内閣府食品安全委員会事務局
平成17年度食品安全確保総合調査報告書

平成１７年度
食品に残留する農薬等の評価基礎調査

報告書　第三分冊

評価文書要約集

平成１８年３月

株式会社三菱化学安全科学研究所

第三分冊　評価文書要約集

目次

物質番号　　品目名

JMPR

4　2,4-D (2,4-D) 1

11　DDT (DDT) 9

33　アセフェート (Acephate) 13

36　アニラジン (Anilazine) 21

41　アミトラズ (Amitraz) 23

48　アルジカルブ (Aldicarb) 29

64　イソフェンホス (Isofenphos) 33

67　イプロジオン (Iprodione) 37

70　イベルメクチン (Ivermectin) 39

76　イマザリル (Imazalil) 47

78　イミダクロプリド (Imidacloprid) 55

86　エチオン (Ethion) 61

89　エテホン (Ethephon) 63

91　エトキシキン (Ethoxyquin) 67

94　エトフェンプロックス (Etofenprox) 71

96　エトプロホス (Ethoprophos) 75

106　エンドスルファン (Endosulfan) 81

115　オキサミル (Oxamyl) 87

128　オルトフェニルフェノール (2-Phenylphenol) 93

136　カルバリル (Carbaryl) 99

140　カルベンダジム、ベノミル及びチオファネートメチル (Carbendazim、 Benomyl、Thiophanate-Methyl) 105

142　カルボスルファン (Carbosulfan) 117

148　キノメチオナート (Chinomethionat) 119

149 キャプタン (Captan) 121
156 グリホサート (Glyphosate) 123
157 グルホシネート (Glufosinate) 125
158 クレソキシムメチル (Kresoxim-Methyl) 133
159 クレトジム (Clethodim) 139
169 クロフェンテジン (Clofentezine) 143
183 クロルピリホス (Chlorpyrifos) 147
184 クロルピリホスメチル (Chlorpyrifos-Methyl) 153
186 クロルフェンビンホス (Chlorfenvinphos) 155
188 クロルプロファム (Chlorpropham) 159
191 クロルメコート (Chlormequat) 165
192 クロロタロニル (Chlorothalonil) 169
201 酸化フェンブタスズ (Fenbutatin Oxide) 173
208 シアン化水素 (Hydrogen Cyanide) 177
216 シクロキシジム (Cycloxydim) 179
220 ジクロフルアニド (Dichlofluanid) 183
226 ジクロルボス及びナレド (Dichlorvos、Naled) 185
228 ジクワット (Diquat) 191
229 ジコホール (Dicofol) 195
231 ジスルホトン (Disulfoton) 199
232 ジチアノン (Dithianon) 203
233 ジチオカルバメート (Dithiocarbamates) 207
236 ジノカップ (Dinocap) 213
240 シハロトリン (Cyhalothrin) 217
243 ジフェニル (Biphenyl) 219
249 シフルトリン (Cyfluthrin) 221
253 ジフルベンズロン (Diflubenzuron) 223
257 シペルメトリン (Cypermethrin) 231
264 ジメチピン (Dimethipin) 233
267 ジメトエート (Dimethoate) 237

271 臭素（臭化メチル） (Bromide (Methyl Bromide)) 243
275 シロマジン (Cyromazine) 245
276 スピノサド (Spinosad) 249
321 ダイアジノン (Diazinon) 255
337 ディルドリン及びアルドリン (Dieldrin、Aldrin) 259
346 テブコナゾール (Tebuconazole) 261
348 テブフェノジド (Tebufenozide) 265
352 テフルベンズロン (Teflubenzuron) 269
355 デルタメトリン (Deltamethrin) 273
358 テルブホス (Terbufos) 279
363 トリアジメノール (Triadimenol) 281
364 トリアジメホン (Triadimefon) 283
366 トリアゾホス (Triazophos) 285
385 トリホリン (Triforine) 293
402 二臭化エチレン (Ethylene Dibromide (EDB)) 297
420 パクロブトラゾール (Paclobutrazol) 299
422 バミドチオン (Vamidothion) 301
423 パラコート (Paraquat) 303
424 パラチオン (Parathion) 309
425 パラチオンメチル (Parathion-Methyl) 313
434 ビオレスメトリン (Bioresmethrin) 317
439 ビテルタノール (Bitertanol) 319
444 ビフェントリン (Bifenthrin) 325
446 ピペロニルブトキシド (Piperonyl Butoxide) 329
462 ピリプロキシフェン (Pyriproxyfen) 335
463 ピリミカルブ (Pirimicarb) 339
465 ピリミホスメチル (Pirimiphos-Methyl) 341
469 ピレトリン (Pyrethrins) 345
474 フィプロニル (Fipronil) 349
476 フェナリモル (Fenarimol) 353

477 フェニトロチオン (Fenitrothion) 359
488 フェンチオン (Fenthion) 365
492 フェンピロキシメート (Fenpyroximate) 371
493 フェンブコナゾール (Fenbuconazole) 375
495 フェンプロパトリン (Fenpropathrin) 379
506 ブプロフェジン (Buprofezin) 383
526 フルシトリネート (Flucythrinate) 387
527 フルシラゾール (Flusilazole) 389
530 フルトラニル (Flutolanil) 393
542 フルメトリン (Flumethrin) 399
546 プロクロラズ (Prochloraz) 403
547 プロシミドン (Procymidone) 409
587 ペンコナゾール (Penconazole) 413
600 ホキシム (Phoxim) 417
610 ホルペット (Folpet) 419
629 メタミドホス (Methamidophos) 423
640 メトプレン (Methoprene) 425
664 リン化水素 (Hydrogen Phosphide (Phosphine)) 431
k739 エチオフェンカルブ (Ethiofencarb) 433
k740 エトリムホス (Etrimfos) 435
k742 トルクロホスメチル (Tolclofos-Methyl) 437

JECFA

23 アザペロン (Azaperone) 441
70 イベルメクチン (Ivermectin) 443
98 エプリノメクチン (Eprinomectin) 445
110 エンロフロキサシン (Enrofloxacin) 449
118 オキシテトラサイクリン/クロルテトラサイクリン/テトラサイクリン(和として)
(Oxytetracycline/Chlortetracycline/Tetracycline(As Total）) 453
160 クレンブテロール (Clenbuterol) 455

163 クロサンテル (Closantel) 459
194 ゲンタマイシン (Gentamicin) 461
198 サラフロキサシン (Sarafloxacin) 463
213 ジクラズリル (Diclazuril) 471
241 ジヒドロストレプトマイシン/ストレプト マイシン（和として）
(Dihydrostreptomycin/Streptomycin（As Total）) 473
243 ジフェニル (Biphenyl) 477
277 スピラマイシン (Spiramycin) 479
280 スペクチノマイシン (Spectinomycin) 481
286 スルファジミジン (Sulfadimidine) 485
289 スルファチアゾール (Sulfathiazole) 487
315 セフチオフル (Ceftiofur) 489
316 セフロキシム (Cefuroxime) 493
317 ゼラノール (Zeranol) 503
322 タイロシン (Tylosin) 505
323 ダノフロキサシン (Danofloxacin) 507
330 チアンフェニコール (Thiamphenicol) 513
336 チルミコシン (Tilmicosin) 517
338 デキサメタゾン (Dexamethasone) 338
361 ドラメクチン (Doramectin) 361
368 トリクラベンダゾール (Triclabendazole) 527
392 酢酸トレンボロン (Trenbolone Acetate) 531
393 ナイカルバジン (Nicarbazin) 533
409 ネオマイシン (Neomycin) 537
537 フルベンダゾール (Flubendazole) 539
540 フルメキン (Flumequine) 541
600 ホキシム (Phoxim) 543
651 モキシデクチン (Moxidectin) 549
667 レバミゾール (Levamisole) 553
k737 カンタキサンチン (Canthaxanthin) 557

EU 農薬

4 2,4-D (2,4-D) 559

18 アイオキシニル (Ioxynil) 563

26 アシベンゾラル-S-メチル (Acibenzolar-S-Methyl) 565

31 アセタミプリド (Acetamiprid) 569

34 アゾキシストロビン (Azoxystrobin) 573

67 イプロジオン (Iprodione) 575

75 イマザモックスアンモニウム塩 (Imazamox-Ammonium) 579

92 エトキシスルフロン (Ethoxysulfuron) 581

137 カルフェントラゾンエチル (Carfentrazone-Ethyl) 585

156 グリホサート (Glyphosate) 587

158 クレソキシムメチル (Kresoxim-Methyl) 591

188 クロルプロファム (Chlorpropham) 593

203 シアゾファミド (Cyazofamid) 597

228 ジクワット (Diquat) 601

240 シハロトリン (Cyhalothrin) 603

249 シフルトリン (Cyfluthrin) 607

257 シペルメトリン (Cypermethrin) 611

266 ジメテナミド (Dimethenamid) 613

324 チアクロプリド (Thiacloprid) 617

327 チアベンダゾール (Thiabendazole) 621

335 チフェンスルフロンメチル (Thifensulfuron-Methyl) 625

380 トリフロキシストロビン (Trifloxystrobin) 627

423 パラコート (Paraquat) 629

449 ピメトロジン (Pymetrozine) 631

455 ピラフルフェンエチル (Pyraflufen Ethyl) 633

460 ピリデート (Pyridate) 637

473 ファモキサドン (Famoxadone) 641

497 フェンヘキサミド (Fenhexamid) 645

498 フェンメディファム (Phenmedipham) 647
538 フルミオキサジン (Flumioxazin) 651
554 プロピコナゾール (Propiconazole) 653
555 プロピザミド (Propyzamide) 657
559 プロヘキサジオンカルシウム塩 (Prohexadione-Calcium) 659
596 ベンタゾン (Bentazone) 661
597 ペンディメタリン (Pendimethalin) 663
616 マレイン酸ヒドラジド (Maleic Hydrazide) 667
631 メタラキシル及びメフェノキサム (Metalaxyl、Mefenoxam) 669
660 リニュロン (Linuron) 673
k31 アジムスルフロン (Azimsulfuron) 677
k252 シニドンエチル (Cinidon-Ethyl) 679
k635 ホラムスルフロン (Foramsulfuron) 681
k653 メコプロップ (Mecoprop) 683

EU 動物薬

41 アミトラズ (Amitraz) 687
123 オキソニリック酸 (Oxolinic Acid) 689
240 シハロトリン (Cyhalothrin) 695
249 シフルトリン (Cyfluthrin) 699
253 ジフルベンズロン (Diflubenzuron) 707
257 シペルメトリン (Cypermethrin) 713
275 シロマジン (Cyromazine) 717
321 ダイアジノン (Diazinon) 721
327 チアベンダゾール (Thiabendazole) 725
352 テフルベンズロン (Teflubenzuron) 739
491 フェンバレレート (Fenvalerate) 745
k208 ケトプロフェン (Ketoprofen) 751
k618 ベンゾカイン (Benzocaine) 753

加国 農薬

4 2,4-D (2,4-D) 755

33 アセフェート (Acephate) 757

34 アゾキシストロビン (Azoxystrobin) 761

35 アトラジン (Atrazine) 765

41 アミトラズ (Amitraz) 767

78 イミダクロプリド (Imidacloprid) 769

156 グリホサート (Glyphosate) 771

158 クレソキシムメチル (Kresoxim-Methyl) 773

169 クロフェンテジン (Clofentezine) 779

183 クロルピリホス (Chlorpyrifos) 781

226 ジクロルボス及びナレド (Dichlorvos、Naled) 785

240 シハロトリン (Cyhalothrin) 789

245 ジフェノコナゾール (Difenoconazole) 795

270 シモキサニル (Cymoxanil) 803

321 ダイアジノン (Diazinon) 809

329 チアメトキサム (Thiamethoxam) 813

343 テトラクロルビンホス (Tetrachlorvinphos) 825

348 テブフェノジド (Tebufenozide) 829

350 テプラロキシジム (Tepraloxydim) 833

364 トリアジメホン (Triadimefon) 845

380 トリフロキシストロビン (Trifloxystrobin) 849

449 ピメトロジン (Pymetrozine) 861

460 ピリデート (Pyridate) 871

477 フェニトロチオン (Fenitrothion) 875

488 フェンチオン (Fenthion) 879

493 フェンブコナゾール (Fenbuconazole) 881

497 フェンヘキサミド (Fenhexamid) 893

517 フルアジナム (Fluazinam) 901

554 プロピコナゾール (Propiconazole) 909

576 ヘキサコナゾール (Hexaconazole) 913
591 ベンスリド (Bensulide) 919
601 ホサロン (Phosalone) 921
605 ホスメット (Phosmet) 925
614 マラチオン (Malathion) 929
617 ミクロブタニル (Myclobutanil) 935
637 メトキシフェノジド (Methoxyfenozide) 937
k393 トリネキサパックエチル (Trinexapac-Ethyl) 945

4　2,4-D
JMPR
(P-JM-4-914) 914_ Dichlorophenoxyacetic acid, 2,4- (Pesticide residues in food 1996 evaluations Part II Toxicological) (1996)

コメント

2,4-D は、マウス、ラット及びヤギに経口投与後、速やかに吸収、分布、排泄された。ラットでは、経口投与量の 86～94%以上が胃腸管から吸収された。一旦吸収されると、2,4-D は血漿から急速に消失し、尿から急速に排泄されるため、体内に広く分布するが、蓄積しなかった。2,4-D は、投与後 48 時間までに尿では速やかに主として未変化体 2,4-D としてほとんど排泄された（85～94%）。共役化合物以外の代謝物は報告されていない。2,4-D の塩及びエステル塩を用いた薬物動態学的試験結果から、塩は解離し、エステルは 2,4-D に速やかに加水分解されることがわかった。その後、2,4-D 水酸化物の体内動態は酸の体内動態と区別できなかった。2,4-D 並びにその塩及びエステルの体内動態が類似しているため毒性も類似していると説明される。

2,4-D を摂取したヒトでは、2,4-D は急速に吸収され、尿中に速やかに排泄された。投与量の約 73%が、48 時間後に尿中に検出され、代謝物は検出されなかった。

志願者の皮膚に 2,4-D を塗布すると、投与量の 5.8%以下が、120 時間以内に吸収された。酸及びそのジメチルアミン（DMA）塩を塗布すると、酸の約 4.5%及び塩の 1.8%は吸収され、これのうち、酸の約 85%及び塩の 77%が塗布 96 時間後に尿中に回収された。

経口又は経皮投与すると、2,4-D 並びにそのアミン塩及びエステルは僅かに毒性を示し経口 LD_{50} 値は 400～2000 mg/kg 体重であり、皮膚 LD_{50} 値は通常 2000mg/kg 体重以上である。ラットに 2,4-D の最大投与可能濃度（5.39mg/l まで）を 4 時間吸入曝露しても、死亡例はなかった。2,4-D 並びにそのアミノ塩及びエステルはウサギに対して皮膚刺激性を、モルモットに対して皮膚感作性を誘発しないが、ウサギに対して重度の眼刺激を生じる。WHO は 2,4-D を「中等度危険性がある」と分類した（WHO、1996）。

マウスに 2,4-D を 0、5、15、45 及び 90mg/kg 体重/日の用量で 3 ヵ月間摂餌投与すると、全用量群雌雄動物において腎臓病変が見られた。NOAEL は、特定できなかった。

マウスに 2,4-D を 0、1、15、100 及び 300mg/kg 体重/日の用量で 90 日間混餌投与すると、100mg/kg 体重/日以上の雌雄動物において投与に関連した変化が見られた。これらの影響は、雌での血糖値の低下、雄でのサイロキシン活性の及び（又は）雄での相対的腎臓重量の増加であった。NOAEL は 15mg/kg 体重/日であった。

ラットに 2,4-D を 0、1、5、15 及び 45mg/kg 体重/日の用量で 90 日間混餌投与すると、腎臓病変が、5mg/kg 体重/日以上の用量で見られた。NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

ラットに 2,4-D を 0、1、15、100 及び 300mg/kg 体重/日の用量で 90 日間混餌投与すると、投与に関連した変化が 100mg/kg 体重/日以上の雌雄動物において見られた。これらの影響は、体重増加量の減少、血液学的及び臨床生化学的変化、器官重量の変動並びに副腎、肝臓及び腎臓の病理組織学的病変であった。NOAEL は 15mg/kg 体重/日であった。

6 件の毒性試験では、ラットにジエタノールアミン（DEA）、DMA、イソプロピルアミン（IPA）、トリイソプロパーノールアミン（TIPA）、ブトキシエチルヘキシル（BEH）及び 2-エチルヘキシル（EH）エステルを 0、1、15、100 及び 300mg/kg 体重/日の酸相当用量で 13 週間混餌投与すると、酸、塩及びエステルの毒性には差がなかった。NOAEL は、6 化合物についていずれも 15mg /kg 体重/日に酸相当量であった。

イヌに 2,4-D、DMA 塩又は EH エステルをゼラチンカプセルに入れ、0、0.03、1、3 及び 10mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与、又は 0、0.5、1、3.75 及び 7.5mg/kg 体重/日の酸相当量で 13 週間混餌投与を行った。3 件の試験で、投与に関連した所見が 3.0mg/kg 体重/日以上の用量で見られた。NOAEL は、全 3 試験で 1.0mg kg 体重/日に酸相当用量であった。

