌糸形）/kg の混餌濃度での無影響量、すなわち時間荷重平均 1 日用量は、雄については 1.2 mg/kg、雌については 1.4 mg/kg であった。試験した最高混餌濃度 150 ppm (22～25 mg/kg/日)では発がん性はなかった。

ラットにおける 2 年間試験：モネンシンナトリウム 33 ppm-活性（菌糸形）/kg の混餌濃度での無影響量、すなわち時間荷重平均 1 日用量は、雄については 1.40 mg/kg、雌については 1.72 mg/kg であった。試験した最高混餌濃度 80 ppm (3.6～5.0 mg/kg/日)では発がん性はなかった。

ラットにおける多世代繁殖試験：モネンシンナトリウム 80 ppm-活性（菌糸形）の混餌濃度では、生殖障害または出生仔への影響の形跡はなかった。

ウサギにおける催奇形性試験：モネンシンナトリウム 0.76 mg/kg という高い 1 日経口用量を妊娠 6 日～18 日目に投与しても母動物毒性の形跡はなく、この試験で試験した最高用量であるこの用量までは、用量依存的な催奇形作用の形跡もなかった。

665　リンコマイシン
米国
(A-US-665(2)) **FDA** **Freedom of Information Summary NADA 111-636 (1990)**

1. 毒性試験：

表題：U-10,149A（塩酸リンコマイシンプレミックス）：ラットにおけるセグメント II 催奇形性試験

報告書番号：768-9610-80-001

終了日：1979 年 5 月 9 日

試験した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシンプレミックスグレード、U-10、149A、ロット番号 025EU。投与剤形：強制経口投与。

使用した動物種および系統：ラット、Upj: TUC (SD) spf.

1 群あたりの雌雄それぞれの動物数：雌 96 匹、1 投与群につき 24 匹。

投与レベルおよび期間：用量（mg/kg）0.0、10.0、30.0 および 100.0。投与期間：10 日間（妊娠 6～15 日目）。

薬剤の投与経路：胃管による強制経口投与。

試験したパラメータ：母動物の妊娠率および体重を評価した。胎仔は体重を測定し、雌雄を判定し、肉眼的異常、内臓および骨格の異常について評価した。

観察された重大な毒性：100.0 mg/kg 用量では、同腹仔の吸収率が有意に上昇し（$P < 0.05$）、生存仔となる同腹仔の着床率は有意に低下した（$P < 0.05$）。しかし、100.0 mg/kg 群における吸収の発生率（8.0%）は背景対照に認められた吸収の総合的発現率（5.3%）と同程度である。

無影響量：30 mg/kg。

統計解析：妊娠した母動物の割合に関して有意な用量反応が認められたか否かを試験するため、修正 Cochran および Armitage カイ二乗統計値（Thomas, Breslow and Gart, 1977）を用いた。母動物体重増加量は一元配置分散分析を用いて解析した（Snedecor and Cochran, 1971）。

胎仔体重は、同腹仔も実験単位とする加重分散分析を用いて解析した（Healy, 1972）。一腹仔当たりの生存胎仔、吸収および発生上の変化の割合を、有意な用量反応について検定するために代替検定を用いて解析した（Lin and Haseman, 1976）。

試験から導き出した結論：結果から、塩酸リンコマイシンプレミックスは 100 mg/kg では催奇形性はなく、30 mg/kg 用量では胚毒性はなかったと結論される。

2. 表題：イヌにおけるリンコマイシンの 1 年間経口許容試験。

報告書番号：768-9610-79-002

終了日：1978 年 6 月 5 日

試験した物質の名称および投与剤形：リンコマイシンプレミックスグレード、U-10、149A およびリンコマイシン USP グレード、U-10、149A。投与剤形：経口。

試験動物の種および系統：純血種ビーグル犬。

1 群当たりの雌雄別動物数：1 投与群につき雌雄各 5 頭。

投与量および投与期間：用量（mg/kg/日）：0.0、リンコマイシンプレミックスグレード 0.375、0.75 および 1.5；リンコマイシン USP グレード 1.5。投与期間：1 年間。

投与経路：経口、ゼラチンカプセル。

試験したパラメータ：起こり得る薬剤影響を評価するための測定には、一般状態、眼科学的検査、摂餌量、体重、血液学的および血液化学検査、尿検査、臓器重量、肉眼的観察および顕微鏡観察が含まれる。

観察された有意な毒性：なし。

無影響量：1.5 mg/kg/日以上。

統計解析：データは最小二乗分散分析を用いて解析した。

試験から導き出した結論：試験データの解析は、いずれのグレードのリンコマイシンによっても毒性学的あるいは薬理学的有害影響はないことを示した。

3. 表題：1）ラットにおけるリンコマイシンの 26 ヶ月間経口混餌投与試験。
2）ラットにおけるリンコマイシンの 26 ヶ月間経口混餌投与試験：甲状腺の徹底的な病理組織学的観察、補足報告。

報告書番号：1) 768-9610-80-003、2) 768-9610-81-002

終了日：1979 年 10 月 11 日

試験した物質の名称および投与剤形：リンコマイシンプレミックスグレード、ロット# 60109、およびリンコマイシン USP グレード、ロット# 157EW。投与剤形：混餌経口投与。

試験動物の種および系統：ラット、Upjohn Sprague-Dawley。

1 群当たりの雌雄別動物数：雌雄各 60 匹を各投与群に振り分けた。

投与量および投与期間：

群番号	リンコマイシンのグレード	用量 mg/kg/日	期間（日）
1	対照	0	784
2	プレミックス	0.375	784
3	プレミックス	0.750	784
4	プレミックス	1.500	784
5	USP	1.500	784
6	USP	100.000	784

投与経路：リンコマイシンを 1 日 1 回混餌投与した。

試験したパラメータ：生存率（%）、一般状態観察所見、眼科学的検査、摂餌量、体重変動、剖検所見、臓器重量、血液学、血清化学、尿検査、組織学的検査（徹底的な甲状腺検査を含む）。

観察された有意な毒性：急性前立腺炎および精嚢炎の発現率が、1.50 mg/kg（プレミックスグレード）および 100 mg/kg（USP グレード）を投与した雄において増加した（$P < 0.05$）。

無影響量：0.375 mg/kg/日

統計解析（適宜）：データは最小二乗分散分析を用いて解析した。モデルは投与の影響、雌雄別の影響、および雌雄の相互作用別の投与で構成された。

試験から導き出した結論：生存率（%）、一般状態および眼科学的検査、摂餌量、臓器重量、血液学、コレステロール以外の血清化学検査および尿検査について、リンコマイシンの投与に起因する実際の差異は認められなかった。病理組織学的検査により、投与に起因する腫瘍発生率に実際の差異は認められなかった。甲状腺の徹底的な病理組織学的観察（報告

書番号 768-9610-81-002）は、リンコマイシンの投与関連性の甲状腺への影響を示さなかった。急性前立腺炎および精嚢炎の発現率は、1.50 mg/kg（プレミックスグレード）および100 mg/kg（USP グレード）を投与した雄で上昇した（$P < 0.05$）。これらの病変はリンコマイシンの抗菌特性と関連があると思われる。0.750 mg/kg/日投与群が試験開始から574日目まで体重を通常よりも早く増加させたということにおいて、リンコマイシンプレミックスグレードは成長促進作用があると思われた。

4. 表題：U-10、149A を投与したラットにおける2世代繁殖試験（経口）。

報告書番号：7259-87-024

終了日：1987年11月16日

試験した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシンプレミックス、U-10、149A の滅菌水溶液を経口投与した。

使用した試験動物の種および系統：ラット、Upj: TUC（SD）spf.

1群当たりの雌雄別動物数：雌雄各120匹、1投与群につき雌雄30匹ずつ。

投与レベルおよび投与期間：用量（mg/kg）0.0、100.0、300.0、および1,000.0。投与期間：交配60日前からF1世代出生まで（雄）および交配14日前から分娩後21日目まで（雌）。

薬剤投与経路：強制経口投与。

検討したパラメータ：精子形成、受胎率、妊娠期間、分娩、哺育および仔の生存率およびF0およびF1両世代の成長。

観察された有意な毒性：なし。

無影響量：1,000 mg/kg 以下

統計解析（適宜）：実施しなかった。

試験から導き出した結論：この試験に採用した極めて高い用量にかかわらず、U-10、149A には胚毒性、胎仔毒性、催奇形性はなく（すべての仔について行った外表検査：出生後（0～4 日目）に死亡した仔について行った骨格検査)、哺育、生存率または F0 もしくは F1 仔の離乳までの成長に有害影響を及ぼさなかった。また、F0 または F1 の雌雄の生殖能力、および F0 と F1 の雌の発情周期はこの試験で採用した用量および投与経路では影響を受けなかった。

5. 表題：ラット一次肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験における 2 ロットの塩酸リンコマイシンの評価。

報告書番号：7628-87-038

終了日：1987 年 9 月 14 日

使用した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシン、バルク薬剤、ロット# 647AF および標準品 D 号。

使用した試験動物の種および系統：該当せず。

1 群当たりの雌雄別動物数：該当せず。

用量および投与期間： 0.1、0.3、1、3、10、30、100、300、1,000 および 3,000 μg/ml の U-10、149A および溶媒対照（陰性対照 DMSO および陽性対照 2-AAF)。

薬剤投与経路：処理培養基。

試験したパラメータ：この DNA 修復試験では、*in vitro* で被験化合物で処理したラット肝細

胞の一次培養基における不定期 DNA 合成（UDS）を測定する。この試験では、多種類の変異原性物質および発がん物質によって引き起こされる DNA 損傷の修復を測定することから、遺伝毒性スクリーンとして有用である。遺伝毒性をもつ化合物またはその代謝物は DNA と反応し、付加物を除去する酵素過程によって修復される付加物を形成し、DNA 鎖は重合し、連結する。この過程を不定期 DNA 合成と呼び、S 相にない細胞の核 DNA への標識チミジンの取り込みを測定することによって定量することができる。したがって、修復を阻害せずに修復可能な DNA 損傷を引き起こす化合物は、UDS を測定することによって検出することができる。

一次肝細胞は、前発がん物質を代謝して遺伝毒性型にする能力が高いことから、この試験には特に有用である。また、培養基は本質的に分裂しないため、通常の複製型 DNA 合成が非常に少なく、UDS 検出を妨げることはない。

観察された重大な毒性：ロット# 647AF については、粒子／核（NG）カウントが 2 回目の実験の 1000 および 3000 μg/ml でわずかに増加した（0～5 NG）。対照標準品 U-10、149A についても、NG カウントが 1000 μg/ml でわずかに増加した。1 回目の実験の 300、1000 および 3000 μg/ml、2 回目の実験の 1000 μg/ml において NG の増加は統計的に有意で、NG についての用量反応および修復している細胞の割合（%）も統計的に有意であった。このように高い用量は細胞が粒状の外観になることによって示されるように、用量関連性の細胞毒性を示し、これがおそらく NG 増加の原因であろうと思われる。NG 値はすべて、陽性ではない、あるいは決定的ではない UDS 反応に関する我々の判断基準に適合した。

無影響量：該当せず。

統計解析（適宜）：NG 平均値の回帰分析を使用し、有意な用量反応について検定した。

この試験から導き出した結論：U-10、149A の両ロットによる結果は、この *in vitro* ラット肝細胞 DNA 修復試験の条件下では陽性でも決定的でもないと思われた。この試験の結果を、リンコマイシンについて入手したすべての遺伝毒性学的データに関して評価した。

6. 表題：ラット一次肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験におけるリンコマイシンロット 647AF の評価。

報告書番号：7268-87-035

終了日：1987 年 7 月 1 日

使用した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシン、U-10、149A、バルク製剤、ロット# 647AF。

使用した試験動物の種および系統：該当せず。

1 群当たりの雌雄別動物数：該当せず。

用量および投与期間： 0.167、0.50、5.0、16.7、50、167、500、1670、5000 μg/ml の U-10、149A、ならびに、脱イオン水および 2-AAF をそれぞれ陰性および陽性対照として用いた。

薬剤投与経路：処理培養基。

試験したパラメータ：この DNA 修復試験では、*in vitro* で被験化合物処理したラット肝細胞の一次培養基における不定期 DNA 合成（UDS）を測定する。この試験では、多種類の変異原性物質および発がん物質によって誘発される DNA 損傷の修復を測定することから、遺伝毒性スクリーンとして有用である。遺伝毒性をもつ化合物またはその代謝物は DNA と反応し、付加物を除去する酵素過程によって修復される付加物を形成し、DNA 鎖は重合し、連結する。この過程は不定期 DNA 合成と呼ばれ、S 相にない細胞の核 DNA への標識チミジンの取り込みを測定することによって定量することができる。したがって、修復を阻害せずに修復可能な DNA 損傷を引き起こす化合物は UDS を測定することによって検出することができる。