2 年間毒性試験及び発がん性試験では、マウスに 2,4-D を 1、15 及び 45mg/kg 体重/日

の用量で混餌投与すると、15 及び 45mg/kg 体重/日の用量で腎臓の絶対重量及び（又は）相対重量の増加並びに腎臓病変が見られた。発がん性を示す所見はなかった。NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

別の 2 年間毒性試験及び発がん性試験では、マウスに 2,4-D を 0、5、62.5 及び 125mg/kg 体重/日（雄）並びに 0、5、150 及び 300mg/kg 体重（雌）の用量で混餌投与すると、62mg/kg 体重/日以上の雌雄動物で投与に関連した腎臓の絶対重量及び（又は）相対重量の増加並びに腎臓病変が見られた。発がん性所見はなかった。NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。

別の 2 年間試験では、ラットに 2,4-D を 0、1、5、15 及び 45mg/kg 体重/日の用量で混餌投与すると、5mg/kg 体重/日以上の雌雄動物で腎臓病変が見られた。発がん性所見はなかった。NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

更に別の 2 年間試験では、ラットに 2,4-D を 0、5、75 及び 150mg/kg 体重/日の用量で混餌投与すると、75mg/kg 体重/日以上の雌雄動物で投与に関連した影響が見られた。この影響は、体重増加量及び摂餌量の減少、血清アラニン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の上昇、サイロキシン濃度の低下、甲状腺の絶対及び相対重量の増加並びに眼、腎臓、肝臓、肺及び腸間膜脂肪の病理組織学的病変などであった。発がん性所見はなかった。NOAEL は雄に対して 75mg/kg 体重/日及び雌に対して 5mg/kg 体重であった。

イヌは 2,4-D を 0、1、5 及び 7.5mg/kg 体重/日の用量で 52 週間混餌投与すると、5 及び 7.5mg/kg 体重/日の用量で、体重増加量の減少、血液尿素窒素、クレアチニン、アラニン・アミノトランスフェラーゼ活性及びコレステロール増加並びに腎臓及び肝臓の病理組織学的病変が見られた。NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

2 世代生殖毒性試験では、ラットに 2,4-D を 0、5、20 及び 80mg/kg 体重/日の用量で混餌投与すると、20 及び 80mg/kg 体重/日の用量で、F_1 母動物の体重減少並びに F_0 及び F_1 成獣の腎臓病変が見られた。親動物及び生殖毒性に対する NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。

2,4-D 並びにその塩及びエステルの皮膚毒性を評価するために、ウサギに酸、DEA、DMA、IPA 又は TIPA 塩、BEH 又は EH エステルを 0、10、100 及び 1000mg/kg 体重/日の酸相当用量で 15 箇所に 6 時間/日、週 5 日、21 日間投与しても、いずれの用量においても全身毒性は見られず、酸、TIPA 塩及び BEH エステルでは皮膚毒性は見られなかった。DEA、DMA、IPA 塩及び EH エステルの 100mg/kg 体重/日以上の用量を投与したウサギでは皮膚病変（表皮肥厚、過角化、浮腫、炎症及び表皮過形成）が見られた。NOAEL は、皮膚毒性に対して 10mg/kg 体重/日酸相当量、全身毒性に対して 1000mg/kg 体重/日（試験高用量）酸相当量であった。

発生毒性試験では、妊娠 Sprague Dawley ラットに、2,4-D をコーン油に懸濁して 12.5、25、50、75 及び 88mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～15 日目に強制経口しても、母動物毒性は見られなかった。胎児毒性として、50mg/kg 体重/日以上において胎児体重減少が見られた。NOAEL は母動物毒性に対して 88mg/kg 体重/日、発生毒性に対して 25mg/kg 体重/日であった。

追加の試験では、妊娠 Fischer 344 ラットに、2,4-D をコーン油に懸濁して 8、25 及び 75mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～15 日目に強制経口すると、75mg/kg 体重/日では投与期間中に、高用量母動物に体重増加量の減少及び骨格変異（第 7 頸部及び第 14 痕跡肋骨並びに胸骨分節の喪失）が見られた。NOAEL は母動物及び発生毒性に対して 25mg/kg 体重/日であった。

DEA、DMA、IPA、TIPA 塩、並びに BEH 及び EH エステルの発生毒性について、妊娠 6～15 日目に経口投与した妊娠ラットを用いて評価した。試験した酸相当用量は、DEA では 11、55 及び 110mg/kg 体重/日であり、DMA 塩では 12.5, 50 及び 100mg/kg 体重/日、IPA 塩では 9、25 及び 74mg/kg 体重/日、TIPA 塩では 12、37 及び 120mg/kg 体重/日、BEH エステルでは 17、50 及び 120mg/kg 体重/日、EH エステルでは 10、30 及び 90mg/kg 体重/日であった。2,4-D の塩及びエステルの母動物及び発生に対する毒性は、酸による毒性と差がなかった。各化合物の高用量の全母動物において、投与期間中に体重増加量の減少で示される母動物毒性が見られた。更に、120mg/kg 体重/日の TIPA 塩を投与した母動物では、死亡率、一般状態及び摂餌量の減少が見られた。TIPA 塩の高用量では、胚・胎児毒性及び催

奇形性が見られたが、これは母動物毒性に起因する可能性があり、こういった影響はその他の化合物のいずれにおいても見られなかった。外表/内臓奇形（奇形又は変異）はいずれの胎児にも認められなかったが、酸を投与した母動物の胎児と類似した症状が見られたIPA 塩を除いて、骨格変異は各化合物の高用量に見られた。全般的 NOAEL は、母動物に対して約 10mg/kg 体重/日酸相当量及び発生毒性に対して 50mg/kg 体重/日酸相当用量であった。

発生毒性試験では、妊娠ウサギに 2,4-D を 0、10、30 及び 90mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～18 日目に経口投与すると、投与期間中及び投与後の高用量のみに一般状態の変化、流産及び体重増加量の減少等の母動物毒性が見られた。全投与量の胎児には肉眼的、内臓及び骨格異常又は変異は見られなかった。NOAEL は、母動物毒性に対して 30mg/kg 体重/日及び発生毒性に対して 90mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。

ウサギに DEA、DMA、IPA、TIPA 塩、並びに BEH 及び EH エステルを妊娠 6～18 日目に経口投与して発生毒性を評価した。試験した酸相当用量は、DEA 塩に対して 10、30 及び 60mg/kg 体重/日、DMA 塩に対して 10、30 及び 90mg/kg 体重/日、IPA 塩に対して 10、30 及び 75mg/kg 体重/日、TIPA 塩並び BEH 及び EH エステルに対して 10、30 及び 75mg/kg 体重/日であった。高用量のみに母動物毒性を生じる 2,4-D とは違い、大部分のアミン塩及びエステルの中用量及び高用量では、死亡率、神経毒性の一般状態、流産及び体重増加量の減少等の母動物が認められた。全投与量の胎児には肉眼的、内臓及び骨格異常又は変異は見られなかった。全般的 NOAEL は、母動物毒性に対して約 10mg/kg 体重/日酸相当用量及び発生毒性に対して 90mg/kg 体重/日（試験高用量）酸相当用量であった。

以上を要約すると、発生毒性について試験した 4 つの塩のうち TIPA 塩のみがラットに母動物を示す用量においてのみ発生毒性を示した。この化合物及びその他の塩を投与したウサギでは発生毒性は示さなかった。従って、本会議は TIPA 塩の発生毒性に関する懸念はないと結論した。

2,4-D の遺伝毒性について、in vivo 及び in vitro の試験範囲において、適切に評価された。全般的に、認められた反応は 2,4-D は遺伝毒性を示すことがなかったが、矛盾した結

果がショウジョウバエの変異原性試験で得られた。限定した試験範囲では、DEA、DMA、IPA 及び TIPA 塩並びに BEH 及び EH エステルは in vivo 及び in vitro で遺伝毒性を示さなかった。本会議は、2,4-D 並びにその塩及びエステルには遺伝毒性がないと結論づけた。

ラットに 2,4-D を 0、15、75 及び 250mg/kg 体重の用量で強制経口単回投与すると、全用量で投与に関連した肉眼的及神経病理学的変化は見られなかった。高用量の雌雄動物では、投与 1 日目に協調運動障害及び失調様歩行が認められたが、これらの症状は投与 5 日目までに消失した。NOAEL は 75mg/kg 体重であった。ラットに 2,4-D を 0、5、75 及び 150mg/kg 体重/日の用量で 12 ヵ月間混餌投与すると、150mg/kg 体重/日雌雄動物において相対的な前肢握力の上昇を呈する神経毒性が見られた。NOAEL は 75mg/kg 体重/日であった。

疫学試験から、軟部組織肉腫と非ホジキンリンパ腫の発生と 2,4-D 等のクロロフェノキシ除草剤の曝露に関連性があることが示唆されている。しかし、これらの試験の結果には整合していない。すなわち、得られた関連性は弱く、治験責任医師は相反する結論に到達した。大部分の試験からは 2,4-D の曝露に関する特別な情報を得られず、そのリスクはフェノキシ酢酸系の除草剤（2,4,5-T を含むグループ）のダイオキシンで汚染されるという一般的カテゴリーに関係していた。患者対照研究から、2,4-D と軟部組織肉腫使用の間には、関連性がある所見はほとんど得られていない。患者対照研究の中には非ホジキンリンパ腫との関連性を示すが、その他の試験（陽性試験であっても）から矛盾した結果が得られ、因果関係の原因について疑問を呈した。曝露された労働者のコホート試験結果から、2,4-D は両腫瘍（軟部組織肉腫と非ホジキンリンパ腫）を生じるという仮説を得られていない。

本会議は、ノースカロライナとアイオワ（米国）で開始した進行中の「農業健康調査」及びフィンランドにおける農薬散布者の試験について報告をうけた。農業健康調査では、農薬及びその他の農業用化学物質に直接曝露される男性及び女性の神経毒性、生殖毒性、免疫毒性、腎臓疾患、非悪性呼吸疾患並びの小児の成長及び発生を含む発がん性及び非発がん性リスクについて取り組んでいる。

本会議は、2,4-D の塩及びエステル塩の毒性は酸の毒性と差がないと結論した。従って、ADI は、2,4-D、その塩とエステルの合計に対して設定され、2,4-D として表した。0～0.01mg/kg 体重の ADI は、イヌを用いた 1 年間試験及びラットを用いた 2 年間試験における 1mg/kg 体重/日の NOAEL を基に設定され、100 の安全係数を用いた。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：15mg/kg 体重/日（13 週間毒性試験）

5mg/kg 体重/日（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

ラット：1mg/kg 体重/日（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

5mg/kg 体重/日（2 世代生殖毒性試験）

10mg/kg 体重/日酸相当用量（塩及びエステルを用いた一連の発生毒性試験における母動物毒性）

15mg/kg 体重/日酸相当用量（塩及びエステルを用いた 13 週間反復投与毒性試験）

25mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性及び発生毒性）

ウサギ：10mg/kg 体重/日酸相当用量（塩とエステルを用いた発生毒性の一連の試験での母動物毒性）

30mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

90mg/kg 体重/日（酸及びその塩とエステルを用いた発生毒性試験で試験した高用量）

イヌ：1mg/kg 体重/日（13 週間及び 1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.01 mg/kg 体重（2,4-D、その塩とエステルの合計、2,4-D として表した）

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

1. 米国ノースカロライナ及びアイオワにおける農業健康調査の追跡調査
2. フィンランドにおける農薬散布者の試験の追跡調査

011　DDT
JMPR
(P-JM-011-972) DDT, 2000 addendum

コメント

ラットにおける DDT の肝臓に対する作用は、肝臓の重量増加、肥大、過形成、チトクローム P450 などのミクロゾーム酵素誘導、細胞壊死、血清肝臓酵素活性の上昇及び有糸分裂作用などを示し、DDT に対する肝臓の再生反応に関係している可能性がある。DDT、DDE 及び DDD の CYP2B 誘導能は、同等である。CYP2B 及び関連する酵素に対する作用は雌動物より雄動物の方が低い閾値を示し、これらの酵素の大部分を誘導した。

遺伝毒性の評価項目に関して矛盾するデータが得られた。大部分の試験では、DDT はげっ歯類及びヒト細胞系では遺伝毒性を誘発せず、また、真菌及び細菌においても突然変異誘発性を示さなかった。p, p'-DDE は、げっ歯類培養細胞の弱い染色体異常及び哺乳類細胞及び昆虫では突然変異を誘発したが、細菌では誘発しなかった。DDT の腹膜内投与 24 時間後にマウス脾臓細胞の構造的染色体異常が最大になった。

ヒト以外の霊長類を用いた 130 ヵ月試験（1 用量）では、多くの試験施設おいて少数例ではあるが腫瘍がみられたため、本会議では、サルにおける DDT の発がん性に関する結論が得られなかった。IARC が召集した作業委員会は、げっ歯動物の非遺伝毒性発癌物質と肝臓腫瘍の有力なプロモータとして DDT 複合体を分類した。1984 年の JMPR では、ラットにおける発がん性に対する当該の最小無毒性量(NOAEL)は 6.2mg/kg 体重/日と推定し、「ヒトにおいて DDT の腫瘍が発生する重大なリスクはない」と結論した。IARC グループの全般的評価では、「DDT はヒトにおいて発がん性を示す可能性がある」が、「ヒトでは DDT の発がん性所見は不適切である」ということであった。DDT の曝露と癌のリスクとの関連性に関する疫学的調査では、2000 年の JMPR で検討された。いくつかのケースコントロール試験で示唆された DDT 又は DDE の曝露と女性の乳癌との関連性について、後日実施した前向き試験では確認されなかった。膵癌、多発性骨髄腫、非ホジキン・リンパ腫及び子宮癌の試験結果は、例えば、食物中の DDT 複合体の環境曝露に関連性があるという仮説を支持しなかった。工業品グレードの DDT の長期間の重度の職業的曝露条件下

では、膵癌のリスクの増加は除くことはできなかった。

1984 年の JMPR は、「DDT には生殖毒性及び催奇形性があるという所見は確認できない」と結論した。ヒト及び実験動物における DDT の生殖・発生に及ぼす影響について検討されている。3mg/kg 体重の用量でウサギに 12 週間投与すると、DDT の血清濃度は上昇したが、生殖毒性は認められなかった。排卵率、ウテログロビンの相対比率及びウサギのプロゲステロン濃度の軽度な変動とヒト生殖との関連性は明らかでない。p, p'-DDE の周産期における曝露後、胸部乳頭遺存の発生数の増加及び雄肛門性器間距離の短縮などの数例の雄仔動物の発生異常所見が認められ、NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。The Agency of Toxic Substances and Disease Registry は、DDT 複合体は 5mg/kg 体重/日以上の用量ではマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びトリにおいて生殖・発生毒性を示しうると結論した。ラットでは、発生に対する当該の最小 NOAEL は、1mg/kg 体重/日であると報告された。

ヒトのリスク評価に関する限定された有用なデータでは、マウスに出産 10 日後に DDT を 0.5mg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、自発運動及び脳ムスカリン受容体が変化することを示した。この用量をその他の出産後の期間に投与すると、同様の作用は観察されなかった。ラット及びマウスの 3 世代試験では、1～6.5mg/kg 体重/日の用量で生殖毒性は認められなかった。

ラット及びウサギの妊娠又は授乳動物から胎児又は哺育新生児への DDT の移行について定量的に測定した結果、ウサギ胎児中の濃度は胚盤胞の濃度より非常に高く、ラットでは授乳は胎盤通過性よりも定量的に極めて重要な経路であることが分かった。動物における持続性の DDT 代謝物質である 3-メチルスルホン酸-DDE は、マウスにおいて強力な胎盤通過性及び乳腺通過性の副腎毒性物質である。マウスに 3mg/kg の用量で単回投与すると、副腎束状帯でミトコンドリアの破壊が認められた。

利用可能なヒトにおける生殖毒性データは少なく、DDT の曝露と死産、流産又は胎膜の早期破裂の相関性に関するデータも少ない。3 歳、4 歳又は 5 歳の 859 例の子供で試験した米国の試験では、PTDI を上回ったときでも、DDT の胎盤通過性及び乳汁性曝露は、精神行動、精神行動パターン及び学校の成績に影響を及ぼさなかった。

エストロゲン受容体の活性化及びアンドロゲン受容体の阻害は、生殖機能の混乱を生じる

DDT に関連した合成品のメカニズムによると考えられる。p, p’-DDE 代謝物は、抗アンドロゲンとして作用する。DDE は、in vitro でアンドロゲン受容体と結合し、抗アンドロゲン薬であるヒドロキシフルタミドと同等の活性の 5-ジヒドロテストステロン誘発転写活性を阻害する。競合的結合分析結果から、o. P’-DDT, o, p’-DDD, o, p’-DDE 及び p, p’-DDT はヒトエストロゲン受容体と結合するが、エストラジオールの親和性より約 1000 倍弱いことが分かった。

DDT の実験動物の免疫系に及ぼす影響に関する試験は多数実施されている。異なった動物種、用量、投与期間及び投与経路並びに異なったパラメータの評価を用いたバリデートされた試験計画書が用いられなかったため、免疫系に及ぼす影響に関する信頼のおける NOAEL は推定できなかった。

農薬散布者は主として p, p’-DDT に曝露されるが、一般住民は食物中あるいは飲料水中では曝露されるものは p, p’-DDE 代謝物質である。ヒト組織、乳汁及び血液中の曝露及び DDT 濃度に関するデータの概要は母集団の平均濃度が世界中の多くで減少していることを示し、世界各国でみられた低下は DDT 使用制限に対応する。ヒトに関する利用可能なデータでは、0.25mg/kg/体重/日までの濃度で反復曝露後には、器官系における発がん性との因果関係及び重大な健康上の有害事象は見られていない。

より新規の試験及び総説は、1984 年に解説された現在の PTDI 会議に基づき変更が加えられた。本会議の結果、ラットの発生毒性に関する NOAEL である 1mg/kg 体重/日に基づき PTDI 0.01mg/kg 体重及び安全係数 100 が得られた。

環境中で持続するため、DDT はもはや農作業に使用されていないが、汚染物質として食物必需品には存在する可能性はある。PTDI 以上の急性摂食のピークが生じる可能性はないので、急性 RfD は割り当てられなかった。

<u>毒性影響を引き起こさないレベル</u>

ラット：125ppm、6.25mg/kg 体重/日（発がん性試験；JMPR 1984）に相当

1mg/kg 体重/日（発生毒性；1994 年の Agency of Toxic Substances and Disease Registry が検討）

サル：10mg/kg 体重/日（混餌投与による 7 年間試験；JMPR 1984）

ヒト：0.25mg/kg 体重/日（ヒトに対する全般的 NOAEL；JMPR 1984）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0.01 mg/kg 体重

急性参照用量の評価

不要。

33　アセフェート
JMPR
(P-JM-33-994) **Pesticide Residues in food 2002 - Acephate (2002)**

ラットに 25mg/kg 体重/日の用量で 8 日間経口投与すると、[S-メチル ^{14}C]アセフェートは、速やかに吸収され、均一に分布した。標識化残留物は、肝臓及び皮膚において最高濃度を示した。回収された大部分の放射能は、12 時間以内に排泄された。尿には投与用量の 82～95%が含まれ、1～4%が呼気中に排出され、糞便中には 1%が検出された。最終投与の 72 時間後の組織・器官に 1%未満が残留物として検出された。未変化体アセフェート（73～77%）、*O,S*-ジメチルフォスホチオエート（3～6%）及び S-メチルアセチルホスホロアミドチオエート（3～4%）が尿中に同定されたが、メタミドホスは検出されなかった。

アセフェートを 100mg/kg 体重/日の用量で 4 日間経口投与すると、ラットではメタミドホスに一部変換された。アセフェート及びメタミドホスは、非常に水に溶けやすく、速やかに代謝、排泄された。アセフェート及びメタミドホスには蓄積傾向が見られなかった。最終投与 3 時間後に、メタミドホスとしてアセフェートの最終的な投与量の 0.6～1.6%が屍体中に、1.1～1.5%が排泄物中（主に尿）に検出された。

アセフェートの薬物動態は、単回経口投与した男女に性差は見られなかった。アセフェート及びメタミドホスの血漿中最高濃度（Tmax）は、ともに 1～4 時間であった。終末期消失半減期は、アセフェートでは 3.5～6.6 時間及びメタミドホスでは 3.5～12 時間であった。大部分の回収されたアセフェート及びメタミドホスは、投与後の最初の 12 時間で尿中に検出された。メタミドホスは、投与した用量とは無関係に尿中に回収された濃度の約 1.3%であった。

妊娠 18 日目のラット及び分娩直後の母動物に[^{14}C-アセチル] アセフェートを 40mg/kg 体重を単回経口投与した。胎児には合計 0.72%の放射能が移行していて、胎児より胎盤からの回収量は多かった。授乳中の母動物に投与すると、投与用量の合計 0.96%が哺乳児か

ら回収された。

ラットの経口投与後及びウサギの経皮投与後の LD_{50} 値は、それぞれ 1000～1400mg/ kg 体重及び 10 000mg/kg 体重以上であった。ラットの吸入投与（鼻腔からのみ 4 時間）後の LC_{50} 値は、15mg/l 以上であった。毒性試験における一般状態は、コリン作動性中毒を代表するものと一致した。アセフェートは、ウサギの眼及び皮膚に刺激性を示さず、モルモットのマキシマイゼーション試験では皮膚感作性を示さなかった。WHO は、アセフェートを「軽度の危険性がある」と分類した（WHO、2000）。

アセフェート及びその主要代謝物のコリンエステラーゼ活性に対する阻害作用は、ヒトを含み種々の動物種において in vivo 及び in vitro で幅広く検討されている。アセフェートの阻害作用はメタミドホスへの変換に起因する可能性がある。In vivo 試験では、コリンエステラーゼ阻害作用は性差及び種差は有意でなかった。

ラットに単回強制経口投与したときのアセフェートの NOAEL は、5mg/kg 体重群雌動物において脳中コリンエステラーゼ活性が 30～34%低下したことから、2.5mg/kg 体重であった。本会議は、2.5mg/kg 体重における脳の種々の領域のコリンエステラーゼ活性の 13～22%の低下は毒性学的に意味のある作用ではなかった。投与に関連した一般状態の変化は、5mg/kg 体重以下では認められなかった。行動に対する作用及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は、10mg/kg 体重以上の用量で認められた。

ラット及びイヌを用いた種々の反復毒性試験からアセフェートの脳中コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響を評価するのに有用な情報が得られ、以下に考察する。

ラットに 0、5、50 及び 700ppm（0、0.33、3.3 及び 49mg/kg 体重/日に相当）を投与した 90 日間神経毒性試験では、局所の脳中コリンエステラーゼ活性は全投与群で用量相関的に、統計学的に有意に低下した（5ppm：9～28%の阻害、50ppm：24～55%の阻害、700ppm：63～82%の阻害）。脳中コリンエステラーゼ活性は、5ppm の雌動物の海馬及び嗅部の 3 回測定の内 1 回にのみ 20%以上の阻害が見られた。従って、この用量（0.33mg /kg 体重/日に相当）は毒性がないと考えられた。700ppm の雌動物では歩行数の減少、総自発運動量の

低下及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が有意であった。

ラットに 0、2、5、10 及び 150ppm（0.12、0.21、0.58 及び 8.9mg/kg 体重/日に相当）を混餌投与した 13 週間毒性試験では、全投与群で脳中コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な阻害が見られた。この阻害には性差は見られなかった。赤血球コリンエステラーゼ活性は、150ppm ラットにのみ阻害が見られた（32～48%）。投与に関係したその他の毒性症状は認められなかった。NOAEL は、150ppm のラットでは脳中及び赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が 20%以上見られたので、10ppm（0.58mg/kg 体重/日に相当）であった。

ビーグル犬にアセフェートを 0、10、120 及び 800ppm（0.27、3.1 及び 20mg/kg 体重/日に相当）を混餌投与した 1 年間毒性試験では、脳中コリンエステラーゼ活性が統計学的に有意に阻害された（雄では、10ppm：17%、120ppm：53%、800ppm：68%、雌では、120ppm：49%、800ppm：66%）。赤血球コリンエステラーゼ活性は、2 つの高用量で雌雄動物において有意に阻害された。2 つの高用量全投与動物において脳中コリンエステラーゼ活性が重度の阻害が見られたが、コリンエステラーゼ活性の阻害を伴う通常見られた症状は認められなかった。

ラットに 0、5、50 及び 700ppm（0、0.25、2.5 と 35mg/kg 体重/日に相当）を混餌投与した 28 ヵ月試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性は脳中コリンエステラーゼより活性が低かった。28 ヵ月間の試験終了時には、700ppm を投与したラットの脳中及び赤血球コリンエステラーゼ活性は雄ではそれぞれ 71%及び 57%、並びに雌ではそれぞれ 69%及び 46%が阻害されたが、50ppm を投与したラットでは、対応するコリンエステラーゼ活性は雄ではそれぞれ 50%及び 26%、並びに雌ではそれぞれ 37%及び 21%が阻害された。高用量の雄では、運動亢進、攻撃的行動の発生頻度の増加、体重増加量の減少及び有意な摂餌効率の低下が見られた。

ラット及びイヌのこれらの試験の 5ppm 及び 10ppm では、軽度であるが統計学的に有意である脳中コリンエステラーゼ活性の変化が見られたので、より詳細な解析が行われた。これらの摂餌用量では、用量－反応曲線はフラットであったが、一般状態はより高用量で

変化が見られた。従って、脳中コリンエステラーゼ活性に対するこれらの軽度の影響は毒性学的に関連性があることは疑わしい。本会議は、ラットを用いた 13 週間試験で確認された全般的 NOAEL は 10ppm（0.58mg/kg 体重/日に相当）であると結論した。

ラットにアセフェートを 0、5、50 及び 700ppm を混餌投与した 28 ヵ月間試験では、発がん性は見られなかった。マウスにアセフェートを 0、50、250 及び 1000ppm を混餌投与した 104 週間試験では、明らかに毒性を示した高用量では腫瘍を誘発した。その毒性は、肝臓、肺及び鼻腔に病変、並びに体重増加量の有意な減少及び器官重量の有意な変動であった。1978 年のジョイントミーティングで注目されたように、肝臓腫瘍の発生頻度の明らかな増加は過剰に高用量を投与したことによる可能性があり、従って、最小の懸念事項である。

アセフェートの遺伝毒性は、in vitro 及び in vivo で幅広い範囲で試験した。本会議は、既存のデータベースはアセフェートの遺伝毒性の特性を示すために十分であり、in vivo では遺伝毒性の可能性はないと結論した。

In vivo で遺伝毒性がないことと雌マウス及び重度な毒性が認められた濃度のみに肝臓腫瘍所見が見られたことから、本会議はアセフェートにはヒトに発がん性のリスクを生じる可能性はないと結論した。

ラットにアセフェートを 0、50、150 及び 500ppm 又は 0、25、50 及び 500ppm を混餌投与した 2 世代生殖毒性試験では、150ppm 及び 500ppm（それぞれ、10 及び 33mg/kg 体重/日に相当）で生存同腹仔数及び出産同腹仔数の減少を伴う親動物の生殖毒性が見られた。出生後の生存数及び成長は 500ppm で低下した。新生児及び親動物では体重及び（又は）体重増加量がこの用量で影響を受けた。

ラットに 0、5、20 及び 75mg/kg 体重/日の用量で、ウサギに 0、3、10、30 及び 100mg/kg 体重/日の用量で発生毒性試験を実施した。NOAEL は、それぞれ 20mg/kg 体重/日及び 3mg/kg 体重/日であった。ラットでは、75mg/kg 体重/日において成長遅延（発生にたいする影響であると考えられる）が見られ、この用量では母動物の摂餌量及び体重増加量にも

影響が見られた。ウサギでは、10mg/kg 体重/日において軽度の発生に対する影響が低頻度で見られ、この用量では母動物に対する毒性も見られた。本会議は、アセフェートには催奇形性はないと結論した。

本会議は、既存のデータベースは胎児、新生児及び小児に対するアセフェートの潜在的危険性の特性を示すには十分であると結論した。

雌ニワトリを用いて試験しても、アセフェートの単回及び反復投与後に遅延性多発ニューロパシーは誘発しなかった。

男性志願者にアセフェート（純度：99%）を 0、0.35、0.7、1 及び 1.2mg/kg 体重の用量で、女性志願者に 0 及び 1mg/kg 体重を単回経口投与した。高用量であっても、赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は雌雄ともに報告されなかった。バイタルサイン、心電図検査、血液学、臨床化学的検査、尿検査及び理学的検査では臨床的に意味のある変化は認められなかった。実験動物において認められるアセフェートの脳中コリンエステラーゼ活性の阻害は赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害より低い感受性を示すことから、本会議は、本試験は急性参照用量（急性 RfD）を設定することをサポートするにとどまると考えた。

志願者にアセフェートとメタミドホスの混合物（混合比：4:1 又は 9:1）を反復投与した試験では、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性は 21 日間の試験期間中測定した。本試験は、現行の基準に従って実施されていないが、9:1 の混合物の 0.3mg/kg 体重/日（アセフェートの 0.27mg/ kg 体重/日に相当）では男女ともに赤血球コリンエステラーゼ活性は阻害されなかった。実験的動物で認められるアセフェートの脳中コリンエステラーゼ活性の阻害は赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害より低い感受性を示すこと及び現行の基準で本試験は実施されなかったことから、本会議は本試験が参照値を設定することをサポートするにとどまると考え、また、値を設定するために支えとなるだけであると考えた。

本会議は、ラットを用いた 13 週間試験における 10ppm（0.58mg/kg 体重/日に相当）の NOAEL 及び安全係数 50 に基づき ADI を 0～0.01mg/kg 体重と設定した。ラット及びイヌ

において脳中コリンエステラーゼ活性の軽度であるが統計学的に有意な阻害が 5 及び 10ppm で認められたため、本会議は追加の安全係数 2 が適切であると考えた。関連した性差及び種差（ヒトを含む）はコリンエステラーゼ活性の阻害及び薬物動態には見られず、その影響は C_{max} に依存していたため、安全係数の 4 倍の減少は適切であると考えられた（2000 年度 JMPR の報告書、付属文書 5 を参照）。以上のことから、本会議は全般的安全係数 50（100 x 2/4）を用いた。本会議は、ADI からヒトにアセフェート及びメタミドホスの混合物（9:1 比率）を反復投与後、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に対する安全域 30 が得られる点に注目した。このことは、in vivo の実験動物の試験で認められたアセフェートの赤血球及び脳中コリンエステラーゼ活性の阻害の感受性の差をカバーするには十分であると考えた。

本会議は、急性神経毒性試験の雌ラットにおける 2.5mg/kg 体重の NOAEL（その他の試験では性差が認められなかったことから適切であると考えられた）及び安全係数 50 に基づき、急性 RfD を 0.05mg/kg 体重と設定し、ADI を設定した上記の理由は適切であると考えた。本会議は、急性 RfD から女性にアセフェートを単回投与後、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に対する安全域 20 が得られる点に注目した。

毒性学的評価

リスク評価に関するレベル

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	104 週間毒性試験及び発がん性試験[a]	毒性	50ppm、7mg/kg 体重/日に相当	250ppm 、 36mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	250ppm 、 36mg/kg 体重/日に相当	1000ppm、140mg/kg 体重/日に相当
ラット	13 週間毒性試験[a]	毒性	10ppm 、 0.58mg/kg 体重/日に相当[b]	50ppm、2.5mg/kg 体重/日に相当
	28 ヶ月週間毒性試験及び発がん性試	毒性	5ppm、0.25mg/kg 体重/日に相当[b]	50ppm、2.5mg/kg 体重/日に相当

	験[a]			
		発がん性	700ppm 、 35mg/kg 体重/日に相当[c]	—
	2 世代生殖毒性試験	親動物毒性	50ppm、3.3mg/kg 体重/日に相当	150ppm 、 10mg/kg 体重/日に相当
		新生児毒性	50ppm、3.3mg/kg 体重/日に相当	150ppm 、 10mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性[d]	母動物毒性	5mg/kg 体重/日	20mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	20mg/kg 体重/日	75mg/kg 体重/日
	急性神経毒性[d,e]		2.5mg/kg 体重/日	5mg/kg 体重/日
ウサギ	発生毒性試験[d]	母動物毒性	3mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	3mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日
イヌ	52 週間毒性試験[a]	毒性	10ppm 、 0.27mg/kg 体重/日に相当[b]	120ppm 、 3.1mg/kg 体重/日に相当
ヒト	単回投与試験[f]	毒性	1mg/kg 体重/日[c]	—
	21 日間試験[f]	毒性	0.27mg/kg 体重/日[c]	—

a　混餌投与

b　脳中コリンエステラーゼ作用に対する疑わしい毒性に関連する軽度の影響

c　試験高用量

d　強制経口投与

e　雌動物のみ試験

f　参照値を設定するのにサポートするのみ

ヒトにおける一日摂取許容量の推定値

0～0.01 mg/kg 体重

急性毒性参照用量の推定値

0.05 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

- ヒトにおける更なる観察

36　アニラジン
JMPR
(P-JM-36-786) 786_Anilazine (Pesticide residues in food 1989 evaluations Part II Toxicology) (1989)

コメント

ラットに経口投与したアニラジンは、胆汁排泄を介して、主として糞便中及び尿に排泄された。アニラジンは、ラットでは主として尿中にのみ存在する水酸化化合物、2-2-クロロアニリノ-s-トリアジネジオンに生体内変換される。グルタチオン－メルカプト酸経路を介した抱合体生成を含む第二の生体内変化経路もヤギ及びニワトリで認められた。(^{14}C)-標識化アニラジンの通常でない器官/組織への分布は認められなかった。

アニラジンは、試験した動物種では低い急性毒性を示す。

ラットを用いた亜慢性試験では、胃が毒性の主要標的臓器であることが示された。30mg/kg 体重/日のアニラジンの水溶性懸濁液の強制経口投与及び 2000ppm（100mg/kg 体重/日に相当）以上の混餌投与後には、表皮肥厚、過角化、潰瘍化領域及びびらんを特徴とする前胃部の変化が見られた。NOAEL は、500ppm（25mg/kg 体重/日に相当）であった。

イヌを用いた 18 ヵ月間の経口投与毒性試験（カプセル）では、アニラジンを 40 及び 160mg/kg 体重/日の用量で投与すると、雌雄動物において血漿中の α-1、β-2 及び γ グロブリンの増加、嘔吐及び下痢が見られた。これらの所見は、13 週間試験の 50～450mg/kg 体重/日を経口投与（カプセル）したイヌでも認められた。18 ヵ月試験における NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。