一次肝細胞は、前発がん物質を代謝して遺伝毒性型にする能力が高いことから、この試験

には特に有用である。また、培養基は本質的に分裂しないため、通常の複製型 DNA 合成が非常に少なく、UDS 検出を妨げることはない。

観察された重大な毒性：不明な毒性により、16.7 μg/ml を超える用量を評価することができなかった。こうした毒性現象は反復試験でも認められた。評価した用量は 0.167、0.50、1.67、5.0 および 16.7 μg/ml であった。

このロット（ロット# 647AF）のリンコマイシンの 1 回目の試験と反復試験のいずれにおいても、この化合物は陽性反応を引き起こした。1 回目の実験では、正味の核粒子（net nuclear grains）の明らかに用量関連性の増加が 1.67～16.7 μg/ml で認められたのに対し、反復試験では陽性反応を引き起こしたのは 5.0 および 16.7 μg/ml のみであった。それにもかかわらず、修復している細胞数はいずれの実験においても有意に増加した（16.7 μg/ml で最大約 80%の細胞が修復中であった）。陽性対照（2-アセチルアミノフルオレン、1×10^{7} M）および陰性対照（H_2O）は予想通りの結果を示した。

無影響量：該当せず。

統計解析（適宜）：実施しなかった。

この試験から導き出した結論：リンコマイシン（U-10,140=9A、ロット# 647AF）に関するこの試験の結果は、この試験の条件下でのラット一次肝細胞 UDS 試験では陽性である。しかし、すべての UDS データの詳細な解析は、これらの結果が人工的で、リンコマイシンに関係する遺伝毒性を示唆するものではないことを明らかにした。（“UDS 試験の概要” p. 21 参照）

7. 表題：ラット一次肝細胞の *in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験におけるリンコマイシン対照標準品 D の評価。

報告書番号：7268-87-039

終了日：1987 年 8 月 8 日

使用した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシン、U-10、149A、標準品 D 号。
使用した試験動物の種および系統：該当せず。

1 群当たりの雌雄別動物数：該当せず。

投与および投与期間：0.167、0.50、1.67、5.0、16.7、50、167、500、1670 および 5000 μg/ml の U-10、149A、ならびに、脱イオン水および 2-AAF をそれぞれ陰性対照および陽性対照として用いた。

投与経路：処理培養基。

試験したパラメータ：この DNA 修復試験では、*in vitro* で被験化合物処理したラット肝細胞の一次培養基における不定期 DNA 合成（UDS）を測定する。この試験では、多種類の変異原性物質および発がん物質によって引き起こされる DNA 損傷の修復を測定することから、遺伝毒性スクリーンとして有用である。遺伝毒性をもつ化合物またはその代謝物は DNA と反応し、付加物を除去する酵素過程によって修復される付加物を形成し、DNA 鎖は重合し、連結する。この過程は不定期 DNA 合成と呼ばれ、S 相にない細胞の核 DNA への標識チミジンの取り込みを測定することによって定量することができる。したがって、修復を阻害せずに修復可能な DNA 損傷を引き起こす化合物は、UDS を測定することによって検出することができる。

一次肝細胞は、前発がん物質を代謝して遺伝毒性型とする能力が高いことから、この試験には特に有用である。また、培養基は本質的に分裂しないため、通常の複製型 DNA 合成が非常に少なく、UDS 検出を妨げることはない。

観察された有意な毒性：評価した用量で認められたものはなかった。

無影響量：該当せず。

統計解析（適宜）：実施しなかった。

この試験から導き出した結論：リンコマイシンのこのロット（対照標準品 D 号）に関する試験において、この化合物は試験条件下で陰性反応をもたらした。陽性対照および陰性対照は予想通りの結果を示した。したがって、リンコマイシン（U-10、149A、対照標準品 D）の試験結果は、試験条件下でのラット一次肝細胞 UDS 試験では陰性である。

UDS 試験の概要：

当局に示された UDS の補足データおよび顕微鏡写真などの資料は、リンコマイシンについて疑われる UDS 活性が、a）Pharmakon が実施した試験（報告書 No. 7268-87-035）の場合には人工的で、b）Upjohn Co.が実施した試験（報告書 No. 7268-87-038）の場合には生物学的に意味がない、ということを示した。そのため、観察された UDS 活性はリンコマイシンに関係する遺伝毒性を示唆するとは考えられなかった。当局は、リンコマイシンの閾値評価の変異原性に関する必要条件を満足していると決定した。

8. 表題：サルモネラ／ミクロソーム試験（Ames 試験）におけるリンコマイシンの評価。

報告書番号：7268-87-016c。

開始日：1987 年 4 月 17 日。

終了日：1987 年 5 月 3 日。

試験担当者の氏名および住所：C.S. Aaron, J.H. Mazurek。

試験が行われた研究施設の名称および住所：The Upjohn Co.（ミシガン州カラマズー 49001）病理／毒性研究部門。

試験した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシン、U-10、149A、ロット# 647AF。

使用した試験動物の種および系統：*in vitro* 試験。
1 群当たりの雌雄別動物数：該当せず。

用量および投与期間：625、1250、2500 および 5000 μg/プレート＋陰性対照および系統特異的陽性対照。

薬剤投与経路：該当せず。

試験したパラメータ：Ames 試験のための手順は、Dr. B.N. Ames の研究所で開発された標準的な手順である。手短に言えば、*Salmonella typhimurium* のヒスチジン栄養要求株を、被験化合物の 0.1 ml ジメチルスルホキシド溶液、肝臓ホモジネートの 9,000×g 上澄み液（または食塩液）と溶融（45℃）寒天培地中で混合する。溶融寒天培地の混合液をヒスチジン入りのペトリ皿に注ぎ、37℃で 22 日間培養した後、プロトトロフィーをコロニーとして評価する。1 用量につきプレート 1 枚を使用し、実験を繰り返す。溶媒対照を 1 実験の 1 菌株につき 3 回ずつ操作し、3 つの値の平均として報告する。

観察される有意な毒性：データは、代謝活性化を提供するのに *in vitro* で外因性肝臓ホモジネート（S-9）を用いるか否かにかかわらず、いずれの用量でも細菌の変異原性の形跡を示していない。

無影響量：該当せず。

統計解析（適宜）：実施しなかった。

この試験から導き出した結論：この試験の結果に基づくと、リンコマイシンはサルモネラ／ミクロソーム試験（Ames 試験）において変異原性はなかった。

9. 表題：キイロショウジョウバエ（*Drosophila*）における伴性劣性致死試験におけるリン

コマイシンの評価。

報告書番号：7268-87-045。

開始日：1987 年 3 月 24 日。

終了日：1987 年 10 月 20 日。

試験担当者の氏名および住所：R. Valencia、試験責任者。

試験が行われた研究施設の名称および住所：ウィスコンシン大学動物学部（ウィスコンシン州マディソン)。

試験した物質の名称および投与剤形：塩酸リンコマイシン、U-10,149A、ロット# 647AF。

使用した試験動物の種および系統：キイロショウジョウバエ*(Drosophila melanogaster)*；Canton-S（雄）および基本系統（雌)。

1 群当たりの雌雄別動物数：1 投与群につき雄 15 匹。

用量および投与期間：25,000 ppm および 50,000 ppm の飼育溶液を 3 日間与えた。

薬剤投与経路：ショ糖飼育溶液に入れて経口投与。

試験したパラメータ：伴性劣性致死試験では、昆虫の生殖細胞系における突然変異の発生を検出する。この試験は、X 染色体上約 800 遺伝子座での前進突然変異についてのスクリーニングが可能である。これは X 染色体の約 80%またはゲノム全体の約 1/5 に相当する。検出された突然変異は劣性で、発現した時に担体に対して致死性がある。

観察された有意な毒性：リンコマイシンを投与した雄の仔における突然変異頻度は増強されなかった。

無影響量：該当せず。

統計解析（適宜）：実施しなかった。

この試験から導き出した結論：リンコマイシンは、この試験条件下では生殖細胞系の変異原性物質ではない。

毒性試験の概要：

このセクションに示されているデータは、リンコマイシンには遺伝毒性も変異原性もないという結論を裏付けている。また、無影響量はラットにおける胚毒性に基づいて 30 mg/kg と設定した。

2. 全残留物の安全濃度

毒性試験に基づき、最も感受性の高い動物種を使った最も感受性の高い試験から求めた無影響量は、ラットにおけるセグメントII催奇形性試験における胚毒性についての 30 mg/kg であった。NOEL は亜慢性データに基づいて設定されたため、食用組織中の全残留物の安全濃度を計算するのに 1000 倍の安全係数を用いた。

全残留物の安全濃度は以下のように導き出される：

無影響量（NOEL）：

最低 NOEL は、ラット催奇形性試験における胚毒性に基づいて 30 mg/kg である。

$$\text{安全濃度：} \frac{\text{許容 1 日摂取量} \times \text{ヒトの体重}}{\text{食肉の 1 日摂取量}}$$

ここで、ヒトの体重 ＝ 60 kg

食肉の 1 日摂取量 ＝ 500 gm

ADI ＝ NOEL／安全係数

安全係数 ＝ 1000 倍

そのため、ADI ＝ 30 mg/kg を 1000 で割った、すなわち 0.03 mg/kg

また $$SC = \frac{0.03\ mg/kg \times 60\ kg}{500\ g} = 3.6\ mg/kg$$ すなわち 3.6 ppm

現在の FDA の方針では、慢性毒性データが存在するのでなければ、筋肉中の SC を 3.0 ppm 以下に制限している。そのため、全残留物の SC は 3.0 ppm である。

各組織中の安全濃度と共に消費量について調整するのに使用した係数は以下のとおりである：

（編集ノート：以下の表は 2 つの欄で構成されている。）

消費係数	安全濃度、ppm
筋肉＝1×	3
皮膚／脂肪＝2×	6
肝臓＝3×	9

655　ラクトパミン
米国
(A-US-655(4)) **ELANCO ANIMAL HEALTH A DIVISION OF ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER** **ENVIRONMENTAL ASSESSMENT FOR THE USE OF PAYLEANâ TYPE A MEDICATED ARTICLE (RACTOPAMINE HYDROCHLORIDE) IN THE FEED OF SWINE, NADA 140-863 (1995)**

塩酸ラクトパミンによる急性および亜慢性試験

ICR 系マウスに対する経口半数致死量:雄について 3547 mg/kg、雌については 2545 mg/kg。

Fischer 344 系ラットに対する経口半数致死量：雄について 474 mg/kg、雌については 367 mg/kg。

Fischer 344 系ラットに対する腹腔内半数致死量:雄について 132 mg/kg、雌については 122 mg/kg。

ビーグル犬における静脈内投与:0.035 mg/kg での 10 分間の静脈内注入は頻脈の増加および血圧低下を引き起こした。

アカゲザルにおける静脈内投与:0.035 mg/kg での 10 分間の静脈内注入はごく軽度の頻脈を引き起こし、血圧に変化はなかった。

ウサギにおける皮膚毒性および刺激性：2000 mg/kg を皮膚に局所適用後 14 日間、皮膚刺激性、死亡例、および明らかな全身毒性の徴候は認められなかった。化合物に関連する病変は試験動物の肉眼的病理検査では認められなかった。

ウサギにおける眼刺激性：塩酸ラクトパミン 23 mg をウサギの眼に投与してから 1 時間以内に軽度の角膜混濁、軽微ないし顕著な虹彩炎、および軽微ないし中等度の結膜炎が発生した。角膜および虹彩の刺激性は、投与した眼 6 例中 5 例において 7 日以内に消失した。すべての刺激性が 14 日以内に消失した。

Fischer 344 系ラットにおける吸入：ラット 20 匹を、この試験に使用した塩酸ラクトパミンの各濃度に 4 時間暴露した。塩酸ラクトパミン濃度 1.13、1.96、および 2.50 g/m^3 への暴露により、それぞれ 2、8、および 7 匹のラットが死亡した。塩酸ラクトパミン濃度 0.583 g/m^3 への暴露により死亡したラットはなかった。塩酸ラクトパミンの 4 時間半数致死濃度は 2.8

g/m^3 であった。毒性の徴候は自発運動抑制、呼吸困難、体重減少、不十分な身づくろい、および乾いた鼻滲出物などであった。肝臓うっ血および巣状胸腺出血は 2.50 g/m^3 への暴露後に死亡した動物にのみ認められた。1.96 g/m^3 への暴露中に死亡した雌ラット 5 匹は膣口および膣の拡張を示した。2 週間の試験期間を通して生存したラットでは、肉眼的病変は認められなかった。

アカゲザルによる 15 分間の吸入：覚醒している雄のアカゲザル 6 頭を、平均活性濃度 0、2.4、13.9、および 27.4 mg/m^3 のラクトパミンに 15 分間暴露した。暴露濃度 2.4、13.9、および 27.4 mg/m^3 についてのエアゾールの空気動力学的中央粒子径は、それぞれ 1.4、1.64、および 1.48 μm であった。空気力学的放射能中央粒子径は、それぞれ 1.40、1.63、および 1.56 μm であった。心拍数は暴露前、暴露期間中、および暴露後にモニターした。心拍数の有意な増加が 13.9 および 27.4 mg/m^3 で発生した。ラクトパミンエアゾールへの 15 分間暴露についての無影響濃度は 2.4 mg/m^3 であった。

^{14}C-塩酸ラクトパミンの比較バイオアベイラビリティ：若い雌のビーグル犬およびアカゲザルに、^{14}C-塩酸ラクトパミン 0.125 mg/kg を単回経口投与した。投与後最初の 72 時間に、投与放射能の 79.4%および 69.8%がそれぞれイヌおよびサルから回収された。回収された投与放射能の 90%以上が最初の 24 時間に消失した。いずれの動物種においても尿が主な消失経路であった。

^{14}C-塩酸ラクトパミンのイヌおよびラットへの投与後の血漿および全血中濃度は、投与放射能の吸収および消失がかなり急速であったことを示している。血中最高濃度は、イヌに 0.05、0.5、または 5 mg/kg を経口投与してから 1～2 時間後に発生した（投与後 4～8 時間に最高濃度となった 5 mg/kg 群の雌を除く）。放射性標識物質についてのイヌの血漿および全血からの消失半減期は約 6 時間であった。0.5、2.0、または 20 mg/kg を経口投与したラットでは、投与後 2 時間以内に血中最高濃度に達した。ラットの血漿および全血からの消失半減期は、20 mg/kg を投与した雄（約 15 時間）を除いて約 7 時間であった。

ビーグル犬における心血管への影響に関する急性経口投与試験：覚醒しており、計測機器がつけられたビーグル犬に塩酸ラクトパミンを投与し、左心室変力状態、全身動脈圧、心拍数、および心電図を記録した。動物は、残留効果を評価することのできる二重ラテン方陣法を用いて試験した。ラクトパミンの用量は 2、50、および 125 μg/kg であった。心拍数および左心室変力状態の用量依存的な増加が 50 および 125 μg/kg 用量で認められた。ラテン方陣法では、1 回の投与から次の投与までの残留持ち越し効果は認められなかった。大

動脈圧は、収縮期と拡張期の両方が 2 つの高用量で低下した。最高用量は大動脈圧の低下を引き起こした。投与に関連した心電図への影響はいずれの用量でも認められなかった。2 μg/kg の用量の塩酸ラクトパミンを投与したイヌについては心血管への影響は認められなかった。

塩酸ラクトパミン 10%を含むマルメライズド製剤による急性試験

これらの急性試験に使用した製剤は、パイリーンに存在する塩酸ラクトパミンの 5 倍の濃度を含んでいた。

Fischer 系ラットについての経口半数致死量：2000 mg 製剤/kg の単回投与は死亡例を生じなかった。下肢の脱力および自発運動抑制が投与日に認められた。

ウサギにおける皮膚毒性および刺激性:5000 mg/kg の用量を皮膚に局所適用したところ、死亡例および明らかな毒性の徴候は認められなかった。きわめて軽微な紅斑が動物 10 匹中 4 匹に発生したが、この刺激性の徴候は 7 日以内に消失した。肉眼的病理検査は化合物に関連する病変の形跡を示さなかった。

ウサギにおける眼刺激性：製剤 61 mg をウサギの眼に適用してから 1 時間以内に、角膜の混濁、軽微な虹彩炎、および軽微ないし中等度の結膜炎が発生した。すべての刺激性は 7 日以内に消失した。

Fischer 344 ラットによる吸入：顆粒製剤からの物質の少ないエアゾール化のため、マルメライゼーション前の製剤の粉末混合物を試験した。適当な粉塵発生手順を用いると、試験可能な最高濃度は 3.34 gm 製剤/m^3（塩酸ラクトパミン 0.294 gm/m^3）であった。この濃度への 4 時間暴露で雄ラット 10 匹中 3 匹、雌ラット 10 匹中 2 匹が死亡した。毒性の徴候は呼吸困難、自発運動抑制、乾いた鼻滲出物、および不十分な身づくろいなどであった。生存ラットはすべて暴露 2 日後には正常に見えた。肉眼的病理検査により、暴露中に死亡した動物に赤く湿った肺、死亡した動物 5 匹中 4 匹に暗色の肝臓が認められた。肉眼的病変は生存動物には認められなかった。

慢性、生殖、および催奇形性試験

ラットにおける 3 ヶ月間試験：ラットに、0、0.002、0.02、および 0.2%の塩酸ラクトパミンを含む飼料を与えた。塩酸ラクトパミンの 1 日用量の時間加重平均値は、雄については 0、

1.3、13.4、152.9 mg/kg、雌については0、1.4、15.3、156.8 mg/kgであった。塩酸ラクトパミン 0.002%を含む飼料を与えたラットでは、投与に関連する影響は認められなかった。試験した最高混餌濃度0.2%まで、死亡例は認められなかった。

マウスにおける3ヶ月間試験：この追加試験では、マウスに0.0、0.02、0.14、および1.0%の塩酸ラクトパミンを含む飼料を与えた。これにより、1日用量の推定時間加重平均値0.0、25、175、および1250 mg/kg/日が得られた。マウスはいずれも毒性による一般状態の変化を示さずに生存した。試験した最低濃度の塩酸ラクトパミンを含む飼料で飼育したマウスにおいて、精巣重量へのごくわずかな影響が認められた。

サルにおける3ヶ月間経口試験：塩酸ラクトパミンを0.125 mg/kg/日の用量で、経鼻胃管によってサルに 3 ヶ月間強制投与した。体重、摂餌量、心拍数、または心電図波形に影響は認められなかった。

イヌにおける1年間試験：塩酸ラクトパミン 0.112、0.224、および5.68 mg/kg の用量を2%マルメライズドプレミックスとして1日1回経口投与した。一般状態、血液学的検査および血液生化学検査パラメータ、臓器重量、および病理検査所見に対する投与に関連する影響は、高用量群に限定された。試験の最後の 6 ヶ月間にすべての用量群でほぼ正常に戻った安静時徐脈を除き、無影響量は0.224 mg/kg/日であった。霊長類と比較すると、イヌは塩酸ラクトパミンの心血管作用に対してより感受性が高かった。

サルにおける1年間試験：アカゲザル（1用量につき雌雄4頭ずつ）に、塩酸ラクトパミン（0.125、0.5、または4.0 mg/kg）を経鼻胃管により1日1回1年間強制投与した。対照群には精製水を与えた。すべてのサルが投与期間中生存し、投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。摂餌量、身体検査および眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、および肉眼的ならびに鏡検による病理検査には、投与による影響はなかった。体重の有意な増加が高用量群のサルで発生した。投与に関連する心拍数の増加は 2 つの高用量群で認められた。安静時または夜間の心拍数も対照と比較してこれらの用量で有意に増加した。体重に対する心臓重量は 2 つの高用量群の雌では少なく、雄の心臓重量についても同様の傾向が認められた。[^{3}H]ジヒドロアルプレノロールに対する心臓βアドレナリン受容体の数および親和性は影響を受けなかった。高用量群では雌雄のサルで、肺のβアドレナリン受容体数の減少が認められた。この試験についての無影響用量は0.125 mg/kg/日であった。

ラットにおける2世代繁殖試験および催奇形性試験：2世代の雌雄のラットを、塩酸ラク

トパミン0、0.0002、0.002、0.02、または0.2%を含む飼料で飼育した。塩酸ラクトパミンの摂取量に関する時間加重推定値は、両世代の雄において0、0.15、1.4、15、および160 mg/kg/日であった。異なる成長段階にある両世代の雌による塩酸ラクトパミンの摂取量に関する時間加重推定値の範囲は、0、0.12～0.17、1.3～1.6、13～17、および140～190 mg/kg/日であった。投与に関連する毒性は、最高投与レベルである0.2%群のラットについてのみ認められた。成獣の雄2匹および成獣の雌1匹が最高投与レベルで死亡した。塩酸ラクトパミンは発熱性交感神経興奮性アミンであることから、体重、体重増加量、および飼料利用効率の投与に関連する低下が、最高投与レベルにおいて予想された。交尾能力および受胎能力は有害な影響を受けなかった。生産胎仔の割合は、早期と後期の両方の吸収の増加により0.2%群で有意に低下した。0.2%レベルで認められる発生毒性は、子宮血流量の減少および／または母動物と胎仔の褐色脂肪熱発生に伴うと思われる生理学的変化に起因するものであった。F_{1a}およびF_{2b}の同腹仔では、同腹仔数、妊娠生存率、仔の生存率、および体重が0.2%群で有意に低下した。

蒼白、明らかな低体温、痩せ、脱水、および粗毛が、0.2%群のF_{1a}およびF_{2a}同腹仔の新生仔および出生後の仔において最高頻度で発生した。また、浮腫、口蓋裂、肢と肩の異常、下顎短小奇形、舌突出、および眼瞼開裂などの異常の発生率が増加した。

0.2%群のF_{2b}同腹仔において頻繁に認められた異常は、浮腫、羊水過多、肩甲骨奇形、および四肢の異常などであった。0.2%群のF_{2b}同腹仔において頻繁に認められたその他の発生学的変異は、頭蓋冠、肋骨、椎弓、坐骨、および恥骨の不完全骨化；副腎出血；波状肋骨；および胸骨帯のずれおよび不完全融合であった。

親動物毒性および発生毒性は、0.02%以下のラクトパミンの混餌濃度では認められなかった。0.02%飼料に暴露した雄についての塩酸ラクトパミンの時間加重平均摂取量は、15 mg/kg/日であった。0.02%飼料に暴露した雌については、塩酸ラクトパミンの時間加重摂取量は13～17 mg/kg/日の範囲であった。

アカゲザルにおける亜慢性吸入毒性試験：予備試験では、アカゲザル（1処理につき雌雄2頭ずつ）を塩酸ラクトパミンのエアゾールに1日4時間、2～8日間暴露した。試験した最高濃度である23.8 mg/m^{3}への暴露は、2日目まで持続したほぼ最大の（250 bpm）心拍数の増加のため、2日後に中止した。6.42および1.69 mg/m^{3}の処理レベルへの暴露は7回の暴露後に中止した。最低暴露レベル0.38 mg/m^{3}でも暴露中（日中）と暴露後（夜間）の両方で心拍数の有意な増加を引き起こした。3つの最高レベルでの心拍数の増加は、処理を中止

した後も持続し、正常値に戻るのに約 2 週間を要した。体重、臓器重量、摂餌量、血液学的検査、または血液生化学検査パラメータでは、処理に関連した変化は起こらなかった。投与に関連した肉眼的病変または鏡検による病変は認められなかった。

本試験では、アカゲザル（1 処理につき雌雄 2 頭ずつ）を塩酸ラクトパミンのエアゾールに 1 日 4 時間、8 日間暴露した。無暴露期間後の感受性のいかなる増加も検出し、ヒトに対して起こりうる暴露を模擬するため、サルを 1 日 1 回、5 日間暴露し、2 日間暴露をやめ、その後再度 3 日間暴露した。エアゾール中の塩酸ラクトパミンの暴露濃度は 0（空気対照）、0.05、0.17、または 0.44 mg/m^3 であった。

すべての動物が試験終了まで生存した。毒性による一般状態の変化は認められなかった。体重、摂餌量、血液学的検査または血液生化学検査パラメータ、もしくは臓器重量において、毒性学的に重要な変化はなかった。塩酸ラクトパミンへの暴露に関連して、肉眼的または鏡検による組織変化は認められなかった。