ラット及びマウスを用いた長期試験では、投与に関連した腫瘍の増加は認められなかった。NOAEL は、Cr-CD-1 系マウスでは 1250ppm（188mg/kg 体重/日に相当）及び SD-CD 系ラットでは 2000ppm（100mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 3 世代（1 世代当たり 2 匹の同腹仔）生殖試験では、F_0 世代の 2000ppm

の混餌投与量（100mg/kg 体重/日に相当）では、雄動物の授精能及び雌動物の受胎能の減少が見られた。これらの影響について交差交配試験で確認されたが、以降の世代では認められなかった。NOAEL は 330ppm（16.5mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた催奇形性試験では、母動物毒性に基づき NOAEL は 150mg/kg 体重/日であった。300～1500mg/kg 体重/日の経口投与後には、軟便、体重の減少、摂餌量の減少、並びに母動物の表皮肥厚及び胃の過角化が見られたが、胎児毒性及び催奇形性はなかった。ウサギの催奇形性試験における NOAEL は 45mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。

全ての入手可能な in vitro 及び in vivo 短期試験を検討した後、本会議は、遺伝毒性ないと結論した。

毒性学的評価

毒性を示さないレベル

マウス：　1250ppm の混餌用量、188mg /kg 体重/日に相当

ラット：　330ppm の混餌用量、16.5mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　10mg/kg 体重/日の経口用量。

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.1 mg/kg 体重。

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

41　アミトラズ
JMPR
(P-JM-41-944) **944_Amitraz (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological) (1998)**

コメント

アミトラズは、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ニワトリ、ウシ、ヒヒ及びヒトに経口投与後、良好に吸収され、幅広く代謝され、主として尿中に速やかに排泄された。マウスに ^{14}C-アミトラズの経口投与後、最初の 24 時間以内に標識化投与量の 86%は尿中に 62%糞便中に排泄された。雌雄動物の 73%の尿中に 96 時間で排泄された。残留物の濃度は、肝臓、副腎及び眼で最も高かった。ラットに ^{14}C-アミトラズを経口投与後、投与量の 94%（尿中に 82%及び糞便中に 12%）が 3 日以内に回収された。2 例のヒトに ^{14}C-アミトラズを経口投与後、77～87%が 3 日以内で回収された。アミトラズは、2 つの成分、N-メチル-N-(2,4-キシルイル)ホルムアミド及びホルム-2',4'-キシリジドに加水分解される。前者は、薬理学的活性化合物であり、マウス及びラットでは総尿排泄量の 5～30%を占め、4-アミノ-メタ-トルイル酸及びアセチルとホルミル抱合体（4-アセトアミド-4-ホルムアミド-メタ-トルイル酸）に更に代謝される。これらの 5 つの代謝物は植物中にも検出された。

アミトラズは、ラットでは低い急性経口毒性を示すが、イヌではそれより毒性が強い。LD_{50} 値は、イヌの 100mg/kg 体重からマウスの 1600mg/kg 体重以上の範囲にあり、イヌは感受性がマウスより高いことを示唆した。マウス及びラットに経口投与後の一般状態として、異常興奮性、運動失調、振戦及び眼瞼下垂が見られた。アミトラズは、モルモットに対して感作性を示さず、ウサギでは皮膚及び眼に単回適用しても局所刺激性を示さなかった。アミトラズは、局所又は皮内適用しても遅延性接触過敏症の所見を示さなかった。

WHO はアミトラズを「軽度の危険性がある」と分類した（1996）。

マウスに 0、100、200、400、600 及び 800ppm を混餌投与した 13 週間試験では、全般的体重増加量の減少（34%）が見られたことから、NOAEL は 100ppm（17mg/kg 体重/日に相当）であった。

90 日間試験では、ラットにアミトラズを 0、3 及び 12mg/kg 体重/日の用量で強制経口した。試験終了時の体重増加量の減少、肝臓の絶対/相対重量の減少が見られたことから NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 90 日間試験では、アミトラズをゼラチンカプセルに充填して 0、0.25、1 及び 4mg/kg の用量で投与した。中枢神経系抑制、並びに直腸温及び脈拍数の低下が見られたため、NOAEL は 0.25mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 2 年間試験では、アミトラズをゼラチンカプセルに充填して 0、0.1、0.25 及び 1mg/kg 体重/日の用量で投与した。中枢神経系抑制が見られたため、NOAEL は 0.25mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 2 件の 90 日間試験（アミトラズ代謝物）では、N-メチル-N-(2,4-キシルイル)ホルムアミドをラットに 0、0.25、1、3 及び 12mg/kg 体重/日の用量で胃管により強制経口投与し、イヌではゼラチンカプセルに充填し 0、0.1、0.25 及び 1mg/kg 体重/日の用量で投与した。NOAEL は、ラットでは体重増加量の減少及び器官重量の増加が見られたので 1mg/kg 体重/日、イヌでは中枢神経系抑制及び体温低下が見られたので 0.1mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた 21 日間試験及びイヌを用いた 90 日間試験では、アミトラズの代謝物である 4-アミノ-メタ-トルイル酸を、ラットでは 0、40、100 及び 250mg/kg 体重/日の用量で胃管により強制経口投与し、イヌではゼラチンカプセルに充填し 0、16、40 及び 100mg/kg 体重/日の用量で経口投与した。NOAEL は、ラットでは 250mg/kg 体重/日、イヌでは 100mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。

マウスを用いた 80 週間試験では、0、25、100 及び 400ppm （0、3.8、15 及び 60mg/kg 体重/日に相当）、（1980 年の JMPR 報告では誤って 25、100 及び 400mg/kg 体重/日とした）の用量で混餌投与した。400ppm の雌動物でリンパ細網系組織の腫瘍の発生頻度が増加したことから、発がん性に対する NOAEL は 100ppm（15mg/kg 体重/日に相当）であった。

マウスに 0、25、100 及び 400ppm の用量で混餌投与した 2 年間試験では、400ppm 雌動物で肝細胞性癌が発生したことから、発がん性に対する NOAEL は、100ppm（11mg/kg 体重/日に相当）であった。この用量は、従来の最大忍容用量より高いと考えられた。全身性毒性が見られたことから、毒性に対する NOAEL は 25ppm（2.3mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 2 年間試験では、0、15、50 及び 200ppm の用量で混餌投与した。雄動物における中枢神経系への影響及び全般的体重増加量の減少が見られたことから、毒性に関する NOAEL は 50ppm（2.5mg /kg 体重/日に相当）であった。発がん性所見は認められなかった。

アミトラズの遺伝毒性は、in vitro 及び in vivo の試験範囲において、適切に評価された。本会議は、アミトラズには遺伝毒性はないと結論した。

遺伝毒性がないこと、重度の毒性が認められた濃度のみでマウスにのみ腫瘍所見が見られたことから、本会議は、アミトラズにはヒトに発がん性リスクを生じる可能性はないと結論した。

ラットに 0、15、50 及び 200ppm の用量で混餌投与した 3 世代生殖毒性試験では、母動物に対する NOAEL は 50ppm（4.4mg/kg 体重/日に相当）、発生毒性に対する NOAEL は 15ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当）であった。催奇形性は認められなかった。

2 件の発生毒性試験では、アミトラズを妊娠ラットの妊娠 8～20 日目に 0、1、3 及び 12mg/kg 体重/日の用量を、妊娠 6～15 日目に 0、7.5、15 及び 30mg/kg 体重/日の用量をそれぞれ強制経口した。母動物毒性に対する NOAEL は 7.5～12 mg/kg 体重/日、発生毒性に対する NOAEL は 3～7.5mg/kg 体重/日であった。

2 件のウサギを用いた発生毒性試験では、アミトラズを妊娠 7～19 日目に 0、1、5 及び 25mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 6～18 日目に 0、3、6 及び 12 mg/kg 体重/日の用量で強

制経口投与した。1 件目の試験における母動物毒性に対する NOAEL は 25mg/kg 体重/日であったが、2 件目の試験では投与動物の全例が死亡したため、NOAEL は同定できなかった。発生毒性に対する NOAEL は 3～6 mg/kg 体重/日であった。

マウスでは 28 週間にわたって 0、25、100 及び 400ppm の用量で、ラットでは 18 週間にわたって 0 及び 200ppm をそれぞれ混餌投与してアミトラズの発情サイクル及びホルモンレベルに対する影響を評価した。マウスでは 400ppm において発情前期は延長し、100 及び 400ppm ではプロゲステロンの血中濃度は低下し、デヒドロエピアンドロステロンの血中濃度が上昇した。ホルモン濃度が変動したことから、NOAEL は 25ppm （3.8mg/kg 体重/日に相当）であった。投与ラットでは、発情期サイクルが延長し、NOAEL は得られなかった。

忍容性に関する二重盲検、無作為化、クロスオーバー試験では、6 例の健康な成人男性志願者にアミトラズを 0、0.063 及び 0.13mg/kg 体重の用量で 2～3 週間間隔で単回経口投与した。NOAEL は 0.13mg/kg 体重（試験高用量）であった。

^{14}C-アミトラズを 0.25mg/kg 体重の用量で経口投与したヒト志願者 2 例では、傾眠状態、失見当識、不明瞭発語等の影響、並びに脈拍数及び血圧の低下が見られた。

忍容性に関する二重盲検、クロスオーバー試験では、6 例の健康な成人志願者にプラセボ及びアミトラズ代謝物（4-アセトアミド-4-ホルムアミド-メタ-トルイル酸）の 2mg（約 0.03mg/kg 体重）の単回二用量を 1 週間隔で投与した。 NOAEL は唯一の投与量である 0.03mg/kg 体重であった。

本会議は、ラットを用いた生殖毒性試験において NOAEL は 1.3mg/kg 体重/日であることおよび安全係数が 100 であることから、ADI を 0～0.01 ホルムアミド mg/kg 体重に設定した。NOAEL が 0.25mg/kg 体重/日であるイヌにおいて認められた中枢神経系の薬理学的作用は、可逆的で、イヌの忍容性が良好であったため、ADI を設定するために関連しないと考えられた。さらに、0.13mg/kg 体重/日の NOAEL は、ヒトにおいてこのような影響について参照した。

ヒトにおける試験で NOAEL は 0.13mg/kg 体重/日であったことおよび安全係数が 10 であったことから、本会議は急性 RfD を 0.01mg/kg 体重に設定した。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：25ppm（2.3mg/kg 体重/日に相当）（2 年間試験及び発がん性試験における毒性）

ラット：3mg/kg 体重/日（90 日間毒性試験における毒性）

50ppm（2.5mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験における毒性）

50ppm（4.4mg/kg 体重/日）（3 世代生殖毒性試験における母動物毒性）

15ppm（1.3mg/ kg 体重/日に相当）（3 世代生殖毒性試験における発生毒性）

12mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

3mg/kg 体重/日（発生毒性）

ウサギ：25mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

5mg/kg 体重/日（発生毒性）

イヌ：0.25mg/kg 体重/日（2 年間毒性試験における毒性）

ヒト：0.13mg/kg 体重（単回経口投与後の毒性）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.01 mg/kg 体重

急性参照投与量の推定値評価

0.01 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

1. 更に雌のげっ歯類の生殖系に対する影響を特徴付ける試験
2. ヒトにおける更なる観察

048　アルジカルブ
JMPR
(P-JM-048-837) Alidicarb (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology)

コメント

アルジカルブは、速やかに吸収され、広く体内に分布し、速やかに排泄される。代謝は、全試験動物種で同様であると考えられ、アルジカルブはアルジカルブ・スルホンへとゆっくりと分解され、アルジカルブ・スルホはアルジカルブ・スルホキシドへと速やかに代謝される。全代謝物は体内から速やかに消失し、24 時間以内に 80～90%が排泄される。投与後 5 日目までに完全に排泄され、体内への蓄積はなかった。

アルジカルブは、多種多様の哺乳類動物種では急性毒性が高い。毒性症状は、通常、カルバミン酸塩殺虫剤によるアセチルコリンエステラーゼ阻害に関連していて、曝露の中止により速やかに軽減される。アルジカルブ・スルホキシドは、アルジカルブ本体より強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるが、アルジカルブ・スルホンは、アルシカブ又はアルジカルブ・スルホキシドよりはるかに毒性が低い。WHO は、非常に危険であるとアルジカルブを分類した（WHO, 1992)。

短期及び長期試験は、アルジカルブとアルジカルブ代謝物を単独あるいは併用して、ラット、マウス及びイヌを用いて実施された。アルジカルブ・スルホキシド及びアルジカルブ・スルホンはヒトでは潜在的に消費される最終残留物であるため、アルジカルブ又はアルジカルブ・スルホキシドのアドリカブ・スルホンとの混合物を用いた毒性試験は重要である。コリンエステラーゼ抑制は、評価可能な毒性の最も重要な指標である。しかし、試料採取方法及びコリンエステラーゼ活性の測定にかなりの注意を払われなければならない。注意深くコントロールされた条件下では迅速測定されるので、分析用試料採取までの試験動物に対するアルジカルブの持続投与は重要である。

コリンエステラーゼ阻害の評価を含む種々の試験における無影響量（NOEL）を、表 6 に

要約する。

コリンエステラーゼ活性測定法に関して、この表では区別されていない。

コリンエステラーゼ活性測定用の組織試料採取前 24～48 時間に薬物を投与しなかったため、ADI を得るために初期の反復投与試験の多くから得られた無毒性量（NOAEL）を用いることは、現在のところ不適当であると考えられる。コリンエステラーゼ抑制の検出を最大限にする方法を用いて実施されたつい最近に実施されたイヌ試験では、全般的 NOEL は 0.02～0.03mg/kg 体重/日であったが、NOAEL（血漿コリンエステラーゼのみの阻害を無視する）は、0.05～0.06mg/kg 体重/日であった。

アルジカルブを用いた反復投与試験結果から、試験動物に被験物質を投与する方法がアルジカルブとその代謝物の明らかな毒性を全く修正することができることが証明された。マウス、ラット及びイヌでは、7 日間から 2 年間まで飼料中に移行した LD_{50} と等しい一日用量は忍容性が良好であった。ボーラス投与した場合 2 時間未満に死亡した用量は、混餌投与した場合には死亡がなく、中等度のコリンエステラーゼ抑制のみが認められた。

2 件の混餌投与による試験を、ラットではアルジカルブをマウスでは 3 種の被験物質で実施した。皮膚発癌性試験もマウスでアルジカルブを用いて実施し、マウスではアルジカルブ・スルホンを用いて、ラットではアルジカルブ・スルホキシドを用いて混餌投与試験を実施した。アルジカルブは、マウス及びラットでは発がん性はなかった。

2 件の生殖試験を、アルジカルブ単独及びアルジカルブ・スルホン併用してラットを用いて実施した。アルジカルブでは 0.7mg/kg 体重/日及びアルジカルブ・スルホンでは 9.6mg/kg 体重/日まで用量では生殖行動に対する影響がなかった。母動物に対する毒性用量を含む試験では、アルジカルブはラット及びウサギに対して催奇形性を示さなかった。

得られた遺伝毒性データを検討した結果、本会議はアルジカルブ、アルジカルブ・スルホキシド及びアルジカルブ・スルホンには遺伝毒性がないと結論した。

動物を用いた特別な試験範囲（遅延神経毒性、行動、拮抗薬及び農薬と相互作用を含む）では、アルジカルブは懸念のある原因を生じる結果を示さなかった。マウスを用いた多くの細胞性免疫機能分析及び呼吸器感染に対する宿主抵抗性では、免疫毒性を示す所見はなかった。

疫学試験から、アルジカルブはヒトで有意に免疫学的機能を変えうる説得できる所見は得られなかった。

上記の疫学試験に加えて、1982 年及び 1983 年に実施された試験では、飲料水中のアルジカルブの存在と起こるうる健康に対する悪影響を関連付けようとした。著者は、追加試験が必要であると結論したが、飲料水のアルジカルブによる汚染は通常約 4～12μg/L 濃度であるが、400μg/L までの濃度では健康に対する影響があるとういう明らかな所見はなかった。

アルジカルブの抗コリンエステラーゼ作用は、ヒトで広範囲に試験した。これらの試験結果から、実験動物では速やかなコリンエステラーゼ阻害及び速やかな回復のパターンを示すことが明らかになった。0.05mg/kg 体重の単回用量では、一時的な赤血球コリンエステラーゼ抑制は見られ、コリンエステラーゼ抑制に対する NOAEL（血漿中酵素作用の変化を除く）は 0.025mg/kg 体重であった。

多くの中毒事象はアルジカルブの農業使用において報告されているが、一旦曝露源を取り除くと、曝露された労働者が障害を受けるという指示はなかった。数例の死亡が報告されたが、これらの全例が自殺又はひどい怠慢が原因であった。

多くの食物を介するアルジカルブ中毒は、文献に報告されている。これらはすべて誤用に関連し、それは不可能ではないにしろ、当該のアルジカルブの用量の信頼できる定量化は常に難しいことが判明した。

ADI は、ヒト志願者の赤血球コリンエステラーゼ作用の抑制に対する NOAEL に適用される 10 倍の安全係数を用いて割り当てた。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさないレベル

ラット：0.1mg/kg 体重/日（93 日間混餌投与試験）

イヌ：0.05mg/kg 体重/日（52 週間試験）

ヒト：0.025mg/kg の体重（二重盲検プラセボ対照志願者試験）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.003 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