4 時間の暴露期間中（日中の値）および暴露後 6 時間のインターバル（夜間の値）に、心拍数をモニターした。0.44 mg/m^3 の濃度の塩酸ラクトパミンに暴露したサルについて、軽微であるが有意な心拍数の増加が夜間の値に認められたが、日中の値には認められなかった。塩酸ラクトパミンへの反復暴露後の心拍数に対して累積作用の形跡は認められなかった。塩酸ラクトパミンの処理レベル 0.17 または 0.05 mg/m^3 での日中または夜間の測定値について、心拍数の有意な変化は認められなかった。

028　アジンホスメチル
カナダ
(P-C-028) **Health Canada** **Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Azinphos-methyl. PACR2003-07. (2003)**

毒性の概要

アジンホスメチルを裏付ける毒性データベースは、主に登録者から入手した試験に基づいている。実験動物において、アジンホスメチルは経口および皮膚からの比較的急性の暴露後にきわめて毒性が高いことが判明した。アジンホスメチルは吸入経路を経由して中等度の毒性を示し、皮膚感作物質であった。経口暴露では、アジンホスメチルは容易に吸収され、組織にほとんど残留せずに急速に排泄された。ラットにおける代謝の大部分はグルタチオン-S-トランスフェラーゼおよび混合機能オキシダーゼの作用を通して進行する。リン酸化代謝物は尿および糞中には有意な程度には存在しなかった。アジンホスメチルの体内動態または代謝には、性または用量に関連する大きな差はなかった。

アジンホスメチルによって引き起こされる急性毒性の徴候は、コリンエステラーゼ阻害化学物質と一致しており、振戦、痙攣、流涎および呼吸困難などであった。血漿中、赤血球中および脳内のコリンエステラーゼ活性の用量依存的な阻害は、すべての経路によってさまざまな期間の暴露後に発生する。短期および長期の投与では、体重増加量の減少も認められる。コリンエステラーゼ活性の相対感受性の評価では、マウス、ラットおよびイヌの間に感知できるほどの差は認められない。ラットにおけるさまざまな期間の試験は、雌の方が雄よりも感受性が高いことを示している。亜慢性および慢性試験の結果の比較は、投与期間は毒性にはほとんど影響しないことを証明している。アジンホスメチルについて明白な神経行動学的所見が認められるが、利用可能な試験のいずれにおいても中枢神経系への病理組織学的影響の形跡はなかった。アジンホスメチルは急性暴露後のメンドリにおいて明らかな遅延型神経毒性を引き起こさなかった。

アジンホスメチルは慢性投与後のラットまたはマウスにおいて、発がん性の証拠を示さなかった。*in vitro* および *in vivo* の一連の試験から得たあらゆる証拠の重みが、アジンホスメチルに遺伝毒性はないことを示している。

ラットおよびウサギにおける発生毒性試験では、アジンホスメチルの子宮内暴露後に催奇形性作用の証拠および胎仔の付加感受性を示されず、母動物の無毒性量（NOAEL）は仔における NOAEL よりも低い。アジンホスメチルは、母動物毒性がある用量では、若齢動物の生存能力の低下以外にラットにおいて生殖毒性を引き起こさなかった。したがって、発生毒性および生殖毒性試験から得た総合的な証拠は、成獣と比較して、若齢動物ではアジンホスメチルに対する感受性が上昇しないことを示している。アジンホスメチルが哺乳動物の内分泌系に対して有害影響を示すことを示唆する証拠は、利用可能なデータベースにはなかった。

アジンホスメチルに関してヒトにおける試験を入手できたが、補足情報にすぎないと見なした。これらの試験では、リスク評価の際に選択した動物種をヒト成人への急性暴露に対する控え目な代理動物と考えられることが確認された。

参照用量は、毒性の最も敏感な指標、すなわちコリンエステラーゼ阻害またはコリン作用性毒性の一般状態の変化についての NOAEL に基づいて設定した。これらの参照用量は、ラットとヒトとの間での外挿およびヒト集団内での変動を説明するためにさまざまな不確実性因子を組み込んでいる。

急性参照用量（ARfD）

食事の急性リスク（1 日）を推定するため、ラットにおける急性神経毒性試験から求めた最小毒性量（LOAEL）である 2.0 mg/kg をリスク評価のために選定した。この LOAEL は雄ラットにおける赤血球中および脳内のコリンエステラーゼ阻害に基づいて設定されている。動物種間外挿（10×）および動物種内変動（10×）、またこの試験における NOAEL の欠如による付加的な 3×の不確実性係数を説明するには、全体的安全係数 300 が必要であった。ARfD を計算したところ 0.007 mg/kg（2.0 mg/kg÷300）であった。この値は乳児および小児

を含むすべての集団を保護すると考えられた。

許容1日摂取量（ADI）

反復または慢性暴露による食事のリスクを推定するため、イヌにおける52週間毒性試験から得られた0.15 mg/kg/日というNOAELをリスク評価のために選定した。NOAELは0.73 mg/kg/日での毒性の一般状態の変化（下痢）に基づいている。動物種間外挿については10×、動物種内変動については10×の標準的な不確実性係数を使用した。ADIを計算したところ0.0015 mg/kg/日（0.15 mg/kg/日÷100）であった。この値は乳児および小児を含むすべての集団を保護すると考えられた。

062　イソキサフルトール
カナダ
(P-C-062 PRDD) **Health Canada** **Proposed Regulatory Decision Document. Isoxaflutole. PRDD-2001-03. (2001)**

規制決定文書案　PRDD2001-03

イソキサフルトール

慢性毒性・発癌性兼用試験において、SD 系ラット 75 匹/性別/用量に用量 0、0.5、2.0、20、500 mg/kg/日のイソキサフルトール（バッチ番号、純度：FPI 1308、活性成分 98.3%および 40 ADM、活性成分 93-99.2%）を 104 週間にわたり連続混餌投与した。さらに 20 匹/性別/用量のラットに 52 週間の処置を行った後、10 匹/性別/用量のラットを屠殺し、残りのラットは処置を行うことなく最大 8 週間飼育し、処置に関連した変化の可逆性について評価した。

処置に関連した死亡率に対する影響は認められなかった。検討した血液学的パラメータに処置に関連した問題となる所見は認められなかった。500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で処置に関連して、不透明眼、やせた体格、異常歩行、四肢使用制限などの問題となる臨床所見が認められた。試験期間中、500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で体重増加の有意な抑制が認められた。これに関連して雌で摂餌量および飼料効率が低下し、雄で飼料効率が低下した。回復期間中、体重増加に対する処置に関連した影響はある程度可逆的なものであると考えられた。検眼鏡検査により、20 mg/kg/日投与群の雄および 500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で小局所性表面混濁から血管新生や虹彩炎を伴う大角膜混濁におよぶ処置に関連した角膜病変が明らかになり、その発生率は雌の方が高く、病変重症度は雄の方が高かった。

20 および 500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で処置に関連した生化学検査および尿検査所見が認められたが、7 週間の回復期間後、いずれの性別においても、生物学的あるいは毒性学的に問題であると考えられる所見は認められなかった。20 mg/kg/日投与群の雄および 500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で処置に関連した肝臓重量の増加が、また、20 mg/kg/日投与群

および500 mg/kg/日投与群の雄で治療に関連した甲状腺重量の増加が認められた。これらは52週目の中間屠殺時に初めて確認された。20および500 mg/kg/日投与群で認められた処置に関連する肉眼的病理所見には、肝臓腫脹（20および500 mg/kg/日投与群の雄）、肝臓の「変化領域」（500 mg/kg/日投与群の雄）および腫瘤（500 mg/kg/日投与群の雄および雌）、不透明眼（20および500 mg/kg/日投与群の雄）、腫瘤を伴う暗色甲状腺肥大（20および500 mg/kg/日投与群の雄）などが含まれた。処置に関連した肝臓の非腫瘍性所見には、小房周囲肝細胞肥大（20および500 mg/kg/日投与群の雄および雌）、巣状嚢胞変性（20および500 mg/kg/日投与群の雄）、中間帯泡沫肝細胞（20 mg/kg/日投与群の雄および500 mg/kg/日投与群の雄および雌）、胆管の門脈路老化現象（20および500 mg/kg/日投与群の雄および雌）、好塩基球および明細胞病巣（500 mg/kg/日投与群の雌）、色素を多く含む肝細胞（500 mg/kg/日投与群の雌）などが含まれた。雄で処置に関連した眼病変が認められ、これらには角膜炎発生率上昇（2.0、20、500 mg/kg/日投与群）、支質の血管新生（500 mg/kg/日投与群）、上皮肥厚（20および500 mg/kg/日投与群）、表面剥離性上皮細胞（500 mg/kg/日投与群）などが含まれた。その他の処置に関連した非腫瘍性所見には、20および500 mg/kg/日投与群の雄および500 mg/kg/日投与群の雌における甲状腺嚢腫状濾胞性過形成、軸索・ミエリン性坐骨神経変性、大腿筋の局所変性および炎症の発生率上昇などが含まれた。予定外屠殺した0.5 mg/kg/日投与群の雄で角膜炎発生率の有意な上昇が認められたが、総発生率（104週目の最終屠殺および予定外屠殺）が対照群に比べて有意に上昇することはなかった。

500 mg/kg/日投与群の雌雄両方の肝臓および500 mg/kg/日投与群の雄の甲状腺に処置と関連した腫瘍性所見が認められた。肝細胞腺腫、癌腫、腺腫・癌腫複合の総発生率（104週目の最終屠殺および予定外屠殺）は対照群に比べて500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で統計的有意に上昇した。500 mg/kg/日投与群の雌雄両方における肝細胞腺腫および癌腫の総発生率は、この研究施設から提供されたこの系統の動物の既存対照範囲の上限を超えていた。500 mg/kg/日投与群の雌雄両方における肝腫瘍発生率上昇に関連して、52週目の中間屠殺時点および104週目の最終屠殺時点において、肝臓重量、腫瘤、腫脹、肝臓および非腫瘍性病変の「変化領域」の有意な増加が認められた。500 mg/kg/日投与群の雄では365日目、500 mg/kg/日投与群の雌では427日目に初めて肝細胞腺腫が認められたのに対して、対照群の雄および雌では728日目であった。また、500 mg/kg/日投与群の雄では646日目に初め

て肝細胞癌腫が認められたのに対して、対照群の雄では 594 日目であり、500 mg/kg/日投与群の雌では 426 日目であったのに対して、対照群の雌では 728 日目であった。甲状腺濾胞細胞腺腫の総発生率（104 週目の最終屠殺および予定外屠殺）は対照群に比べて 500 mg/kg/日投与群の雄で統計的有意に上昇した。甲状腺濾胞細胞腺腫の総発生率は、この研究施設のこの系統の動物の既存対照範囲の上限を超えていた。濾胞細胞癌腫の総発生率に有意差は認められなかった。濾胞細胞腺腫および癌腫を合わせた総発生率は 500 mg/kg/日投与群の雄で 18/75（24%）であったのに対して、対照群の雄では 3/74（4.1%）であった。500 mg/kg/日投与群の雄における甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率上昇に伴って、甲状腺の嚢状濾胞過形成の発生率が有意に上昇したが、甲状腺の濾胞細胞過形成または傍濾胞細胞過形成の発生率は上昇しなかった。さらに、肝腫瘍が認められた 500 mg/kg/日投与群の雄の大部分において、試験終了時点で甲状腺の濾胞細胞腺腫も認められた。500 mg/kg/日投与群の雄における甲状腺濾胞細胞腺腫の総発生率は、この研究施設から提供されたこの系統の動物の既存対照範囲の上限を超えていた。500 mg/kg/日投与群の雄では 612 日目に初めて甲状腺濾胞細胞腺腫が認められたのに対して、対照群の雄では 647 日目であった。

この試験の条件下において、イソキサフルトールは 500 mg/kg/日投与群の雌雄両方で発癌性を示した。慢性毒性試験における雌ラットの肝臓の非腫瘍性病理組織学的所見（小房周囲肝細胞肥大および胆管の門脈路老化現象）に基づく最小影響量（LOEL）は 20 mg/kg/日であった。また、雄で眼の角膜炎発生率が有意に上昇したことから判断した慢性毒性試験における雄ラットの LOEL は 2.0 mg/kg/日であった。2.0 mg/kg/日投与群の雌では問題となる処置に関連した所見は認められず、従って、雌の慢性無影響量（NOEL）は 2.0 mg/kg/日であった。予定外屠殺した 0.5 mg/kg/日投与群の雄で角膜炎発生率が有意に上昇したが、総発生率（104 週目の最終屠殺および予定外屠殺）が対照群に比べて有意に上昇することはなく、従って、雄の慢性 NOEL は 0.5 mg/kg/日であった。

3.2 一日許容摂取量の決定

ラットを用いた 104 週間混餌投与試験における最も適切な NOEL は、次に高い用量の 2.0 mg/kg/日で眼毒性の発生率が上昇した（角膜炎発生率の上昇）ことから判断して、0.5 mg/kg/日であった。種内および種間変動を考慮するため安全係数（SF）100 をこの NOEL に適用

して一日許容摂取量（ADI）を求めた。

ラットおよびウサギにおいて、母体毒性が認められない用量水準で発生毒性作用が認められた（発生毒性 NOEL は母体毒性 NOEL より低かった)。ラットにおいて、胎児体重減少および胸骨分節、中手骨、中足骨の骨化遅延発生率上昇によって特徴付けられる成長遅延として感受性上昇が認められた。ウサギでは、検討した最低用量の胎児における仙骨前椎骨増加および次に高い 2 用量の胎児における骨格異常発生率上昇として感受性上昇が認められた。両動物種で発生毒性に関する NOAEL が確立され、ウサギで 5 mg/kg/日、ラットで 10 mg/kg/日であった。いずれの動物種においても、イソキサフルトールに催奇形性作用があるとは考えられなかった。しかしながら、ADI を決定するためのクリティカルエンドポイントの NOEL 選択に追加 SF を組み込んだので、ラットおよびウサギにおけるこの感受性上昇を考慮した追加 SF を組み込むことが正当であるとは考えられなかった（EPA が決定しているように、104 週間のラット混餌投与毒性試験の雄における肝臓、甲状腺、眼、神経毒性および雌における肝臓毒性に基づいて、0.5 mg/kg/日 vs. 2.0 mg/kg/日)。発生毒性に関する曝露マージン（MOE）（発生毒性 NOAEL を ADI で割った値として算出）は ADI と比較して少なくとも 1000 以上である。

従って、NOEL 0.5 mg/kg/日および SF 100 に基づいて ADI として 0.005 mg/kg/日が提案される。

3.3　急性参照用量

ラットおよびウサギの胎児ではイソキサフルトール曝露に対する感受性上昇が認められたため（母体毒性が認められない用量水準で発生毒性作用が認められた)、雌部分母集団 (13+歳) に関する急性参照用量を決定した。ウサギ発生毒性試験における最低発生毒性 NOAEL 5.0 mg/kg/日（検討した最低用量）に基づく推奨 ARD は 0.017 mg/kg/日である。この試験において、5.0 mg/kg/日投与群で第 27 仙骨前椎骨発生率上昇が認められた。この胎児異常発生率は用量に依存し、この研究施設のこの系統の動物を用いた試験報告で提示されている既存対照範囲の上限を超えていた。5.0 mg/kg/日投与群の第 27 仙骨前椎骨発生率上昇に関連して肋骨数に対する影響が認められることはなかったので、これは処置に関連してい

るが、有害ではないと考えられた。また、次に高い用量である 20 mg/kg/日投与群において、痕跡第 1 肋骨および第 13 肋骨の発生率上昇、第 12 肋骨の発生率低下および骨化低下胎児の発生率上昇が認められた。この NOEL に種内および種間変動を考慮して SF 100 とラットおよびウサギ胎児における感受性上昇を考慮した追加 SF 3 を適用した（SF＝300)。

イソキサフルトールによって急性ハザードが生じるとは考えにくいので、一般的母集団の ARD は確立しなかった。急性・短期毒性試験または急性・亜慢性神経毒性試験において、一般的母集団の急性食事摂取リスクアセスメントの問題を示唆するような重大な処置に関連した所見は認められなかった。

175　クロランスラムメチル
カナダ
(P-C-175) Health Canada Regulatory Note. Cloransulam-methyl. REG2001-08. (2001)

1年間試験では、1用量につき雌雄各4頭のビーグル犬にXDE-565（純度98.2%）を0、5、10または50 mg/kg/日の用量で混餌投与した。評価したパラメータは、一般状態観察所見、体重、体重増加量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器の絶対重量および相対重量、肉眼的病理検査および病理組織学的検査などであった。摂餌量を飼料効率と同様に報告したが、イヌを各ケージに2頭ずつ収容し、摂餌量をケージごとに測定したため、これらのパラメータは使用が限られていた。試験期間中に投与した量を計算したところ目標値との差が2～3%以内であった。血液生化学検査および病理組織学的検査を除くいずれのパラメータに対しても有害影響は認められなかった。病理組織学的変化は、10および50 mg/kg/日における肝細胞の小葉中心性および中央部の肥大ならびにクッパー細胞および肝細胞における琥珀色色素（おそらくヘモジデリンであろう）の蓄積（重症度は用量依存的）などであった。血液生化学的変化は、アルカリホスファターゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの上昇（10および50 mg/kg/日、雌雄）ならびにアルブミン（50 mg/kg/日、雌雄）およびタンパク（50 mg/kg/日の雌）の低下であった。評価したデータに基づくと、全身毒性についてのNOAELは、雌雄のいずれのイヌについても5 mg/kg/日、LOAELは、50 mg/kg/日における肝毒性に基づいて10 mg/kg/日であった。

許容1日摂取量の測定

クロランスラムメチルに関する短期および長期の毒性データは、発がん性、遺伝毒性、催奇形性、生殖毒性または神経毒性について重大な毒性についての懸念を示さなかった。若齢動物の量的または質的な感受性について示唆するものはなかった。試験した中で最も感受性の高い動物種はイヌであった。イヌにおける1年間混餌投与毒性試験で決定した5 mg/kg/日のNOAELおよび標準的な100倍の安全係数に基づき、飼料のリスク評価のための推奨許容1日摂取量（ADI）は0.05 mg/kg/日である。

急性参照用量

評価した毒性学的データは、クロランスラムメチルについての急性毒性の危険はないことを示した。したがって、急性リスク評価のための急性参照用量（ARfD）を決定する必要はない。

252　ジフルフェンゾピル
カナダ
(P-C-252 REG) **Health Canada** **Regulatory Note. Diflufenzopyr. REG99-02. (1999)**

毒性に関する概要

新規除草剤ジフルフェンゾピルについて入手した毒性データベースを詳細にレビューした。提出されたデータは完全なもので非常に整っており、登録の目的のために必要とされるすべての一連の試験が含まれていた。試験は適切に行われ、国際的に受け入れられる試験プロトコルに従っていた。

代謝試験から得られた結果は、静脈内投与と比較すると、経口投与後、投与量（AD）に対して尿中に排泄される割合は少なく、糞中の方が多く、ジフルフェンゾピルが経口投与後にごく一部しか吸収されないことを示していた。経口投与後 72 時間以内に、AD の大部分が糞を経由して排泄されたのに対し（すなわち、49～79%）、尿中に排泄されたのは AD のわずか 20～44%しかなかった。静脈内投与後では、AD の 61～89%が尿中に排泄された。性別、用量および前投与は排泄パターンにほとんど影響しなかった。すべての用量群の胆汁中で AD の 3～19%が回収されたが、これは腸肝循環がジフルフェンゾピルの排泄にひとつの役割を果たしていることを示唆した。ジフルフェンゾピルのおおよその半減期は、単回経口投与および静脈内投与のすべての群で 5.3～6.9 時間、反復経口投与群については 7.7～10.8 時間であった。

ジフルフェンゾピルは組織中には蓄積されず、TRR がすべての用量群について AD の 3%未満を占めた。残留物濃度は、フェニル標識群については血液、赤血球および血清中で最も高く、ピリジニル標識群については肝臓および腎臓で最も高かった。

尿、糞および胆汁から抽出された TRR の主な画分はジフルフェンゾピルの未変化体と同定された。また、微量の加水分解生成物 M1、M5 および M6、ならびに水酸化生成物 M9、M10

およびM19が排泄物中で同定された。

急性単回投与により、ジフルフェンゾピル原体は経口、吸入および経皮経路による実験動物に対する毒性が低いのに対し、Distinct®製剤は経口投与によってわずかに毒性があり、皮膚および吸入による経路では毒性が低いことが明らかになった。この原体物質はウサギの皮膚に対して刺激性がなく、モルモットで試験した場合も皮膚感作性を示さなかった（Buehler 変法）のに対し、Distinct®はウサギの皮膚に対して軽微な刺激性があり、皮膚感作物質の可能性があった。この原体物質はウサギの眼に対するごく軽微な刺激性があったのに対し、この製剤は中等度の眼刺激性を引き起こした。

ジフルフェンゾピル原体または Distinct®製剤のウサギにおける短期反復経皮投与（21～24日間）は、試験したそれぞれの最高用量1000 mg/kg/日および100 mg/kg/日までで投与に関連する全身作用をいずれも引き起こさなかった。しかし、ジフルフェンゾピル（100 mg/kg/日、低用量）と Distinct®（10 mg/kg/日、低用量）の両方について試験したすべての用量で局所皮膚刺激性が認められた。

マウスでは、ジフルフェンゾピル原体の短期（13週間）および長期（78週間）の混餌暴露が試験した最高用量7000 ppm（13週間試験では、雄については1225 mg/kg/日、雌については1605 mg/kg/日に相当し、78週間試験では、雄については1037 mg/kg/日、雌については1004 mg/kg/日に相当する）までで、投与に関連する毒性学的に有意な影響を引き起こさなかった。

イヌに13週間または1年間経口投与したジフルフェンゾピル原体は、骨髄において赤血球過形成、肝臓において髄外造血、さまざまな臓器においてヘモジデリン沈着、および軽度ないし中等度の網状赤血球増加を引き起こした。（これらの影響は試験したその他のいずれの動物種にも認められなかった。）これらの所見は、被験物質がイヌの赤血球に対して直接毒性を示し、骨髄および肝臓において代償反応（すなわち、応答性溶血性貧血）を伴ったことを示している。これらの所見についてのNOELは投与13週後では1500 ppm（58 mg/kg/日）、投与52週後では750 ppm（26 mg/kg/日）であった。体重増加量の低下が15,000 ppm以上の用量で認められた。

ラットでは、体重増加量が 10,000 ppm 以上（雄については 518 mg/kg/日、雌については 697 mg/kg/日に相当）の用量での短期（13 週間）および長期（104 週間）暴露後に低下した。体重増加量のわずかな低下は、5000 ppm 群（323 mg/kg/日に相当）の雌の 1 年間の投与後にも認められたが、同時に検討した対照群と比較するとわずか 10%の減少に過ぎず、毒性学的に意義があるとは考えられなかった。短期暴露後、肺における泡沫状マクロファージの発現率の上昇が 10,000 および 20,000 ppm 群の雌雄に認められ、精巣萎縮の発生率の上昇が 20,000 ppm 群に認められた。しかし、これらの所見は最高 10,000 ppm までの用量での長期暴露後は認められなかった。

生涯試験は、ラットおよびマウスにおいてジフルフェンゾピルの腫瘍誘発性／発がん性の証拠を示さなかった。また、*in vitro* および *in vivo* で実施したすべての変異原性試験が遺伝毒性について陰性の結果を示した。

ジフルフェンゾピルは、8000 ppm（466.2 mg/kg/日に相当）の高用量でラットにおける繁殖成績に影響を及ぼし、低い生存仔出生率および生存率、周産期前死亡の増加、矮小仔数の増加として現われた。また、F_1a 世代の仔についての平均体重は、授乳 4～21 日の体重増加量低値により分娩後 21 日目は低かった。親動物の唯一の所見は、平均体重および体重増加量の減少で、交配前期間中の 8000 ppm 群の親動物（P および F 世代）および 8000 ppm 群の妊娠中の雌（すべての同腹仔）に認められた。よって、全身 NOEL は次に低い用量の 2000 ppm（113.1 mg/kg/日に相当）に決定された。平均精嚢重量のわずかな増加が 2000 および 8000 ppm 群の雄の親動物について認められたが、対応する肉眼的または病理組織学的所見がなかったため、有害とはみなさなかった。