血中コリンエステラーゼ抑制と臨床徴候・症状の相関性に関する情報を含むヒトでの更なる観察。

64　イソフェンホス
JMPR
(P-JM-64-744) **744_ Isofenphos (Pesticide residues in food 1986 evaluations Part II Toxicology) (1986)**

コメント

In vitro 試験では、使用したイソフェンホス調製時に、直接的なコリンエステラーゼ阻害剤は不純物として存在しないことが示される。

本会議は、1976 年と 1977 年に 2 世代試験を検討し、3 世代試験査の再評価を実施した。多世代試験の一見した無作用量は 10ppm であった。経皮毒性試験において、3mg/kg 体重では胎児毒性に関連した異常所見が見られた。

イソフェンホスの遅延性多発神経障害を生じる可能性の評価において、非保護 LD_{50} と遅延性多発神経障害を試験した用量との比率について考察し、表 2 に示す。

表 2.　イソフェンホス投与ラットにおける遅延性神経障害

非保護 LD_{50} と神経毒性用量との概略比率	遅延神経障害	参考文献
< 0.3	なし	Kimmerle, 1972; Cherry ら、1972
< 1 (?)	なし	Hixson、1982
0.04	あり	Wilson ら,1984

表 3 に示すように、遅延性神経障害（NTE 阻害）について生化学的検査の 2 試験も比較できる。

表 3. イソフェンホス投与ラットにおける NTE 阻害

イソフェンホス（経口）mg/kg 体重	非保護 LD_{50} と神経毒性用量との概略比率	脳 NTE 阻害（範囲）	参考文献
36	約 0.4	23 - 58%	Thyssen、1978; Thyssen 及び Eben、1983
100	約 0.04	70 - 80%	Wilson ら,1984

本試験から、NTE の実質的阻害を生じる用量は非保護 LD_{50} の約 2 倍であることが明らかである。しかし、この阻害は臨界閾値以下であり、遅延性多発神経障害を生じない。閾値以上で NTE の阻害を生じ、従って多発神経障害を生じる用量は、非保護 LD_{50} 値の約 25 倍に相当する。

ニワトリを用いた 90 日間反復投与試験では、2mg/kg 体重/日以下の用量で遅延性多発神経障害は陰性であった。

これらの結果から、本会議はイソフェンホスには遅延性多発神経障害を生じる可能性があると結論した。しかし、ニワトリにおいてこの毒性を発生する用量は、LD_{50} 値の 2 倍以上である。ジョイントミーティングでは、食品中のイソフェンホスの残量物はヒトにおいて遅延性多発神経障害を生じる可能性はないと考えている。

1984 年のジョイントミーティングの勧告に従い、本会議は、遅延性神経障害試験の NTE 阻害に関するデータの提出を高く評価した。しかし、NTE の阻害/加齢による遅延性神経障害の開始機序は基本的にアセチルコリンエステラーゼ阻害の機序とは異なることを強調しなければならない。スカベンジャー酵素が阻害されるアセチルコリンと同様に基質の蓄積によるものではない。従って、ケミカルの処理に関して特別な問題を生じない限り、NTE の投与 24～48 時間後に測定しなければならない。この測定時点において、NTE の阻害（>70－80%）は、遅延性神経障害の発現と相関する。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

無毒性量は以下に示す。

マウス：　　1ppm 混餌用量（0.15mg/kg 体重/日に相当）

ラット：　　1ppm 混餌用量（0.05mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：　　1ppm 混餌用量（0.05mg/kg 体重/日に相当）

これらの値は、血漿コリンエステラーゼ活性を基に設定した。数種の試験から、高用量は無作用量と考えられることが示唆されるが、この場合には代替の方法を用いた十分なデータベースはない。

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.001 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトにおける観察

67　イプロジオン
JMPR
(P-JM-67-899) **899_ Iprodione (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1995)**

コメント

マウスを用いた発がん性試験では、イプロジオンを 0、160、800 及び 4000ppm の用量で 99 週間混餌投与した。800ppm では、肝細胞の腫大及び精巣の間質細胞の肥大等の非腫瘍性病変が見られた。4000ppm では、体重増加量の減少、肝臓重量の増加並びにアラニントランスアミナーゼ及びアスパラギン酸トランスアミナーゼ活性の上昇が見られた。雌雄動物の肝臓腫瘍の発生率の増加及び卵巣の黄体腫の発生率の増加が 4000ppm で見られた。NOAEL は 160ppm（23mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 104 週間発がん性試験では、イプロジオンを 0、150、300 及び 1600ppm の用量で混餌投与した。300ppm では、肝臓重量の増加、精巣の間質細胞過形成の発生率の増加を含む雄生殖器系の変化及び雄ラットの副腎の肥大性変化が見られた。1600ppm では、体重増加量の減少及び精巣の間質細胞腫瘍の発生率の増加が見られた。NOAEL は 150ppm （6mg/kg 体重/日に相当）であった。

腫瘍形成能の機序を検討するため in vitro 及び in vivo で多くの試験が実施された。ラットのアンドロゲン受容体に対するイプロジオンの競合的結合能及びブタのライディッヒ細胞の性腺刺激ホルモンテストステロン分泌の阻害を検討するために実施した 2 件の in vitro 試験から、イプロジオンは両機序によって作用する可能性があることが示唆された。ラットを用いた in vivo の内分泌試験の結果から、イプロジオンはアンドロゲン生合成を阻害する可能性があるといういくつかの所見が得られた。

直近の 2 年間発がん性試験では、NOAEL は 6mg/kg 体重/日であったこと及び安全係数が 100 であったことから、ADI は 0～0.06mg/kg 体重と設定した。

毒物的な評価

毒性を生じない用量

マウス：　160ppm（23mg/kg 体重/日に相当）（99 週間毒性試験及び発がん性試験）

ラット：　300ppm の摂餌用量（21mg/kg 体重/日に相当）（2 世代生殖毒性試験）

150ppm （6mg/kg 体重/日に相当）（104 週間毒性試験及び発がん性試験）

ウサギ：　20mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母動物毒性）

イヌ：　400ppm（18mg/kg 体重/日に相当）（1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.06mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトにおける観察

070　イベルメクチン
JMPR
(P-JM-070-925) Abamectin(Pesticide residues in food 1997 evaluation Part II Toxicological Environmental)

コメント

アバメクチン

P-糖蛋白発現の遺伝子型を特定したCF-1系マウスにおけるアバメクチンのLD_{50}を設定する試験では、+/+（ホモ接合型）及び+/－（ヘテロ接合型）マウスにおいて同様の毒性症状が見られた。+/+マウスの経口LD_{50}は28mg/kg体重であり、+/－マウスのLD_{50}は14mg/kg体重であった。別の試験から－/－マウスのLD_{50}は0.3～0.4mg/kg体重であることが示された。従って、CF-1系マウスの経口LD_{50}は、P-糖蛋白の遺伝子型に関連があると考えられた。

CF-1系及びCD-1系マウスにアバメクチン0.8mg/kg体重/日を4～5日間投与した試験では、一回目投与後、CF-1系マウスの17%に重度の毒性所見が見られた。脳に軽微なP-糖蛋白発現が見られた1例のマウスを除いて、これらのマウスの脳及び空腸ではP-糖蛋白は検出できなかった。感受性のないCF-1系マウスではP-糖蛋白の軽度～強度の染色性が、CD-1系マウスではP-糖蛋白の強度の染色性が見られた。0.8mg/kg体重/日を5日間投与後の感受性のないCF-1系マウスの群にチャレンジ用量（10mg/kg体重）を経口投与すると、軽度の毒性を生じたが、1～2日以内に完全に回復した。これらの結果から、－/－遺伝子型のマウスでは重度の毒性、+/－及び+/+の遺伝子型のマウスでは変動する毒性を発現することが示された。+/+遺伝子型を有すると考えられるCD-1系マウスでは毒性は見られなかった。これらの結果から、P-糖蛋白発現に関するCF-1系マウスの遺伝子型はアバメクチンの毒性を支配することが示唆される。この遺伝子型の変異が起こるという所見はCD-1系マウスには認められない。

8, 9-Z 異性体

標識 8, 9-Z 異性体の投与後の遺伝子型が特定された CF-1 系マウスの組織分布試験では、遺伝子型に依存して大きな差を示した。脳では、－/－雌雄マウスの放射能濃度は、+/+マウスより約 60 倍高かった。投与 24 時間まで、クリアランスは+/+マウスでは生じるが、－/－マウスでは生じないため、その差がさらに大きかった。同様のパターンが精巣でも認められ、－/－マウスでは最高濃度であった。投与 24 時間後には、+/－及び+/+遺伝子型マウスでの精巣中の濃度は、血漿中濃度と平衡していた。血漿中では、放射能濃度は－/－マウスでは最高濃度であったが、+/+遺伝子型と－/－遺伝子型の差は臓器系では非常に少なかった。

CD-1 系マウスと CF-1 系マウスに単回経口投与すると、CD-1 系雌マウスの LD_{50} 値は 220mg/kg 体重であり、CF-1 系雄マウスの LD_{50} 値は約 20mg/kg 体重であった。その他のアベルメクチンに関するデータは、急性毒性について性差は見られなかった。その症状は神経毒性のパターンと一致したため、CF-1 系マウスの低 LD_{50} 値（すなわち、感受性の増加）は被験物質に対する標的臓器のアクセシビリティ、従って、P-糖蛋白発現の有無に関連すると考えられる。

多くの発生毒性試験が CF-1 系マウスを用いて実施された。最初の試験では、母動物と発生毒性に対する NOAEL は両者とも試験最高用量の 0.06mg/kg 体重/日であった。口蓋裂と外脳症が観察されたが、その発生頻度は背景対照値の範囲内であった。二番目の試験では、母動物毒性に対する NOAEL 0.1mg/kg 体重/日であり、毒性症状に基づき LOAEL は、0.5mg/kg 体重/日であった。催奇形性に対する NOAEL は 0.03mg/kg 体重/日であり、0.1mg/kg 体重/日以上の用量における口蓋裂の発生頻度は背景対照値より大きかった。しかし、0.1mg/kg 体重/日では、口蓋裂は同腹仔の 1 例のみに見られた。0.5mg/kg 体重/日では、口蓋裂の発生頻度は、同腹仔内に集中的に分布した。本試験開始前に、アバメクチンに感受性あると選択された CF-1 系雌マウスを用いて 8,9-Z 異性体の三番目の試験を実施した。感受性のある雌マウスと感受性のない雌マウスを感受性未知の雄マウスとを一対にし、感受性のある雌マウスに投与した用量を投与期間中に変動した。0.5mg/kg 体重以上の用量では、感受性のあるマウスには著しい影響が見られ、18 例中 4 例のみが試験終了時に生存した。これらの動物のうち、1 例にのみ生存同腹仔を有した。この影響は、感受性のないマウス

では 1.5mg/kg 体重/日までの用量で見られなかった。しかし、口蓋裂は 0.05～1.5mg/kg 体重/日の全用量で観察された。本試験から、奇形の発生頻度が母動物毒性に関連しないことが明らかになった。

しかし、発生毒性に関する別の試験を P-糖蛋白発現をコード化する mdr-1 遺伝子について既知の遺伝子型の親マウスを用いて実施した。この試験は、親動物の遺伝子型と口蓋裂の発生頻度に相関性があることを示唆した。すなわち、1.5mg/kg 体重/日で、口蓋裂の発生頻度は、+/+雄と+/+雌の交配では 0%、＋/＋雄と＋/－雌の交配では 12%、－/－雄と＋/－雌の交配では 58%であった。対照群+/－雄と＋/－雌の交配では口蓋裂が 1 例、－/－雄と－/－雌の交配では 0 例であった。投与雌動物から得られた胎児の遺伝子型の解析では、+/+マウスでは 0%、+/－マウスでは 41%、－/－マウスでは 97%の口蓋裂の発生頻度を示した。P-糖蛋白の胎盤分析では、胎児の遺伝子型との関連性が明らかになり、+/+胎児では最高値を示し、－/－胎児では検出されなかった。+/－対照動物を交配すると、メンデル分布は+/+動物から 15 匹の新生児が、+/－からは 32 匹、－/－からは 18 匹が得られた。胎盤の多くが胎児の組織から形成されるので、胎児の遺伝子型と胎盤中の P-糖蛋白の存在に密接な相関性があることが予想される。口蓋裂の発生頻度と遺伝子型の関連性は、胎盤膜を介して被験物質が浸透して P-糖蛋白の発現を防止することを反映していると考えられる。

胎盤の P-糖蛋白の存在について、+/+雄と+/+雌を交配した CF-1 系マウスを用いて検討した。胎盤のウエスタンブロット分析から妊娠 9 日目に P-糖蛋白が検出され、妊娠期間の長さに関連して上昇した。口蓋閉鎖時（約 15 日目）に検出される濃度は、アバメクチンの 8,9-Z 異性体の胎盤移行を妨げるのに十分である。胎盤を介して標識化異性体の通過は、妊娠 17 日目に+/－雌マウスに投与した後検討された。母動物の血漿中放射能濃度は、変動があったが投与 8 時間後に最大であった。胎児中の放射能濃度は、胎児の遺伝子型に依存し、+/+胎児では最低値、－/－胎児では最高値を示し、胎盤移行のブロックは胎盤中の P-糖蛋白の遺伝的にコントロールされた発現に依存することが示唆された。

8,9-Z 異性体を 0、0.75、1.5 及び 3mg/kg 体重/日の用量で CD-1 系マウスに強制経口投与した発生毒性試験では、母動物のマウスに対して有害作用がないことを示した。口蓋裂の発生頻度は、0、0.75、1.5 及び 3mg/kg 体重/日に対してそれぞれ 0、2、1 及び 4（又は 0、0.73、

0.31 及び 1.4%）であった。これらの発生頻度は、用量相関性はなく、同じ試験実施施設で溶媒の経口又は静脈内投与後見られた対照群の発生頻度より低かった。母動物及び胚・胎児毒性に対する NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。

イベルメクチン

イベルメクチン 0.4mg/kg 体重/日以上の用量を投与したラットの多世代試験では、分娩後には新生児の早期の死亡及び新生児の体重増加量の低下が見られた。本試験は、早期に中止した。0.05～0.4mg/kg 体重/日の用量を投与した追加試験では、分娩後 1～7 日目の 0.4mg/kg 体重/日での F3a 同腹仔の新生児死亡が上昇したことを除き、影響はなかった。出産後の毒性は、新生児の一連のクロスホスタリング方を用いて評価し、出産後の（子宮内でない）曝露に起因することが明らかになった。出産後の毒性は、交配前及び交配期間中並びに妊娠前及び妊娠期間中に標識イベルメクチンを用いて更に検討された。分娩後に投与したラットでは、血漿中放射能濃度は、初期は低値であるが、分娩後 9 日目までに長期の曝露の後に検出された放射能濃度と同等であった。乳汁中の放射能濃度は一貫して両群の血漿中濃度の 3～4 倍であり、脂肪組織からイベルメクチンの動員を反映すると考えられる。分娩後に投与した親動物の新生児では、血漿中には分娩後 1 日目では検出されないが、4～6 日目に長期曝露した濃度の半分であり、9 日目の濃度と等しかった。9 日目の新生児の組織濃度は、親動物の 2～3 倍の濃度であった。両群の新生児の放射濃度の血漿/脳比は、分娩後 1 日目及び 4 日目では 1、分娩後 6～9 日目では 2～3 であった。これらの所見は、ラット新生児の脳血液関門の発生が遅れることが示唆されると解釈でき、出産後、いずれかの時期に生じる。ラットにおいて観察される出産後の毒性は、脳血液関門の形成が遅れ、成獣の脂肪組織からのイベルメクチンの動員する可能性があるため、毒性物質に対する標的臓器のアクセサビリティの可能性がある。

成獣及び幼若動物の P－糖蛋白の分布

未熟ラット（約 6 週齢）において、P-糖蛋白は脳及び空腸の刷子縁上皮細胞に存在する。しかし、胎児の動物（妊娠 20 日目）において、脳では最小の P-糖蛋白が検出され、その濃度は、14 日目までの成獣の 10%未満となり、その後急速に上昇した。

P-糖蛋白は、胎児ラット又は分娩後 2～5 日目のラットの空腸では検出されなかった。P-糖蛋白は分娩後 8 日目まで検出可能となり、その後、濃度は経時的に上昇した。これらのデータは、P-糖蛋白の発現遅延を示し、分娩後約 10～15 日目に発現した。非妊娠成熟ラットでは、P-糖蛋白は子宮には検出されなかったが、妊娠ラットでは子宮の上皮管腔表面に存在した。

P-糖蛋白は、アカゲザル胎児の大脳、小脳、小脳脚及び脳橋の毛細管内皮表面に存在した。染色強度は、脳の全領域で同等であった。P-糖蛋白は胎盤にも存在したが、胎児の空腸では検出されなかった。サル胎児の P-糖蛋白の脳中濃度は、別の試験で検討された 1～2 歳のアカゲザルの脳中濃度と同等であった。

ヒトでは、P-糖蛋白は、初期妊娠期ではなく、28 週目に中絶された胎児の脳毛細管に検出された。検出濃度は、成人の脳中の濃度と同等であった。ヒト胎盤では、P-糖蛋白は合胞体栄養細胞絨毛様突起縁及び妊娠第 1 期の胎盤マクロファージのいくつかに検出されたが、妊娠終了時では主として胎盤のマクロファージに検出された。