ジフルフェンゾピルは、最高 1000 mg/kg/日（ラット）および 300 mg/kg/日（ウサギ）までの用量で、ラットまたはウサギの胎仔に対して催奇形性を示さなかった。胎仔毒性は 300 mg/kg/日（母動物に対する毒性用量）でウサギ胎仔に認められ、流産の発生率の上昇として現われた。ラット胎仔に対して投与に関連する唯一の所見は、1000 mg/kg/日群のラット胎仔について認められた中胸骨の骨化不完全および／または未骨化の発生率の上昇であった。しかし、こうしたわずかな変異は有害影響とはみなされず、毒性学的に有意な所見とはみ

なされなかった。母動物における所見は、300 mg/kg/日のウサギにのみ認められ、それは投与期間中の体重減少および摂餌量減少、および死亡率の上昇であった。ラットにおいて認められた母動物への唯一の影響は、1000 mg/kg/日群における投与の最初の 3 日間に認められた体重増加量のわずかな低下（有害ではない）および摂餌量の減少であった。

ジフルフェンゾピルは、急性または亜慢性のいずれの暴露によっても、それぞれ 2000 および 1000 mg/kg/日の試験した最高用量までラットにおいて神経毒性の証拠を示さなかった。

許容 1 日摂取量の決定

最低 NOEL は、より高い用量において投与関連性の溶血性貧血（応答性）が認められたことに基づき、イヌにおける 1 年間試験で確立された 750 ppm で、これは 26 mg/kg/日に相当した。イヌが最も感受性の高い動物種で、ラットまたはマウスにおいては投与に関連した発がん性の証拠がなく、またラットおよびウサギにおいては生殖／発生への影響もなかったことから、これは許容 1 日摂取量（ADI）の決定に適した試験であると思われる。

ADI の計算のためには、安全係数（SF）100 を提案する。

提案される ADI は下記の式に従って計算する：

ADI＝NOEL／SF＝26 mg/kg/日／100＝ジフルフェンゾピル 0.26 mg/kg/日

60 kg の人についての最大許容摂取量は、式に従って計算すると、ADI×60 kg、すなわち 15.6 mg/日である。

急性参照用量

急性参照用量（ARfD）が必要な場合、提出された毒性学的データベースの中で最も適当であると思われる試験は、ウサギにおける催奇形性試験である。リスク評価のために選択した用量およびエンドポイントは、試験した最高用量である 300 mg/kg/日で認められた流産の

発生率の上昇に基づいて 100 mg/kg/日である。流産は短期（すなわち、14 日間）強制経口投与暴露後の母動物毒性および／または発生毒性から得ることができたため、適切なエンドポイントであると思われる。

ARfD の計算のためには、100 の SF を提案する。

提案される ARfD は下記の式に従って計算する：

ARfD＝100 mg/kg/日／100＝ジフルフェンゾピル 1.0 mg/kg/日

365　トリアスルフロン
カナダ
(P-C-365) **Health Canada** **Decision Document. Triasulfuron. E95-03. (1995)**

毒性に関する概要

トリアスルフロンは、急性暴露後のさまざまな実験動物において実質的に無毒であった。試験した用量では、トリアスルフロンはラットまたはウサギにおいて催奇形性はなく、ラットまたはマウスにおいて発がん性もなかった。変異原性試験も陰性であった。

投与に関連する主な影響は、おそらくラット、マウス、およびイヌにおける消化管の刺激性による飼料嫌悪と関係があると思われる、体重増加量のわずかな減少であった。最も感受性の高い動物種はラットであった。マウスでは、適応反応と思われる肝臓の中心小葉性巨大細胞が認められ、イヌでは、赤血球因子（赤血球、ヘモグロビンおよび血中血球容積の減少、ならびに脾臓の赤脾髄におけるヘモシデリン様色素の発現率の増加）への影響が認められ、高用量（643、1299 mg/kg-bw/日）での雌ラットでは、腎臓結石の形成およびそれに伴う上皮過形成の亢進などの病理学的変化が認められた。

ラットおよびヤギに経口投与されたトリアスルフロンの主な排泄経路は尿で（ほとんど24～48時間以内）、残りは糞であった。腎排泄の程度のため、胃腸管からの広範囲の吸収が起こったと結論付けられた。尿および糞中の主な生成物は親化合物であった。

28日間、90日間、および2年間の試験から求めたNOAELは、それぞれ78、12.5、および32 mg/kg-bw/日であった。これらの試験における最小毒性量（LOAEL）はそれぞれ228、643、および208 mg/kg-bw/日であった。

飼料暴露

許容 1 日摂取量（ADI）

推奨 ADI は 0.32 mg/kg /日である。これは、ラットにおける 2 年間の試験から得た NOAEL 32 mg/kg /日および安全係数 100 倍に基づいている。この決定は、慢性試験の方を 90 日間の試験よりも優先すべきであるという事実に基づいていた。さらに、90 日間の試験に使用したレベルは、低用量（12.5 mg/kg /日）と中用量および高用量（643 および 1299 mg/kg /日）との間でかなり間隔があった。

373　トリチコナゾール
カナダ
(P-C-373 PRDD) **Health Canada** **Proposed Regulatory Decision Document. Triticonazole. PRDD2004-06. (2004)**

3.2　　許容1日摂取量（ADI）

トリチコナゾールの推奨ADIは0.008 mg/kg/日である。慢性混餌暴露での毒性エンドポイントを選定する上で最も適切な試験は、イヌにおける52週間試験で、NOAELは2.5 mg/kg/日であった。標的臓器への毒性影響は、25 mg/kg/日以上で観察された副腎皮質細胞の空胞化、コレステロールおよびアルブミン値の低下、精巣および前立腺重量の変化、25 mg/kg/日で観察された水晶体白内障であった。おそらく副腎経由の内分泌系が攪乱された結果として、繁殖成績（ラット）、生殖器官毒性（イヌおよびラット）／出生仔毒性（ラット）に関する影響が観察されたため、(通常の種間および種内変動についての100倍の他に）更に3倍の安全係数 (SF) が必要と思われた。齢による感受性の変化に関する証拠はないため、以下のように、2.5 mg/kg/日というNOAELに300倍のSFを適用した：

$$\text{トリチコナゾールの ADI} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{SF}} = \frac{2.5}{300} = 0.008\ \text{mg/kg/日}$$

0.008 mg/kg/日というADIから、安全マージン（MOS）は以下のとおりである：

6750　－　繁殖成績／出生仔毒性について

[NOAEL ＝ 54 mg/kg/日]

3675　－　トリチコナゾールへの慢性混餌暴露後における雄ラットでの甲状腺濾胞細胞腺腫の発生について[NOAEL ＝ 雄において29.4 mg/kg/日]

3125　－　1年間イヌ試験における水晶体白内障発生について

[NOAEL ＝ 25 mg/kg/日]

625 － 発生毒性について

[ウサギ胎仔における肩峰突起の伸長、NOAEL ＝ 5 mg/kg/日]

3.3. 急性参照用量（ARfD）

3.3.1 急性毒性 － 雌（13+）

催奇形性試験においてトリチコナゾール暴露後に観察された骨格異常発生の増加、即ち、肩峰突起伸長ならびに中手骨および指骨の骨化遅延（ウサギ）、また、過剰肋骨（ラット）、（母動物毒性用量で観察された影響）に基づき、雌の下位集団にはARfDが必要と考えられた（13+）。推奨ARfDは、ウサギ催奇形性試験での5 mg/kg/日という発生に関する最も低いNOAELに基づき、不確実係数を300として、0.017 mg/kg/日である。

以下を理由として、(通常の種間および種内変動についての100倍の他に）付加的な3倍の安全係数（SF）が必要と思われた：

- 器官形成期に起こると考えられるホルモン攪乱、およびその結果としての骨格異常；いずれの試験でもホルモン分析は行われていない。

- ごく軽微な母動物毒性が観察されるだけの用量で骨格異常が発生している；

- 観察された骨格異常が一過性の現象か、生後の発達から成獣段階まで持続するものかを判断するための情報がない。

3.3.2 急性毒性 － 一般集団

経口、経皮、吸入などの経路を介した暴露後におけるトリチコナゾールの急性毒性は低いオーダーであったことから、一般集団についての急性参照用量を提案する必要はない。

376　トリフルスルフロンメチル
カナダ
(P-C-376) **Health Canada** **Regulatory Note. Triflusulfuron-Methyl. REG99-03. (1999)**

毒性に関する概要

新規除草剤トリフルスルフロンメチルについて入手した毒性データベースを詳細にレビューした。提出されたデータは完全なもので非常に整っており、登録目的のために必要とされるすべての一連の試験が含まれていた。試験は適正に行われ、条件を満たしている国際的な試験プロトコルに従っていた。

トリフルスルフロンメチルは、経口投与すると消化管によって十分に吸収され、尿および糞中に急速に排泄される（48 時間以内に AD の 78～96%）。雌ラットは、用量または条件付けとは無関係に雄ラットよりも尿中に多く放射能を排泄した。糞中排泄は 25 mg/kg 群よりも 250 mg/kg 群の方が多く、親化合物が放射能の主要な成分であった。25 mg/kg 群では検出できるほどの親化合物が認められず、250 mg/kg がラットの吸収能力を超えていることが示唆された。トリフルスルフロンメチルは広範囲に代謝され（提唱される経路参照、図 3.1）、同様の代謝物が糞、尿および肝臓に異なる割合で認められた。同定された代謝物は N-デスメチルトリフルスルフロンメチル（尿中）、N-ヒドロキシメチルトリフルスルフロンメチル（尿中）、トリアジン代謝物（トリアジンアミン、N-デスメチルトリアジンアミン、N,N-ビス-デスメチルトリアジンアミン）（尿および肝臓中）、メチルサッカリン（肝臓中）、および親化合物の未変化体（糞および肝臓中）であった。

トリフルスルフロンメチル原体は、経口、経皮および吸入経路では急性毒性が低かった。ウサギの眼および皮膚に対する刺激性はごくわずかであった。モルモットでは皮膚感作物質ではなかった。

50%トリフルスルフロンメチルを含む UPBEET® 50 DF 除草剤はラットにおける経口および

吸入経路では急性毒性が低く、NZW ウサギでは急性皮膚毒性が低いと思われた。NZW ウサギの眼に点眼した場合には中等度の刺激性があり、同じ動物種の皮膚に適用した場合には軽微な刺激性があることが明らかになった。UPBEET® 50 DF は、モルモットにおいて皮膚感作物質ではなかった。

トリフルスルフロンメチル原体のラット（90 日）およびイヌ（1 年）への反復短期経口投与は、主に再生溶血性貧血（ラット）、肝臓への影響（イヌ）および低体重を引き起こした。NOEL は、127 mg/kg /日の最小影響量（LOEL）での低体重および再生溶血性貧血に基づいてラットにおいては 6.2 mg/kg /日、また、低体重、軽微な貧血および中心小葉性肝細胞肥大に基づいてイヌにおいては 26.9 mg/kg /日であった。

ネズミにおける長期混餌投与試験では、マウスにおける慢性（18 ヶ月間）全身毒性についての NOEL は、LOEL 349 mg/kg /日での肝臓における病理組織学的変化と共に肝臓の絶対重量および相対重量の増加に基づいて、20.9 mg/kg /日であった。トリフルスルフロンはマウスにおいて発がん性はなかった。ラットにおける慢性（2 年間）全身毒性および発がん性についての NOEL は、30.6 mg/kg /日以上での雄における低体重および赤血球数低値、ならびにライディヒ細胞腫（腺腫）の発生率の増加に基づいて、4.06 mg/kg /日であった。腫瘍形成の機序を明らかにすることを試みて試験を行った。結果は、トリフルスルフロンメチルが *in vitro* でのアロマターゼによるテストステロンのエストラジオールへの変換を阻害すると思われるが、*in vivo* の結果は確定的なものではない。視床下部 - 下垂体 - 精巣（HPT）軸の崩壊は、ラットにおける非遺伝毒性化合物によるライディヒ細胞腺腫形成のよく知られた機序である。アロマターゼ阻害は確定した崩壊機序の一つである。この作用についての閾値が存在し、HPT 軸を崩壊させない用量は腫瘍を引き起こさない。これらの腫瘍とヒトとの関連は、ヒトにおいては極めてまれであることから疑わしい。

トリフルスルフロンメチルは *in vitro* および *in vivo* の広い範囲の試験において遺伝毒性について十分に試験されている。この物質は、試験条件下では哺乳動物または微生物系において変異原性を示さなかった。この物質は、哺乳動物の *in vitro* 染色体異常試験（同じ試験を 2 回行った）では遺伝毒性があったが、哺乳動物の *in vivo* 試験では遺伝毒性がなかった。

ラットにおける繁殖試験（2 世代、世代当たり 1 腹仔）では、全身毒性（親動物）についての NOEL が、低体重および低摂餌量に基づいて 5.81 mg/kg /日であった。生殖毒性についての NOEL は、2500 ppm 群における仔の低体重および低栄養と一致する小脳への病理組織学的作用（内顆粒層における細胞充実度の低下および外胚芽層における細胞充実度の上昇）に基づいて 44 mg/kg /日（750 ppm）であった。ラットにおける発生毒性試験では、母動物毒性についての NOEL が 120 mg/kg /日（350 および 1000 mg/kg /日での投与期間中の体重増加量の低下に基づく）、発生毒性については 120 mg/kg /日（骨化遅延に基づく）であった。催奇形性の形跡はなかった。ウサギにおける発生毒性試験では、母動物毒性についての NOEL が、90 mg/kg /日以上における投与期間中の体重増加量の低下および 270 mg/kg /日での毒性の一般状態観察所見に基づいて、15 mg/kg /日であった。発生毒性についての NOEL は、270 mg/kg /日以上での流産に基づいて 90 mg/kg /日であった。最高 800 mg/kg /日の用量でのウサギにおいては、トリフルスルフロンメチルの催奇形性の形跡はなかった。

許容 1 日摂取量の測定

最低 NOEL は、30.6 mg/kg /日以上での雄における低体重および赤血球数低値、ならびにライディヒ細胞腫（腺腫）の発生率の上昇に基づいて、ラットにおける 2 年間の混餌投与試験で 100 ppm と確定したが、これは 4.06 mg/kg /日に相当した。ラットにおいて投与に関係する発がん性の形跡が認められたことから、これは、許容 1 日摂取量（ADI）の測定に適した試験であると思われる。

ADI の計算のためには、100 の安全係数（SF）が提唱される。

提唱される ADI は下式に従って計算する：

ADI＝NOEL／SF＝4.06 mg/kg /日／100＝トリフルスルフロンメチル 0.04 mg/kg /日

60-kg の人についての最大許容摂取量は、式に従って計算すると、ADI×60 kg、すなわち 2.4 mg/日である。

これにより、雄ラットに認められるライディヒ細胞腫についての765の暴露マージン(MOE)が得られる。このADIは、カルバミン酸またはシアン酸のいずれかの過程によって生産されるトリフルスルフロンメチルに適用される。

急性参照用量

急性毒性がウサギ催奇形性試験で認められた。したがって、この試験で認められる所見は、急性参照用量（ARfD）の測定に用いられる。急性作用についてのNOELは、90 mg/kg/日であった。毒性の一般状態観察所見は270 mg/kg/日以上で認められ（無排便または便の減少、少量便）、流産および消化管への影響の形跡が肉眼的剖検で認められた（胃粘膜の潰瘍、ガス膨満）。800 mg/kg/日では、死亡率の上昇も認められた（9/20に対して対照群が0/20）。ウサギ3羽が投与期間中に死亡し、残りの6羽は投与後に死亡した。

ARfDの計算のためには、100のSFが提唱される。

提唱されるARfDは下式に従って計算する：

ARfD＝90 mg/kg/日／100＝トリフルスルフロンメチル0.9 mg/kg/日

400　ニコスルフロン
カナダ
(P-C-400) Health Canada Decision Document. Nicosulfuron. E96-01. (1996)

毒性の概要

ラットにおける経口投与による代謝試験は、ニコスルフロン原体が主に未変化体として急速に排泄され、大部分が糞中に出現する（ADの81～95%）ことを示した。尿中排泄はADの9～20%を占めた。^{14}C-CO_2の消失は有意ではなかった。放射能標識位置、性別、投与処方および用量は、排泄パターンまたは排泄半減期（12～24時間）に本質的に影響がなかった。静脈内投与後、ADのかなりの部分が胆汁中に回収された。臓器および組織中濃度データのうち、投与した放射能の選択的保持または蓄積を示したものはひとつもなかった。

毒性試験結果は、ニコスルフロン原体は一般にラット、マウスおよびイヌにおける急性、短期、および長期投与後の毒性が概して低いことを示した。

ニコスルフロン原体およびUltim® DF調製品は、実験動物に対して経口、経皮および吸入経路によって急性毒性を示さなかった。いずれの物質もウサギの皮膚に対する刺激性はなかった。この原体物質はウサギの眼に対する刺激性が中等度で、Ultim® DF製品は軽度の刺激性を引き起こした。ニコスルフロン原体とUltim® DFは、両方とも感作性を有すると思われた。

ラット、マウスおよびイヌにおけるニコスルフロン原体の、比較的高用量での短期反復経口投与は、被験化合物の投与に明らかに起因すると思われる影響をまったく示さなかった。マウスについて10000 ppm、イヌについて10000 ppm、マウスについて20000 ppmのNOELを設定した。ニコスルフロン原体とリムスルフロン（同様のスルホニル尿素系除草剤）の1：1混合物によるラットにおける28日間経口投与試験は、この高い用量における雌雄の肝臓重量の増加に基づいて15000 ppmのNOAELを示した。肝臓における病理組織学的所見がな

いことは、肝臓重量の増加が代謝活性の上昇に対する適応反応を反映していると思われるという主張を裏付けた。

長期経口投与は、マウスにおいて最高 7500 ppm、ラットにおいて最高 20000 ppm までの用量で慢性毒性を引き起こさなかった。いずれの動物種においても発がん性の形跡はなかった。

1 世代繁殖試験（ラットにおける 90 日間混餌投与試験の一部）およびラットにおける 2 世代繁殖試験の結果は、最高 20000 ppm までで生殖毒性を示さなかった。

ラットの催奇形性試験における最高 6000 mg/kg までの用量での強制経口投与では、投与に関連する有意な所見をまったく明らかにすることができなかった。母動物毒性についての NOAEL は、淡褐色の糞の一般状態観察所見に基づいて 6000 mg/kg に設定された。胎仔毒性についての NOAEL は、6000 mg/kg に設定された。ウサギにおける催奇形性試験は、この動物種が強制経口投与後のニコスルフロンの影響に対してラットよりも敏感であることを示した。母動物毒性についての 100 mg/kg の NOEL は、500 mg/kg 以上における流産、摂餌量の減少および体重減少などの一般状態の変化（糞排泄および排出の変化）に基づいた。2000 mg/kg の NOEL が、胎仔毒性について設定された。ニコスルフロンはラットまたはウサギにおいて催奇形性がなかった。

ニコスルフロンは、一連の変異原性試験において遺伝毒性を示さなかった。

飼料暴露

許容 1 日摂取量（ADI）

ウサギにおける催奇形性試験の結果に基づき、確定的 NOEL を求めたところ、流産、摂餌量および体重の減少などの一般状態の変化に基づいて 100 mg/kg/日であった。これらの結果を考慮すると、標準安全係数として 100 が適切であると思われ、推奨 ADI を計算したところ 1.00 mg/kg/日であった。

437　ピコリナフェン
カナダ
(P-C-437) **Health Canada** **Regulatory Note. Picolinafen. REG2003-02. (2003)**

溶血性貧血を示唆する所見が 90 日間および 1 年間混餌投与した後のイヌに認められたが、主な標的臓器は甲状腺であると思われた。それは、90 日間混餌投与後の 500 ppm 以上（雄および雌についてそれぞれ 17.3 および 20.2 mg/kg /日以上）、ならびに 1 年間混餌投与後の 1500 ppm 以上（雄および雌についてそれぞれ 42.7 および 47.1 mg/kg /日以上）で認められた甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞のびまん性肥大、および甲状腺濾胞細胞過形成の散在性病巣によって示された（90 日間と 1 年間の混餌投与後に認められた差は用量選定によるものであった）。ホルモンレベル（チロキシン、トリヨードチロニンおよび甲状腺刺激ホルモン [TSH]）は測定しなかった。低体重および／または体重増加量低値も 90 日間混餌投与後の 2500 ppm（雄および雌についてそれぞれ 87.5 および 92.1 mg/kg /日に相当）、および 1 年間混餌投与後の 150 ppm 以上（雄および雌についてそれぞれ 1.7 および 1.8 mg/kg /日以上）のイヌで認められた。90 日間混餌投与後の NOAEL は 50 ppm（雄および雌についてそれぞれ 1.7 および 1.8 mg/kg /日に相当）であった。1 年間混餌投与後の NOAEL は、50 ppm（雄および雌についてそれぞれ 1.4 および 1.6 mg/kg /日に相当）であった。

許容 1 日摂取量（ADI）の測定

イヌにおける 1 年間混餌投与試験において最も適当な NOAEL である 1.4 mg/kg /日が。許容 1 日摂取量 (ADI) についての根拠として推奨される。LOAEL（次に高い用量）での投与に関係する所見は、雄についての低体重および体重増加量低値であった（それぞれ 20 および 48%）。動物種内および動物種間の変動を考慮するには 100 の安全係数が適当であると思われたため、それ以外の安全係数は不要である。推奨 ADI は 0.014 mg/kg /日である。

ADI＝NOAEL／SF＝1.4 mg/kg /日／100＝ピコリナフェン 0.014 mg/kg /日

その他の重要な評価項目についての暴露マージン（MOE）：NOAEL÷ADI として計算した：

発生毒性：NOAEL＝20 mg/kg /日（ウサギ）。発生毒性についての MOE は、ADI と比較すると 1428（ADI の 1428 倍）である。

2 世代繁殖試験：

生殖毒性：NOAEL＝39 mg/kg /日。MOE は ADI と比較すると 2785 である。

仔の毒性：NOAEL＝3.7 mg/kg /日。MOE は ADI と比較すると 264 である。

再生溶血性貧血を示唆する血液学的および病理組織学的所見が、試験したすべての動物種に認められた。最も敏感な動物種はラットであると思われる。再生溶血性貧血について最も適切な NOAEL は、ラットにおける 2 年間混餌投与試験で測定した 50 ppm（雄および雌についてそれぞれ 2.4 および 3.0 mg/kg /日に相当）である。再生溶血性貧血についての MOE は、ADI と比較すると 171 である。

イヌでは、投与に関係する影響が 28 日間、90 日間、および 1 年間の混餌投与試験で甲状腺に認められた。投与に関係する所見は、甲状腺重量の増加、甲状腺肥大、甲状腺濾胞上皮細胞のびまん性肥大、ならびに甲状腺濾胞細胞過形成の散在性病巣などであった。甲状腺への影響について最も適切な NOAEL は、150 ppm（雄および雌についてそれぞれ 4.4 および 5.7 mg/kg /日に相当）である。甲状腺への影響についての MOE は、ADI と比較すると 314 である。

急性参照用量（ARD）

ピコリナフェンは急性障害を示しにくいと思われたため、急性参照用量（ARD）は設定しなかった。急性毒性、短期毒性、2 世代繁殖毒性または発生毒性試験において、急性の飼料リスク評価に問題があることを示唆するような、投与に関連する有意な所見はなかった。

514　プリミスルフロンメチル
カナダ
(P-C-514 PRDD) **Health Canada** **Proposed Regulatory Decision Document. Primisulfuron-methyl. PRDD2001-02. (2001)**

毒性に関する総合要約

完全なデータベースが、新しい原体級プリミスルフロンメチルおよびBeacon 75 WG製剤について提出された。試験は現在認められている国際的な試験プロトコルに従っており、この化学物質の毒性を明確に定めるには十分であると思われる。

ラットにおけるプリミスルフロンメチルの代謝は一次速度論に従い、ピリミジン環の水酸化の後、ピリミジニル部分の異性化が関与する。その後の架橋の開裂は糞中に2-カルボキシメチル-ベンゼン-スルホンアミドおよび尿中にサッカリンの形成を引き起こす。ピリミジニル部分は、さらに代謝されて未確認代謝物となる（代謝物11個、そのうち6個が主代謝物であった[10%以上])。雌雄の動物が低い経口用量で異なる排泄パターンを示す。雌は尿中に放射能の61～70%、糞中に17～24%を排泄する。雄は尿中に26～29%、糞中に61～67%を排泄する。高い経口用量では、排泄パターンが雌雄間で同じであるが、投与量のわずか23～32%しか吸収されない。このように少ない吸収は、プリミスルフロンメチルが代謝閾値を有することを示している。総回収率は、いずれの投与処方を用いても88.5～102%であった。

急性投与により、原体級プリミスルフロンメチルとBeacon 75 WG製剤は両方とも、実験動物における経口、吸入、および経皮暴露経路を経由する急性毒性が低いことが明らかになった。これらの物質はウサギの皮膚および眼に対する刺激性はなく、モルモットにおける皮膚感作物質でもない。