アベルメクチンに対する動物種の感受性

感受性は、CF-1 系マウス及びコリー犬で上昇した。その他の動物種又は系統では、アベルメクチンに対する感受性は増加しなかった。ヒトでは、0.2mg/kg 体重のイベルメクチンの 50 000 000 投与量は、寄生虫症の治療用に投与されたが、直接本剤に起因した毒性の報告はなかった。より高い用量（1.6mg/kg 体重）も毒性が発現しなかった。1 年一回より多くの頻度でのヒトへの投与は、通常必要でない。

8,9-Z 異性体の CF-1 系マウスの発生毒性に及ぼす影響を検討したデータは、本マウスの系統では口蓋裂発生頻度の上昇と P-糖蛋白の発現の低下の相関性があることを明らかにした。この減少はこれらの動物にのみ見られるため、本会議は本系統を用いた試験結果は ADI を設定には適当でないと考えた。CD-1 系マウスの催奇形性に対する NOAEL は、3mg/kg 体重/日であった。

アベルメクチンに関するデータを、アバメクチンの全般的検討に用いた。ラットを用いた

イベルメクチン及びアバメクチンの多世代生殖毒性試験では、授乳期間初期の新生児に対する影響が見られた。イベルメクチンの試験から、授乳期間初期に見られる新生児の死亡と体重増加量の減少がP-糖蛋白発現遅延が伴う可能性があることを示す。授乳期間初期の糖蛋白発現低下は、新生児の死亡率と相関する。幼若動物にはP-糖蛋白発現が欠如するためアバメクチンに感受性は高くないが、母動物血漿での2～3倍高い乳汁中濃度にも曝露されている。ヒトのP-糖蛋白発現は、妊娠第28週目までに十分に発展する。従って、ADI設定の根拠としてアバメクチンの多世代生殖毒性試験が適切であるかは疑わしい。

ラットは出生後に感受性が高いため、本会議は、低下した動物種間の安全係数をADIとして設定することが適当であると決定した。従って、安全係数50は、イヌの1年間試験で0.24mg/kg体重/日がNOAELであることを支持するADI 0～0.002 mg/kgとするラットにおける多世代生殖試験から得られたNOAEL（0.12mg/kg 体重/日）を適用し、安全係数100を適用する。アバメクチン及びその8,9-Z異性体両者に対する単一のADIは、異性体の催奇形性について十分に説明されていることから、適当であると判断された。

毒性学的な評価

毒性影響を引き起こさないレベル

アバメクチン

マウス：4mg/kg体重/日（2年間毒性試験と発がん性試験）

ラット：1.5mg/kg体重/日（2年間毒性試験と発がん性試験）

0.12mg/kg体重/日（2世代生殖毒性試験）

イヌ： 0.25mg/kg体重/日（1年間毒性試験）

8,9-Z異性体

マウス：3mg/kg体重/日（CD-1系マウスの発生毒性試験）

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値（アバメクチンと8,9-Z異性体の合計）

0～0.002 mg/kg 体重

化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験

反復曝露を含む可能性があるヒトでの更なる観察

076　イマザリル（addendum）
JMPR
（P-JM-076-985） IMAZALIL（addendum）（JMPR 2001）

コメント

すべての機械的試験が、ラットを用いて実施され、一日摂取量約 350mg/kg 体重/日以下の用量で混餌投与した。これらの試験は、イマザリルの 3 ヵ月投与量用量設定試験及び 1 ヵ月目に中間屠殺する 3 ヵ月間経口投与毒性試験であった。1 ヵ月試験もイマザリルの反復投与量で、1 及び 2 週間目の中間屠殺及び 4 及び 9 週間の回復期間を実施した。肝細胞性肥大及び空胞形成が観察され、肝臓酵素誘導の所見が見られた。甲状腺重量並びに脳下垂体及び甲状腺ホルモンに対する若干の影響（TSH の増加、T4 濃度減少）が観察されたが、影響は弱く、一貫性がなく、明らかな用量相関性は必ずしも見られなかった。本会議は、イマザリルには in vivo で比較的非特異的な酵素誘導物質であり、その酵素誘導能は可逆性であると結論した。従って、イマザリルは、T4 の合成、代謝及び排泄に関連する肝臓及び甲状腺の酵素に影響を及ぼすことによって甲状腺の状態を変化すると考えられる。

長期毒性試験及び発がん性試験では、ラットに 0、50、200、1200 及び 2400ppm の濃度で、イマザリルを混餌投与し、雄では 0、2.4、9.7、58 及び 120mg/kg 体重/日及び雌では 0、3.3、14、79 及び 160mg/kg 体重/日を与えた。雌雄の 2 種の高用量では、体重、体重増加量及び摂餌量の一貫し減少した。雌雄 200ppm 以上の濃度で、血液学的パラメータの変化が見られた。全期間を通じて、雌雄の 2 種の高用量及び雌の 200ppm で血糖濃度の増加が認められた。血清中甲状腺のホルモン濃度の変化は矛盾した結果を示した。すなわち、雄では、TSH 濃度は高くなる傾向があり、T4 濃度は 2 種の高用量で明らかに低下した。雌では、T3 濃度は 2 種の高用量で低下し、T4 濃度は 1200ppm のみに低下が見られた。高用量の雄では、肝細胞腺腫が増加する傾向を示し、甲状腺の濾胞上皮細胞腫瘍形成の発生頻度の増加が 1200 及び 2400ppm 雄で観察された。着色した肝細胞の発生頻度の増加が、3 種の高用量雌で見られた。

雌雄 50ppm で散発的に見られた体重、体重増加量及び摂餌量に対する影響は、その程度が軽度であり、体重及び体重増加量に対する影響は 200ppm で見られなかったため、用量相関性がないと考えられた。雌雄動物で軽度の血液学的パラメータの変化、血中ブドウ糖濃度の増加並びに 200ppm 雌の肝臓の変化（相対肝重量の増加及び着色した肝細胞の発生頻度の増加）が見られたことから、全般的 NOAEL は 50ppm（2.4mg/kg 体重/日）であった雄の腫瘍に対する NOAEL は 200ppm (9.7mg/kg 体重/日に相当) であったが、雌では 2400ppm（試験高用量）（160mg/kg 体重/日に相当）であった。

本会議は、1991 年のジョイントミーティングで設定し、2000 年で再確認した 0～0.03mg/kg の ADI は新規のデータによりサポートされたと結論した。

076　イマザリル
JMPR
(P-JM-076-977) IMAZALIL, 2000

コメント

ラットに経口投与すると、[^{14}C]イマザリルは速やかにかつほとんど完全に吸収された。標識体の大部分が、96 時間以内に尿中及び糞中に排泄された。体内に滞留される放射能の約 50%が、肝臓に検出された。イマザリルの未変化はごくわずかなしか排泄されず、化合物は 25 個以上の代謝物として代謝された。代謝の主要経路は、エポキシ化、エポキシド水酸化、酸化 O-脱アルキル化、イミダゾール酸化・切断及び N-脱アルキル化であった。特記すべき性差は、代謝に関して認められなかった。代謝パターンは、経口投与及び静脈内投与後には差がなかった。

イマザリルの肝毒性に関する試験では、3 ヵ月間までマウスに混餌投与すると、肝臓の形態に被験物質が影響を及ぼすこと（空胞化）がわかった。ラットでは、イマザリルは肝臓の脂肪浸潤を生じ、血清トリグリセリド、コレステロール及びリン脂質濃度を減少させた。イマザリルをマウスに経口投与すると、チトクローム P450 アイソザイム CYP1A、CYP2B、CYP2C 及び CYP3A を誘導した。In vitro の MCF7 細胞増殖試験又はイースト・エストロゲン・スクリーニング法で試験すると、イマザリルには特記すべきエストロゲン様作用は見られなかった。スナネズミのミトコンドリア中のステロイド 11β-水酸化及び 19 水酸化は、イマザリルにより実質的に同時に抑制されることが報告された。イマザリルは、ヒト胎盤のミクロソームでは CYP19 アロマターゼを阻害した。

ラットにおけるイマザリルの急性経口 LD50 値は、200～350mg/kg 体重であった。イマザリルは、ウサギの皮膚刺激性を示さず、眼には中等度の刺激性を示した。Magnusson 及び Kligman 方法に従って試験すると、イマザリルは弱い刺激性を示した。イマザリルに対するヒト接触皮膚炎の症例報告は 1 例あった。追加の報告が考慮され、イマザリルが真菌感染症を治療するために人には高用量で経口的に使用されたが、忍容性は良好であり、嘔気のみが副作用であった。WHO (1999) は、イマザリルを中等度の危険性があると分類した。

マウス、ラット及びイヌを用いた試験では、毒性の標的臓器は高頻度で肝臓であることを示した。更に、その他のアゾール殺菌剤と同様にイマザリルはステロイド合成に影響を及ぼすが、このことは本会議で検討された in vivo 試験で明らかになった指示事項はほとんどなかった。

イマザリルを、0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日の用量で、ニュージーランドホワイト系ウサギの剃毛した背部に 6 時間/日塗布し、5 日間/週 3 週間多孔性ガーゼでカバーした。高用量では、尿中のクレアチニン濃度、比重及びウロビリノーゲン濃度が低下した。NOAEL は、40mg/kg 体重/日であった。

ラット（1 群雌雄各 10 匹）のラットに、イマザリルを 0、25、100 及び 400ppm の用量で混餌投与した。高用量の雄の腎臓の相対重量増加、並びに雌の肝臓及び腎臓の絶対及び相対腎臓の増加及び胸腺の絶対重量増加が見られたことから、NOAEL は、100ppm（5mg/kg 体重/日に相当）であった。

ビーグル犬（1 群雌雄各 4 匹）を用いた 1 年間毒性試験では、ゼラチン・カプセルにイマザリルを充填して 0、1.2、2.5 及び 20mg/kg 体重/日の用量で経口投与した。高用量の一般状態、体重増加量及び摂餌量の減少、血清カルシウム濃度の減少、アルカリホスファターゼ活性の増加、並びに肝臓重量の増加が見られたことから、NOAEL を 2.5mg/kg 体重/日とした。

マウス（1 群雌雄各 50 匹）を用いた 23 ヵ月間発がん性試験では、0、50、200 及び 600ppm の用量でイマザリルを混餌投与した。2 つの高用量の雄及び高用量の雌では、肝臓の限局的細胞変化、大小の空胞化並びに色素沈着性及び腫大した類洞細胞が見られた。200 及び 600ppm 雄では、腫瘍性小結節を伴う肝臓腫瘍の発生頻度が高値を示し、肝臓腫瘍の発生頻度の増加は、高用量の雌でも同様に見られた。肝臓腫瘍は 3 回評価し、最終的に病理学ワーキンググループは、2 つの高用量雄では、癌の発生頻度ではなく腺腫の発生頻度が増加すると結論した。従って、発がん性に対する NOAEL は 50ppm であった。200ppm の雄の肝臓における形態的な変化（腺腫、病巣及び小結節）が見られたことから、本試験に対

する全般的 NOAEL は、50ppm（8.1mg/kg 体重/日に相当）であった。

イマザリルをラット（1 群雌雄各 20 匹）に 0、25、100 及び 400ppm の用量で、18 ヵ月間混餌投与した。高用量群雌では、体重増加量の減少が、同群雄では用量に相関して肝臓の肉眼的病変（小葉のパターンの増加）及び病理組織学的病変（肝細胞の門脈周囲細胞質の空胞形成）が見られた。投与に関連した腫瘍形成所見はなかった。高用量における雌の体重増加量の減少、雄の血漿アルブミン濃度の低下及び雄の肝臓の病理組織学的変化から、NOAEL は 100ppm（5mg/kg 体重/日に相当）であった。

イマザリルをラット（1 群雌雄各 50 匹）に 0、25、100 及び 400ppm の用量で、30 ヵ月間混餌投与した。高用量群雄で体重増加量が減少したことから、NOAEL を 100ppm（3.6mg/kg 体重/日に相当）とした。投与に関連した病理組織学的肝臓に対する影響は観察されなかった。イマザリルに発がん性を示す所見はなかった。

イマザリルについて、in vivo 及び in vitro の十分な領域の遺伝毒性試験が実施されている。本会議は、イマザリルには遺伝毒性を有する可能性はないと結論した。遺伝毒性がないこととマウスのみに腫瘍所見があることを考慮して、本会議は、イマザリルにはヒトに対して発がん性のリスクを生じる可能性はないと結論した。しかし、本会議は、提供された毒性概要書が不完全であることを知った。

ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験では、0、5、20 及び 80mg/kg 体重/日の名目用量で、イマザリルを混餌投与した。80mg/kg 体重/日で母動物の体重増加量が減少したため、母動物毒性に対する NOAEL は 20mg/kg 体重/日であった。本用量では、生存新生児数の減少及び死産児数の増加が観察された。授乳期間 4、14 及び 21 日目の F_1 世代の全投与群並びに 5mg/kg 体重/日（14 及び 21 日目）及び 80mg/kg 体重/日（4、14 及び 21 日目）の F_2 世代において、授乳期間中の新生児の生存率が低下した。しかし、これらのデータが同腹仔あたりを基に評価すると、生存率の差は有意でなかった。この成績から、胎児毒性に対する NOAEL は 20mg/kg 体重/日であった。

神経性行動を評価項目として測定した生殖毒性試験では、0、120、240 及び 480ppm の用

量で混餌投与した。使用した低用量は、検討したその他の試験で用いた用量と比較すると高かった。しかし、その結果は、妊娠期間中及び出生後にイマザリルを混餌投与したマウスの出生児の神経性行動評価項目に毒性を示す可能性があることが示唆される。低用量で認められた矛盾した結果、測定したる多数の評価項目及び用量相関性がなかった点に関して、本会議は、発生神経毒性に対するNOAELは120ppm（20mg/kg体重/日に相当）であると結論した。

マウスを用いたイマザリルの発生毒性2試験は、検討に利用可能であった。最初の試験では、イマザリルを0、40、80及び120mg/kg体重/日の用量で強制経口投与した。体重増加量及び摂餌量が低下したことから母動物毒性に対するNOAELは40mg/kg体重/日であった。全用量において、同腹仔数及び生存新生児数が減少したため、胎児毒性に対するNOAELは得られなかった。二番目の試験では、イマザリルを0、10、40、80及び120mg/kg体重/日の用量で強制経口投与した。高用量では、生存胎児数は減少し、吸収数が増加した。本用量の新生児体重が減少したが、性比は全用量群で同様であった。40mg/kg体重/日で体重増加量が減少し、投与後に摂餌量が減少したことから、母動物毒性に対するNOAELは10mg/kg体重/日であった。加えて、80mg/kg体重/日及び上記の用量で死亡が見られた。高用量では生存胎児数の減少、吸収の増加及び新生児の体重の減少が見られたことから、胎児毒性に対するNOAELは80mg/kg体重/日であった。催奇形を示す所見はなかった。2つの試験を合わせて検討すると、本会議は、母動物毒性に対するNOAELは10mg/kg体重/日であるが、胎児の毒性に対するNOAELが推定できないと結論した。

ラットを用いた発生毒性試験では、イマザリルを0、40、80及び120mg/kg体重/日で強制経口投与した。催奇形性は見られず、高用量で新生児重量が減少したため胎児毒性に対するNOAELは40mg/kg体重/日であった。全用量群で母動物の体重が減少したことから、同時に試験した対照群と比較して母動物毒性に対するNOAELは推定できなかった。

イマザリルのウサギにおける発生毒性は、0、1.2、2.5及び5mg/kg体重/日の用量で試験した。母動物及び胎児毒性に対するNOAELは、試験高用量である5mg/kg体重/日であった。ウサギを用いたもう一方の発生毒性試験では、0、5、10及び20mg/kg体重/日の用量で試験を実施し、10及び20mg/kg体重/日で摂餌量が減少したことから、母動物毒性に対する

NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。10 及び 20mg/kg 体重/日で吸収の発生頻度が増加し、生存新生児数が減少したため、胎児毒性に対する NOAEL も 5mg/kg 体重/日であった。両試験ともイマザリルによる催奇形性は見られなかった。

本会議は、既存のデータベースが胎児、乳児及び小児に対するイマザリルの潜在的なリスクを明らかにするために十分であると結論した

1991 年のジョイントミーティングで設定された ADI が 0～0.03mg/kg 体重であることが再確認された。ADI は、イヌを用いた 1 年間毒性試験における 2.5mg/kg 体重/日の NOAEL 及び 100 倍の安全係数に基づく。

関連した評価項目は特定されなかったため、急性 RfD を設定する必要はないと考えられた。

リスク評価に関連するレベル

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	23 ヵ月間毒性試験及び発がん性試験[a]	毒性	50ppm、8.1mg/kg 体重/日に相当	200ppm 、 33mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	50ppm、8.1mg/kg 体重/日に相当	200ppm 33.4mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性[b]	母動物毒性	10mg/kg 体重/日	40mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	-	10mg/ kg 体重/日
ラット	30 ヵ月間毒性試験及び発がん性試験[a]	毒性	100ppm 、 3.6mg/kg 体重/日に相当	400ppm 、 15mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	400ppm 、 15mg/kg 体重/日に相当[d]	-
	2 世代生殖毒性試験	母動物毒性	20mg/kg 体重/日	80mg/kg 体重/日
		新生児毒性	20mg/kg 体重/日	80mg/kg 体重/日