亜慢性および慢性経口投与試験では、イヌにおいて認められた毒性学的に有意な影響が5000 ppmのMTDで発生した。イヌは貧血、甲状腺過形成、体重および体重増加量の低下、

肝臓の絶対重量および相対重量の増加を示し、肝臓は血管の変化を示した。

ウサギの経皮における（21 日間の）試験では、明らかな影響は認められなかった。

ラットでは、雄が 3000 ppm（124 mg/kg /日に相当）で、体重および体重増加量の低下を示し始めた。慢性試験における 8000 ppm（400 mg/kg /日に相当）以上、亜慢性試験における 1000 mg/kg /日以上の用量において、動物は切歯の白色化および（または）切歯のエナメル層のひび割れを示し、雄は雌よりも影響が大きかった。雄は精巣萎縮 - 変性も示した。

マウスにおける 1 番目の慢性発がん性試験では、2 つの高用量が MTD を上回り、30 ppm (40.2 mg/kg /日）では、雌が肝臓の絶対重量および相対重量の増加を示した。マウスにおける 2 番目の慢性発がん性試験では、1000 mg/kg /日以上で雌雄ともアルブミンの減少を示し、雌は総タンパクの減少を示した。この試験は、1500 ppm（185 mg/kg /日）がマウスについての MTD であると思われるということも示した。1 番目の試験の MTD を上回る用量を除き、いずれの試験においても発がん性の形跡はなかった。

7 つの変異原性試験では、原体級プリミスルフロンメチルが遺伝毒性について陰性であった。雌雄双方のラットおよびマウスにおけるがん原性の形跡の欠如を合わせて考えると、プリミスルフロンメチルは、ヒトに対して発がん性のリスクを示しにくいと思われる。

ラットまたはウサギのいずれの発生試験においても、催奇形性の証拠はなかった。

ラットにおける催奇形性試験では、試験した最高用量（1000 mg/kg-bw/日）では母動物への有害影響は認められなかった。仔について認められた唯一の影響は骨化遅延で、500 mg/kg /日以上で発生した。こうした遅延は、プリミスルフロンメチルへの子宮内暴露に対する雌の感受性の上昇の証拠であると思われる。

ウサギの 300 mg/kg /日以上では、妊娠 7～14 日目に便の異常、流産、および体重増加量の低下が認められた。仔について認められた唯一の影響は流産であった。そのため、母動物および発生毒性についての NOEL は 10 mg/kg /日と設定した。

2 世代繁生殖試験では、プリミスルフロンメチルが、雄ラットにおける生殖器官に影響を及ぼした。試験した最高用量（250 mg/kg /日）では、F1 親の雄が尿細管萎縮および精子形成欠如を示したが、これはラットにおける慢性および亜慢性試験で認められた精巣変性と一致している。そのため、プリミスルフロンメチルは、高用量（250 mg/kg /日以上）で内分泌に影響を及ぼす可能性がある。

許容 1 日摂取量の測定

ウサギにおける発生試験では、母動物と胎仔の双方の毒性について最も適切な NOEL は、10 mg/kg /日のレベルであった。300 mg/kg /日以上では、母動物が妊娠 7～14 日目に便の異常、流産、および体重増加量の低下を示した。胎仔の NOEL は流産に基づいている。体重増加量の低下は、慢性 - 発がん性併合試験中の雄ラットでも認められた (NOEL＝12.4 mg/kg /日)。

許容 1 日摂取量（ADI）の計算のため、100 の安全係数（SF）が提唱される。ラット発生試験においては骨化遅延の形跡が認められたが、ウサギの発生についての NOEL は、ラットの発生についての NOEL（暴露マージン [MOE]を 1000 とする）の 10 分の 1、歯のひび割れがラットにおいて認められた NOEL (MOE を 1500 とする) の 15 分の 1 である。NOEL 50 mg/kg /日のラットで認められた精巣萎縮および無精子症に関しては、ウサギの発生についての NOEL が 5 分の 1 である（MOE を 500 とする)。

提唱される ADI は下式に従って計算する：

ADI＝NOEL／SF＝10／100＝プリミスルフロンメチル 0.1 mg/kg /日

60kg の人についての最大許容摂取量は、式に従って計算すると、ADI×60 kg、すなわち 6 mg/日である。

急性参照用量

出産齢数の雌については、推奨急性参照用量（ARfD）＝ADI（0.1 mg/kg /日）である。このARfD は、ADI と同様に、ウサギにおける催奇形性試験から導き出したもので、ラットの催奇形性試験において 100 mg/kg /日以上で認められた骨化遅延の感受性の上昇を十分に補うものである。

523　フルカルバゾンナトリウム塩
カナダ
(P-C-523) **Health Canada** **Regulatory Note. Flucarbazone-sodium. REG2000-09. (2000)**

イヌでは、28日および90日間の混餌投与試験の雌雄においてミクロソーム肝酵素の誘導(第I相およびII相）が認められたが、1年間混餌投与試験では認められなかった。チロキシン（T_4）濃度の低下およびチロキシン結合能（TBC）の上昇も、28日および90日間混餌投与試験の雌雄に認められた。T_4 レベルおよびTBCの変化は、ミクロモソーム肝酵素、特にp-ニトロフェノールウリジン 5'-ジホスファターゼ・グルクロニル・トランスフェラーゼ（UDPGT）の誘導と最も関連があると思われた。T_4 レベルの一過性の減少は、1年間混餌投与試験の雌に認められたが、その他の甲状腺バイオマーカー（トリヨードチロニン [T_3]、TBC、および甲状腺刺激ホルモン [TSH]）の変化の非存在下では、この作用は甲状腺への一次作用に起因するものではなかった。肝臓に対する投与に関連した影響を示唆するその他の所見は、雌雄いずれか一方または両方における血液生化学検査値の変化、肝臓重量の増加、および病理組織学的所見であった。90 日間混餌投与試験では、胃における肉眼的病理所見および病理組織学的所見により、被験物質が高用量の雌雄において局所刺激性を引き起こすことを示唆している。投与に関連するその他の所見は、高用量群の雌雄における体重増加量の低下および摂餌量の減少であった。

許容1日摂取量の決定

推奨許容1日摂取量（ADI）は、イヌの1年間混餌投与試験における最も適切なNOAEL、すなわち35.9 mg/kg/日、および安全係数100に基づいて0.36 mg/kg/日である。イヌにおける 1 年間混餌投与試験では、試験した最高用量である最小影響量（雄および雌においてそれぞれ183および187 mg/kg/日）での投与に関連する所見は、体重増加抑制（雌雄）、T_4 レベル低下（雌）、D-メチラーゼレベル上昇（雌雄）、および肝臓重量のわずかな増加（雌）であった。動物種内および動物種間変動を考慮するための安全係数 100 を、ADI を求めるために、このNOAELに適用した。

ADI の計算：

ADI＝NOAEL／安全係数＝35.9 mg/kg/日／100＝0.36 mg/kg/日

その他の重大なエンドポイントについての暴露マージン（MOE）（NOAEL／ADI として計算）：

発生毒性：NOAEL＝300 mg/kg/日

MOE＝833

生殖毒性：NOAEL＝800 mg/kg/日

MOE＝2222

急性参照用量

MKH 6562（フルカルバゾンナトリウム）は急性障害を示さないと思われたため、急性参照用量は確定しなかった。急性、短期、または発生毒性試験もしくは急性または亜慢性の神経毒性試験では、急性飼料リスク評価において懸念を示唆する有意な投与関連性の所見はなかった。

573　フロラスラム
カナダ
(P-C-573 REG) **Health Canada** **Regulatory Note. Florasulam EF-1343 Suspension Concentrate Herbicide.REG2001-12. (2001)**

許容1日摂取量の測定

イヌの 1 年間混餌投与試験における最も適切な NOAEL5.0 mg/kg/日が、許容 1 日摂取量（ADI）のための根拠として推奨される。最小毒性量（LOAEL）（次に高い用量）での投与に関連した所見は、50 mg/kg/日では低体重、体重増加量低値および摂餌量低値（雌）、ALP 活性上昇（雌雄）および血清アルブミンおよびタンパク濃度の低下（雌雄）、100/50 mg/kg/日では、雌雄の集合管の上皮細胞肥大の重症度の上昇、および副腎の網状帯および束状帯の軽微な空胞変性などであった。動物種内および動物種間の変動を考慮するための安全係数 100 をこの NOAEL に適用し、ADI を求めた。これ以外の安全係数は不要である。

ADI の計算

ADI＝NOAEL／安全係数＝5.0 mg/kg/日／100＝0.05 mg/kg/日

急性参照用量

フロラスラムが急性障害を示さないと思われたため、急性参照用量（ArfD）は確定しなかった。急性、短期、2 世代繁殖または発生毒性試験もしくは急性または亜慢性の神経毒性試験では、投与に関連した急性飼料リスクについての懸念を示す有意な所見はなかった。

イヌでは、90 日間と 1 年間の両方の混餌投与試験において 50 mg/kg/日以上の雌雄で、上皮細胞肥大の発生率および重症度の上昇が認められた。90 日間または 1 年間のいずれの混餌投与試験においても、投与に関連する尿検査所見はなかった。肥大の重症度（軽微）は長

期間の暴露と共に増すとは思われなかった。90 日間の混餌投与試験では、肝臓に関係する投与関連性の所見が認められた。それらは、50 および 100 mg/kg/日の雌雄のアルカリホスファターゼ（ALP の上昇）、100 mg/kg/日の雌雄における肝臓重量の増加、または 50 および 100 mg/kg/日の雌雄における肝臓の空胞変性の発生率または重症度のわずかな上昇などであった。肝臓重量の増加および肝臓の空胞変性は、1 年間混餌投与試験では認められなかった。1 年間の混餌投与試験では、肝臓に関する投与関連性の所見は 100 mg/kg/日の雌雄におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）および ALP 活性の上昇および血清中アルブミンおよびタンパク濃度の低下であった。高用量を 50 mg/kg/日に減らすと（15 週目）、雌雄いずれにおいても ALP 活性は上昇したままで、血清アルブミンおよびタンパク濃度は低いままであった。1 年間混餌投与試験では、病理組織学的所見は肝臓では認められなかった。1 年間混餌投与試験では、副腎の網状帯および束状帯の軽微な空胞変性が高用量群の雌雄に認められたが、炎症、壊死またはその他の変化を伴わないため、この所見の毒性学的意義は不明であった。空胞変性は脂肪の変化と一致した。体重、体重増加量および摂餌量は 100 mg/kg/日では雌雄とも有意に低く、1 年間混餌投与試験において高用量を減らした後でも高用量群の雌では低いままであった。体重、体重増加量および摂餌量は、90 日間混餌投与試験では投与に影響されなかった。

646　メビンホス
豪州
(P-A-646) **National Registration Authority** **The NRA review of MEVINPHOS. (1997)**

ヒトにおける作用

ヒトにおけるメビンホスの主な作用は、実験動物の場合と同様に、コリンエステラーゼ活性阻害であった。この酵素活性の正常レベルへの回復には1～3ヶ月かかった。メビンホス中毒のその他の徴候は、ヒトでの試験に使用した比較的低用量（最高0.035 mg/kg/日）では認められなかった。しかし、1件の試験は、メビンホスがわずかな神経学的影響を引き起こす可能性を示唆した。遅速運動線維神経伝導の減少が、メビンホスを0.025 mg/kg/日で投与したときのヒト被験者に認められた。この所見と有害な健康影響との関連は不明で、動物における毒性学的データベースにも同等の所見はない。

ヒトにおける多数の中毒がメビンホスについて報告されており、ヒトの皮膚への比較的低用量への暴露（0.5～1.1 g）が広範なコリンエステラーゼ阻害により重度の中毒を引き起こすことが認められている。

無影響量／許容1日摂取量

メビンホスについての最低無影響量は、ヒトボランティアにおける反復経口投与試験における赤血球コリンエステラーゼ阻害に基づいて0.015 mg/kg/日である。動物試験についての最低NOELは、コリンエステラーゼ活性の阻害に基づいて0.0175 mg/kg/日であり、ヒトにおいて確定された値と類似している。

推奨許容1日摂取量（ADI）は、ヒトにおけるコリンエステラーゼについてのNOEL 0.015 mg/kg/日に基づき、20倍の安全係数を用いて0.0008 mg/kg/日である。