	発生毒性試験 [b]	母動物毒性	-	40mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	40mg/kg 体重/日	80mg/kg 体重/日
	2 世代生殖毒性試験 [a]	発生神経毒性	120ppm、約 20mg/kg 体重/日	240ppm、約 30mg/kg 体重/日
ウサギ	発生毒性試験 [b]	母動物毒性	5mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	5mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日
イヌ	1 年間毒性試験 [e]	毒性	2.5mg/kg 体重/日	20mg/kg 体重/日

a 混餌投与

b 強制経口投与

c 試験低用量

d 試験高用量

e カプセル

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.03mg/kg 体重

急性参照用量

不要

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

- 1999 年に終了したラット用いた発がん性試験の結果及び作用機序に関する付随試験
- ヒトにおける更なる観察

78　イミダクロプリド
JMPR
(P-JM-78-986) **Pesticide residues in food 2001 - Toxicological evaluations, IMIDACLOPRID (2001)**

コメント

イミダクロプリドはラットの消化管から急速かつほぼ完全に吸収され（>92%）、生体内から急速かつ完全に消失する。母化合物及びその代謝物の生体内蓄積を示す所見はない。投与量の平均75%が尿中に、残りは糞便中に排出された。糞便中の残留物はほとんど胆汁中排泄に由来した。血漿中放射能は約2.5時間以内に最高濃度に達した。放射能は、血管間隙から末梢組織及び器官に急速に分布し、投与48時間後の組織濃度は非常に低かった。イミダクロプリドは、ごく微量しか血液－脳関門を通過しなかった。

ラットにおけるイミダクロプリドの代謝は急速であり、未変化体量は投与量の10～16%であった。尿中主代謝物は、6-クロロニコチン酸及びそのグリシン抱合体、並びにこの2つに対応するイミダゾリジン環含有生体内変換物質であった。2個のモノ水酸化代謝物（5-ヒドロキシ・イミダクロプリド及び4-ヒドロキシ・イミダクロプリド）と不飽和化合物が尿中にも検出された。

経口単回投与すると、イミダクロプリドは、ラット（LD_{50}：380～650 mg/kg体重）及びマウス（LD_{50}：130～170 mg/kg体重）に中等度の毒性を示した。経口投与後のラット及びマウスに行動及び呼吸に関する所見、運動能の障害、瞼裂狭窄化、一過性の振戦及び痙攣がそれぞれ200mg/kg体重以上及び71mg/kg体重以上の用量で見られた。これらの一般状態の変化は6日以内に回復した。イミダクロプリドを腹腔内投与すると、ラットでは中等度から軽度の急性毒性を示し、経口投与後の症状と類似していた。急性経皮投与後ではごく軽度の毒性しか見られなかった。ラットでは、技術的に調製される最高濃度（空気中0.069mg/l）のダストを4時間吸入投与しても症状及び死亡がなく忍容性が良好であったため、エアゾールの急性暴露に関するLC_{50}は正確に測定できなかった。イミダクロプリドは、ウサギの皮膚及び眼に刺激性を示さず、マキシマイゼーション試験においてもモルモットの皮膚に感作性を示さなかった。

体重増加量の減少は、最も感受性の高い毒性学的エンドポイントであり、マウスでは86mg/kg 体重/日以上、ラットでは 30mg/kg 体重/日以上、ウサギでは 24mg/kg 体重/日以上、イヌでは 22mg/kg 体重/日以上で見られた。さらに、体重増加量の減少は、6.6mg/kg 体重/日以上の用量におけるラット母動物の新生児の授乳中の主な作用であった。若干の試験において、低体重は、摂餌量の増加を同時に伴っていた。

肝臓は、マウス、ラット及びイヌにそれぞれ 410mg/kg 体重/日以上、17mg/kg 体重/日以上及び 31mg/kg 体重/日以上の用量を、イミダクロプリドの反復投与後の主要標的臓器・器官であった。観察された変化の範囲は、肝ミクロソーム酵素誘導から肝機能の障害を介して臓器の病理組織学的見かけの障害であった。肝臓に対する作用の初期症状は、チトクロム P450 酵素活性亢進であり、軽度の肝細胞性肥大及び壊死、細胞核の腫大、円形細胞浸潤及び肝臓重量増加が伴わった。血中コレステロール、トリグリセリド、タンパク質及びアルブミン濃度の変動並びに血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及びガラクトデヒドロゲナーゼの活性上昇が認められた。

イヌにおける短期試験では 49mg/kg 体重/日の平均摂取量を投与すると甲状腺の軽度の濾胞性萎縮及び血漿中トリヨードチロニンの軽度の抑制が最高混餌用量で見られた。しかし、72mg/kg 体重/日の平均摂取量を示す混餌用量を投与したイヌを用いた 1 年間試験では、これらの毒性は検出されなかった。17mg/kg 体重/日に相当する混餌用量を投与したラットを用いた長期試験では、無機化の発生頻度の増加が甲状腺濾胞のコロイドで見られたが、甲状腺ホルモンの血漿中濃度は変化しないままであった。本試験の NOAEL は 5.7mg/kg 体重/日であった。

混餌投与長期試験のマウス及びラットでは、イミダクロプリドには発がん性所見は見られなかった。

イミダクロプリドは、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験の十分な範囲で陰性結果を示した。姉妹染色分体交換の弱い誘導が、in vivo でなく in vitro のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた 1 試験で見られた。

本会議は、イミダクロプリドは遺伝毒性及びヒトに発がん性のリスクを有する可能性はないと結論した。

ラットを用いた2世代試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験においてイミダクロプリドの生殖毒性について検討した。生殖行動及び結果には影響はなかった。30mg/kg 体重/日の母動物毒性用量では、波状肋骨の発生頻度が増加した。24mg/kg 体重/日の母動物毒性用量では、ウサギ胎児に体重増加量の減少及び骨化遅延が見られた。本会議は、イミダクロプリドには催奇性の可能性がないと結論した。

ラットの経口投与による急性毒性及びネズミチフス菌を用いた点変異を誘発能について数種の代謝物を試験した。これらの代謝物は母化合物より急性毒性は低く、遺伝毒性を示す所見は見られなかった。ラットにニトロソ代謝物を飲水投与した12週間試験では、リンパ球数の増加及び多形核の細胞数の減少が見られたことから、NOAELは100ppm（13mg/kg体重/日に相当）であった。

ラットを用いた急性神経毒性試験では、一般状態の変化並びに自発運動量及び「機能観察総合検査」における影響が、投与1日後に150mg/kg体重以上の用量で見られた。7日以内に完全に回復した。NOAELは42mg/kg体重であった。ラットを用いた13週間神経毒性試験では、960ppm（63mg/kg体重/日に相当）以上の用量で体重増加量及び摂餌量が減少したことからNOAELは140ppm（9.3mg/kg体重/日に相当）であった。行動に対する影響は雄動物では3000ppm（200mg/kg 体重/日に相当）において「機能観察総合検査」にのみ観察された。

イミダクロプリドを曝露した従業員の定期検査の結果からは、健康に対する悪影響は見られなかった。イミダクロプリドの影響に関する疫学的調査及び中毒症状又は一般状態の変化に関する情報は入手できなかった。イミダクロプリド製剤の約10mg/kg体重を摂取した4歳の小児では、中毒症状及び健康に対する悪影響は見られなかった。

毒性学的評価

既存のデータベースは胎児、乳児及び小児に対するイミダクロプリドの生じうる危険性を特徴づけるのに十分であると結論づけた。

本会議は、ラットを用いた長期毒性試験及び発がん性試験における甲状腺に対する影響に関する 100ppm（5.7mg/kg 体重/日に相当）の NOAEL 及び安全係数 100 に基づき ADI を 0～0.06mg/kg 体重と設定した。この ADI は、多世代生殖毒性試験の親動物における肝臓に対する影響に関する NOAEL にサポートされる。

本会議は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 42mg/kg 体重の NOAEL 及び安全係数 100 に基づき、0.4mg/kg 体重の急性参照用量を設定した。

リスク評価に関するレベル

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	2 年間毒性試験及び発がん性試験 [a]	毒性	330ppm 、 66mg/kg 体重/日に相当	1000ppm、210mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	1000ppm、210mg/kg 体重/日に相当 [b]	—
ラット	2 年間毒性試験及び発がん性試験 [a]	毒性	100ppm 、 5.7mg/kg 体重/日に相当	300ppm 、 17mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	300ppm、100mg/kg 体重/日に相当 [b]	—
	2 世代生殖毒性試験	親動物毒性	100ppm 、 6.6mg/kg 体重/日に相当	250ppm 、 17mg/kg 体重/日に相当
		新生児毒性	250ppm 、 17mg/kg 体重/日に相当	700ppm 、 47mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性 [c]	母動物毒性	10mg/kg 体重/日	30mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	30mg/kg 体重/日	100mg/kg 体重/日
		急性神経毒性 [b,c]	42mg/kg 体重/日	150mg/kg 体重/日

ウサギ	発生毒性試験 [c]	母動物毒性	8mg/kg 体重/日	24mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	24mg/kg 体重/日	72mg/kg 体重/日
イヌ	13 及び 52 週間毒性試験 [a,d]		500ppm 、 15mg/kg 体重/日に相当（52 週間試験）	600ppm 、 22mg/kg 体重/日に相当（13 週間試験）

a　混餌投与

b　試験高用量

c　強制経口投与

d　2 試験以上を合わせた

ヒトにおける一日摂取許容量の推定値

0～0.06 mg/kg 体重

急性毒性参照用量の推定値

0.4 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

86　エチオン
JMPR
(P-JM-86-808) 808_ Ethion (Pesticide residues in food 1990 evaluations Toxicology) (1990)

コメント

イヌを用いた 90 日間毒性試験の結果から、エチオンの 2.5ppm 以上の摂餌用量では血漿コリンエステラーゼ活性が阻害され、25ppm 以上の用量で脳中コリンエステラーゼ活性が阻害されることが示された。300ppm の高用量では、赤血球コリンエステラーゼの阻害、一般状態の変化（唾液分泌、縮瞳及び振戦）、摂餌量の減少及び体重増加量の減少が見られた。脳中コリンエステラーゼ活性の抑制が見られたことから、NOAEL は、2.5ppm（雄動物では 0.06mg/kg 体重/日に相当、雌動物では 0.07mg/kg 体重/日に相当する）であった。エチオンの 2.5ppm では血漿コリンエステラーゼ活性の減少は毒性とは考えられなかった。LD_{50} に相当する用量を投与すると、エチオンはニワトリでは遅延性神経毒性症状を生じなかった。

ADI の設定時に、本委員会はすでに審査されているエチオンに関する 3 試験について考察した。これらの試験は、1986 年に JMPR ですでに評価されたラットの催奇性試験検査、1972 年に JMPR ですでに検討されたヒトの毒性試験及び上記のイヌを用いた 90 日間混餌投与毒性試験であった。ラットの催奇性試験では、NOAEL は 0.2mg/kg 体重/日であった。胎児体重の減少と投与に関連した骨化遅延が見られたことから、次の高用量（0.6mg/kg 体重/日）では胚・胎児毒性を示すことがわかった。ヒトの試験では、NOAEL は 0.15mg/kg 体重/日であった。この用量における毒性は、血漿コリンエステラーゼ活性の減少のみであった。

ヒト（0.15mg/kg 体重/日）及びイヌ（0.01mg/kg 体重/日）においてエチオンが血漿コリンエステラーゼを阻害したことから設定された NOEL を比較すると、この反応はイヌにおける特に低い用量で生じ、そのため、イヌは比較するのに不適当な動物種であることが示された。従って、ADI は安全係数 100 を適用したラットの催奇性試験に基づき、0～

0.002mg/kg 体重を ADI とした。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

ラット：　0.2mg/kg 体重/日（胚・胎児毒性）

イヌ：　2.5ppm 混餌用量、0.06mg/kg 体重/日（雄動物）及び 0.07mg/kg 体重/日（雌動物）に相当

ヒト：　0.15mg/kg 体重/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.002mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

更なるヒトにおける観察

89　エテホン
JMPR
(P-JM-89-861) Pesticide residues in food 2002 - ETHEPHON (addendum) (2002)

コメント

ラットにエテホンを経口投与すると、投与後 120 時間に主として尿（50%）、呼気（19%）及び糞便（6%）に投与した放射能の約 90%が回収された。ほとんどの用量が投与 24 時間以内に回収された。

イヌにエテホンを経口投与すると、放射能は尿（40%）、呼気（30%）及び糞便（5%）に検出された。体内の総残留量は、1%であった。最高血漿中濃度及び赤血球濃度は投与 2 時間後に見られた。22 時間後には痕跡量のみが検出された。

ラットを経口投与すると、エテホンはモノナトリウム塩、二ナトリウム塩及び若干の未同定の代謝物として尿及び糞便中に排出され、エチレンに代謝され、呼気中に排出された。イヌでは、エテホンは一部にエチレン体に代謝され、呼気中に排出され、更に尿では未変化体が排出された。

エテホンを経口投与したイヌでは、血漿コリンエステラーゼ活性は投与 2 時間後に阻害されたが、数時間以内に回復し始めた。赤血球コリンエステラーゼ濃度はゆっくりと反応し、72 時間では回復する傾向が見られた。

エテホンは、マウス、ラット及びウサギでは低い経口急性毒性を有す。WHO は、通常の使用ではエテホンには急性の危険性を示す可能性はないと分類した。エテホンはウサギの皮膚に対して腐食性を有する。

マウスに 0、30、100、300、1000 及び 3000ppm の用量で 4 週間混餌投与した試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性が阻害されたことから、NOAEL は 300ppm（51mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットに0、625、1250、2500、5000及び10000ppmの用量で4週間混餌投与した試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性が阻害されたことから、NOAELは625ppm（52mg/kg体重/日に相当）であった。

イヌに0、100、300、1000及び2000ppmの用量で1年間混餌投与した試験では、軟便及び脾臓重量の変動が見られたことから、NOAELは1000ppm（27mg/kg体重/日に相当）であった。しかし、コリンエステラーゼ活性は測定しなかった。

イヌに0、30、300及び1500ppmの用量で2年間混餌投与した試験では、胃と小腸で赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害と平滑筋肥大が見られたことから、NOAELは30ppm（0.86mg/kg体重/日に相当）であった。

マウスに0、30、100、300、1000及び10000ppmの用量で78週間混餌投与した2試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性が阻害されたことから、NOAELは100ppm（14mg/kg体重/日に相当）であった。発がん性所見はなかった。

ラットに0、30、300、3000、10000及び30000ppmの用量で104週間混餌投与した2試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性が阻害されたことから、NOAELは30ppm（1.2mg/kg体重/日に相当）であった。発がん性所見はなかった。

脳中コリンエステラーゼはすべての試験で低下しなかった。

ラットに0、300、3000及び30000ppmの用量で混餌投与した2世代生殖試験では、摂餌量、体重及び体重増加量の減少が見られたことから、母動物及び新生児毒性に対するNOAELは300ppm（22mg/kg体重/日に相当）であった。生殖毒性は見られなかった。

遅延性毒性を検討するニワトリを用いた2試験では、遅延性毒性所見は見られなかった。

ラットに 0、125、200、250、500、600 及び 1800mg/kg 体重/日の用量で経口投与した催奇性 2 試験では、母動物毒性が見られたことから、NOAEL は 600mg/kg 体重/日であった。催奇形性は見られなかった。

ウサギに 0、50、63、100、125 及び 250mg/kg 体重/日の用量で経口投与した催奇性 2 試験では、母動物毒性及び胚・胎児毒性が見られたことから、NOAEL は 50mg/kg 体重/日であった。催奇形性は見られなかった。

In vitro 及び in vivo 遺伝毒性データを検討後、本会議は遺伝毒性所見はないと結論した。

男女各 16 例のヒト志願者にエテホンを 0 及び 120mg/日（3 用量に分割）（男女、それぞれ、約 1.5 及び 2.2mg/kg 体重/日）の用量で 28 日間反復経口投与すると、ヒト血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の有意な阻害作用は見られなかった。尿意逼迫に対する自覚的な訴え、下痢の突然発症、食欲に対する影響及び消化不良が記録された。臨床症状が見られたことから、NOAEL を確定できなかった。

男女各 30 例のヒト志願者にエテホンを 0 及び 0.5mg/kg 体重/日（3 用量に分割）の用量で 16 日間反復経口投与すると、血漿コリンエステラーゼ活性は阻害されたが、29 日間の回復期間以内に回復した。赤血球コリンエステラーゼの阻害がなかったことから、男性及び女性における NOAEL は 0.5mg/kg 体重/日であった。

男女各 20 例のヒト志願者にエテホンを 0、0.17 及び 0.33mg/kg 体重 /日（3 用量に分割）の用量で 22 日間反復経口投与すると、血漿コリンエステラーゼ活性は阻害され、14 日間の回復期間以内に回復しなかった。赤血球コリンエステラーゼの阻害がなかったことから、男性及び女性における NOAEL は 0.33mg/kg 体重/日であった。

0.5mg/kg 体重/日のヒト 16 日間試験の NOAEL に基づき、10 倍の安全係数を用いて ADI を 0～0.05mg/kg 体重に設定した。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：　100ppm、14mg/kg 体重/日に相当（78 週間試験）

ラット：　30ppm、1.2mg/kg 体重/日に相当（104 週間試験）

イヌ：　30ppm、0.86mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）

ヒト：　0.5mg/kg 体重/日（16 日間試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.05mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

本会議は、エテホンが二塩基性のホスホン酸であるため、セリン残基では加水分解酵素をリン酸化できない点に注目した。しかし、in vivo データから、脳中コリンエステラーゼではなく、血漿及び赤血球コリンエステラーゼが阻害することがわかった。純粋のない本化合物を用いたデータ及び in vitro 試験は得られなかった。本会議は、コリンエステラーゼに対するこれらの作用を説明する必要があると考え、1995 年に本化合物を再評価することを勧告した。

ヒトにおける更なる観察

091　エトキシキン
JMPR
(P-JM-091-951) Ethoxyquin (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicology)

コメント

公表された試験から、エトキシキンはラットとマウスの胃腸管から速やかに吸収され、1時間以内に最高血漿中濃度を示すことが明らかになった。肝臓、腎臓及び脂肪組織は、最高組織濃度を示す。主として尿を介して急速に排泄され、25mg/kg 体重以下の用量では 85%以上の投与量が 24 時間以内に排泄されている。250mg/kg 体重では、胃内容排出の遅延したことから吸収及び排泄は遅く、投与量の 50%のみが 24 時間以内に排泄される。25mg/kg 体重/日を反復経口投与すると、単回投与と同様の排泄プロファイルを示したが、250mg/kg 体重/日を反復投与すると、低用量と同様のプロファイルを示すことが報告され、代謝、輸送及び／又は正常の胃内容物排出へ回復を誘発することが示唆された。胆汁排泄及び腸肝再循環はエトキシキンのトキシコキネティクスで重要な役割を演じ、25mg/kg 体重の静脈内投与量の 40%以上が胆管挿管ラットにおいて胆汁中で検出される。エトキシキンの代謝には、O-脱エチル化又は水酸化が含まれ、その後硫酸塩又はグルクロニドとして結合する。胆汁中の代謝物の生成に関する推定反応経路には、エポキシ化及び反応性、親電子的中間体の生成が含まれる。植物中の代謝物に関する情報は得られなかった。

経口投与 (LD_{50} =1700mg/kg 体重)、経皮投与及び吸入投与すると、エトキシキンは低急性毒性を示す。エトキシキンは、モルモットに局所投与すると、眼及び皮膚に軽度の刺激性が認められ、非常に弱い感作性を有すると考えられた。職場でのエトキシキンに対する曝露はアレルギー性接触皮膚炎に関係し、本被験物質はヒトに対して感作性物質と判断すべきである。

WHO は、エトキシキンを急性毒性があると分類しなかった。

エトキシキンを 50～1000mg/kg 体重/日の用量でラットに 28 日間反復投与すると、主要標

的臓器は腎臓であった。250mg/kg 体重/日に相当する混餌用量を用いた機械的試験では、一回目の曝露で年齢に依存して顕著な毒性が見られ、曝露 24 週後には毒性は進行し、雌より雄の方が強く、可逆性を示さなかった。エトキシキンを 200mg/kg 体重/日以上の用量で 28 又は 90 日間曝露したラットで見られたその他の毒性は被毛の汚れ、褐色尿、血液学的パラメータの変動、肝臓重量の増加、肝機能の変動に関連した臨床化学的パラメータの変動であった。ラットの短期試験における全般的 NOAEL は、20mg/kg 体重/日であった。

イヌにエトキシキンを 0、2、4、20 及び 40mg/kg 体重/日でカプセルを 90 日間投与すると、肝臓は主要標的臓器であった。4mg/kg 体重/日では、肝細胞性壊死、空胞形成及び色素沈着とともに、肝臓機能の変動の指標となる血液学的及び臨床化学的パラメータに変動が見られた。色素はヘモジデリンであることが示唆されたが、特異的検討からそれはプロトポルフィリン IX であることが分かった。イヌの短期試験における全般的 NOAEL は 2mg/kg 体重/日であった。これ結果は、過去に実施したイヌの 1 年間試験において 10mg/kg 体重/日で腎臓及び肝臓に対する影響が見られたことから NOEAL は 3mg/kg 体重/日と設定された結果と一致した。

最新の長期毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。1969 年の会議で要約されたイヌにエトキシキンを 0 及び 300ppm の用量で 5 年間混餌投与、あるいは 0、3、10、50 及び 100mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した試験では、毒性は、10mg/kg 体重/日以上の用量で肝臓及び腎臓に観察された。NOAEL は、300ppm （7.5mg/kg 体重/日に相当）であった。1959 年の公表論文では、ラットに 0、62、125、250、500、1000、2000 及び 4000ppm の用量で混餌投与した 2 年間試験では、発がん性は示唆されず、全般的 NOAEL は 125ppm （6mg/kg 体重/日に相当）であった。すなわち、高用量では腎臓、肝臓及び甲状腺の病変が見られた。腫瘍の誘発及び促進に関する機械的試験では、エトキシキンは、Ⅰ相及びⅡ相の異物代謝を誘発することが示された。 N-ニトロソアミンの投与後に 8000ppm における飼料中の移行により肝臓の前腫瘍性病変の形成を低下したが、腎臓及び膀胱の前腫瘍性及び腫瘍性所見の発生頻度を増加させた。エトキシキンの 4 種の皮下投与の致死量に近い用量を投与したマウスでは、1 年後に腫瘍発生頻度の有意重要な増加は見られなかった。

公表された細菌を用いた変異原性試験報告書から、エトキシキンは原核細胞系では突然変

異誘発性はないことが示されたが、試験計画書及び結果に限定された詳細に限って提供されている。その他の遺伝毒性の評価項目に関するデータは得られなかった。

最新の生殖毒性試験は、げっ歯動物では実施されなかった。1969 年の会議が要約したラットに 0、125、250、375、500、1000 及び 1125ppm を混餌投与した 3 つの試験（すべて標準的試験計画書でない）では、僅かに矛盾した結果が得られた。最も大規模にわたるこれらの 2 試験では、飼料中 1125ppm（56mg/kg 体重/日に相当）以下の用量では生殖に及ぼす影響は明らかになく、別の試験では 1125ppm では死産児の発生頻度の上昇及び 375ppm での同腹仔数の増加が見られ、NOAEL は 125ppm（6mg/kg 体重/日に相当）と推定した。

イヌに 0、100 及び 225ppm の用量で混餌投与した最新の 2 世代生殖毒性試験では、エトキシキンは試験高用量である 225ppm（5.6mg/kg 体重/日に相当）で、生殖パラメータに影響を及ぼさないことを示した。特に雌のイヌでは、観察された一般状態は、脱水、過剰な流涎及び肝臓毒性を示す所見であった。この影響は、両用量で見られ、イヌの短期試験の結果と一致した。雌のイヌの所見は、妊娠期間中及び授乳期間中に、摂取量の増加に関連すると考えられる。試験低用量である 100ppm（2.5mg/kg 体重/日に相当）は、最小影響量であると考えられた。

0、50、150 又は 350mg/kg 体重/日を投与したラットの発生毒性試験では、エトキシキンは 350mg/kg 体重/日以下では胎児毒性及び催奇形性がないことが示唆された。母動物に対する毒性、被毛の汚れ及び体重増加量の減少が 150 及び 350mg/kg 体重/日で見られた。発生毒性試験は、その他の動物種で実施しなかった。

イヌの多世代試験において 2.5mg/kg 体重/日が最小の影響量であったことから、ADI は 0～0.005 mg/kg 体重/日と設定し、本試験では NOAEL はなく、データベースが不完全であったため安全係数は 500 と計算した。多世代生殖毒性試験は、イヌの 90 日間強制経口試験より長期間及び最近に実施されていて、NOEAL は 2mg/kg 体重/日であった。

エトキシキンが低急性毒性であるため、急性 RfD は設定されなかった。本会議は、残留物の急性吸入が消費者にリスクを示す可能性はないと結論した。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

ラット：　125ppm（6mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験と発がん性試験）

500ppm（25mg/ kg 体重/日に相当）（2 世代生殖毒性試験）

50mg/kg 体重/日（発生毒性試験での母動物毒性）

350mg/kg 体重/日（発生毒性）

イヌ：　2mg/kg 体重/日（90 日間一般毒性試験）

3mg/kg 体重/日（1 年間毒性試験）

300ppm（7.5mg/ kg 体重/日に相当）（5 年間毒性試験）

2.5mg /kg 体重/日（2 世代生殖毒性における一般毒性に対する最小影響量）

5mg/kg 体重/日（生殖行動、試験高用量）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.005 mg/kg 体重

急性参照投与量の評価

設定しない（不要）

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

1. 哺乳類系の遺伝毒性試験
2. 最新のガイドラインに適合したラットの長期毒性試験及び発がん性試験
3. ヒトでの観察

94　エトフェンプロックス
JMPR
(P-JM-94-863) **863_ Etofenprox (Pesticide residues in food 1993 evaluations Part II Toxicology) (1993)**

コメント

ラットに経口投与すると、糞便中の総排泄量は 85～90%、尿中では 7～9%であった。10%～30%の胆汁の排泄が見られた。未変化体エトフェンプロックスは胆汁中には検出されなかった。投与 5 日後の総体内貯留は 3～4%であった。48～93%が消化管に吸収された。この吸収は用量依存的な傾向が見られた。組織中濃度は、脂肪中で最高であり、残りは未変化体として存在した。エトフェンプロックスは、乳中に未変化体として排泄された。主要生体内変換経路は、エチルフェニル基の *O*-ジエチル化及びフェノキシ・ベンジル基の水酸化に引き続きグルクロニド抱合又は硫酸抱合である。α-CH_2 基の酸化に引き続いた加水分解は付加的な経路を意味する。イヌに関する入手された結果から、ラットより胃腸管吸収速度は低値であることが示唆された。主要生体内変換経路は、ラットと同じであった。

エトフェンプロックスは、マウス、ラット及びイヌでは低急性経口毒性を示す。WHO は、エトフェンプロックスは通常の使用では急性の危険性を示す可能性はないと分類した。

マウスに 0、50、500、3000 及び 15000ppm の用量で混餌投与した 13 週間試験では、NOAEL は 500ppm （60mg/kg 体重/日に相当）であった。観察された主な作用は、死亡、成長遅延、肝臓重量の増加（肝細胞の肥大を伴う）、腎臓重量の増加（尿細管好塩基球増加及び拡張を伴う）及び赤血球系パラメータの減少であった。

ラットに 0、50、300、1800 及び 10800ppm の用量で混餌投与した 13 週間試験では、成長と肝臓に対する影響が見られたことから、NOAEL は 300ppm (20mg/kg 体重/日に相当) であった。加えて、この器官の小濾胞の発生率の上昇に伴う甲状腺の重量の増加が見られた。

イヌに 0、100、1000 及び 10000ppm の用量で混餌投与した 52 週間試験では、赤血球系パラメータの減少、血清アルカリ性ホスファターゼの上昇及び肝臓重量の増加（肝細胞の肥大を伴う）が見られたため、NOAEL は 1000ppm（32mg/kg 体重/日に相当）であった。

マウスに 0、30、100、700 及び 4900ppm の用量で混餌投与した 2 年間毒性/発がん性試験では、100ppm 以上の用量で腎臓に管状病変の発生率が増加したため、NOAEL は 30ppm（3.1mg/kg 体重/日に相当）であった。発がん性所見は見られなかった。

ラットに 0、30、100、700 及び 4900ppm の用量で混餌投与した 2 年間毒性/発がん性試験では、700ppm.以上の用量で甲状腺重量及び腎臓重量の増加、並びに肝臓の病理組織学的変化が見られたため、NOAEL は 100ppm（3.7mg/kg 体重/日に相当）であった。甲状腺の嚢腫状濾胞の発生率の増加が 4900ppm のみに見られた。4900ppm 群の動物に甲状腺の濾胞上皮腺腫の増加が見られ、これは雌動物のみに統計学的に有意な増加であった。肝臓に影響があると考えられる甲状腺の活性化（甲状腺ホルモンの機能低下にもたらす可能性がある）を伴うエトフェンプロックスに遺伝毒性がないこと（下記参照）は、甲状腺腫瘍の誘発する遺伝毒性機序がない強力な所見である。

ラットに 0、100、700 及び 4900ppm の用量を混餌投与した 2 世代試験では、NOAEL は 100ppm（5mg/kg 体重/日に相当）であった。本試験では、生殖に対する影響は見られなかった。幼若動物と同様に親動物に認められる主な作用は、成長不全、並びに肝臓及び腎臓の重量及び病理組織学的所見に対する影響であった。新生児に対する影響は、乳汁を介する未変化体エトフェンプロックスの暴露量と一致していた。

胚・胎児毒性及び催奇形をラット及びウサギを用いて試験した（3 試験、セグメント I、II 及び III）。ラットを用いた 3 試験では、エトフェンプロックスを 0、12.5、250 及び 5000mg/kg 体重/日の用量で胃管を用いて強制投与した。各試験において、5000mg/kg 体重/日に被験物質投与に関連した母動物毒性（一般状態、成長遅延）が見られた。妊娠前か妊娠中に投与したラットにおける 2 試験では、新生児/胎児に対する影響は見られなかった。ラットに授乳期間中に投与した試験（セグメント III）では、毒性は新生児に発現した、乳汁を介するエトフェンプロックスの暴露の結果である可能性を強く示唆した。ラットを用いた試験の

いずれにおいても、不可逆性の構造的形成異常は見られなかった。これらの試験の母動物又は親動物の毒性に関する NOAEL は、250mg/kg 体重/日であった。胎児毒性に対する NOAEL はセグメント I 及び II 試験では 5000mg/kg 体重/日であった。セグメント III 試験での新生児に対する影響に関する NOAEL は 250mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた試験では、50 及び 250mg/kg 体重/日に成長不全が見られたので、母動物毒性に対する NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。後期流産の発生率及び早期胚死亡率は、250mg/kg 体重/日のみで増加した。胚/胎児毒性に対する NOAEL は 50mg/kg 体重/日であった。不可逆性構造的形成異常は、本試験では見られなかった。

得られた in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験の結果から、エトフェンプロックスには遺伝毒性所見は見られなかった。

長期試験では、現在入手できる動物試験で最も感受性が高い動物種はげっ歯動物であると考えられ、NOAEL はマウス及びラットではそれぞれ 3.1 及び 3.7mg/kg 体重/日である。ADI は、マウスの長期試験に基づき、100 倍の安全係数を用いた。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：	30ppm、3.1mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）
ラット：	100ppm、3.7mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）
ウサギ：	10mg/kg 体重/日（催奇性試験における母動物毒性）
イヌ：	1000ppm、32mg/kg 体重/日に相当（52 週間試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.03mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

T3、T4、TSH 及びその他の関連したパラメータの評価を含むラットにおける甲状腺に対する影響に関する用量反応の説明

暴露量に関する十分な情報を有するヒトにおける観察

96　エトプロホス
JMPR
(P-JM-96-961) Pesticide Residues in food 1999 - Toxicological evaluations, ETHOPROPHOS (1999)

コメント

ラットに経口投与すると、^{14}C-エトプロホスは急速かつほとんど完全に吸収、代謝、排泄された。主要排泄経路は尿中（51～56%）であったが、有意な量が呼気中（約 15%）及び糞便中（10～14%）に排泄された。168 時間には組織中にほとんど放射能は堅守されず（用量の 2.5%未満）、最高濃度は排泄器官（肝臓、腎臓及び肺）で検出された。生体内蓄積が反復投与後生じるという所見はなかった。標識体の動態及び生体内変換は、投与経路（経口か静脈内）、量、投与回数及び性別とは無関係であると考えられた。エトプロホスは S-プロピル基の一方又は両方の脱アルキルによって代謝され、引き続き抱合された。エトプロホスの経皮吸収は in vivo で試験されなかったが、標識化エトプロホスは in vitro で皮膚に浸透し、マウスの皮膚を介して最高の浸透性が見られ、ラット及びウサギ皮膚を介すると若干の浸透が（等量）、ヒト皮膚を介して最も低い浸透性を示した。全試験動物種において、浸透率は無希釈のエトプロホスより水に 1:19 に希釈したエトプロホス（乳化濃縮物）の方が高かった。

ラット、マウス及びウサギにエトプロホスを単回経口すると毒性を示し（LD_{50} 値：31～62mg/kg 体重）、単回吸入（LC_{50}：0.25mg/L）すると、ラットに高い毒性を示した。マウス及びウサギはラットより経皮暴露に高い感受性を示し、雌ラットは雄ラットより高い感受性を示した。ウサギの LD_{50} 値は 8.5mg/kg 体重、マウスの LD_{50} 値は 18mg/kg 体重、雌ラットの LD_{50} 値は 420mg/kg 体重と雄ラットの LD_{50} 値は 1300mg/kg 体重であった。いずれの投与経路でも暴露すると、観察される毒性症状は、コリンエステラーゼ阻害の特徴を有した。WHO（1999）は、エトプロホスを「極めて危険である」と分類した。

エトプロホスはウサギの眼に刺激性を有するとともに、眼に投与後強い毒性を示し、1 時間以内に試験動物は死亡する。皮膚刺激性試験では、未希釈の化合物の投与 8 時間後に

全投与動物が死亡した。ウサギを用いた3週間試験では、本品は全投与群（0.03、0.1及び1mg/kg 体重/日）動物で軽度の皮膚刺激性を生じたが、ラットを用いた 3 週間試験では10mg/kg 体重/日までの用量では皮膚刺激性を示さなかった。

イヌ（13、20及び52週間）並びにマウス及びラット（2年間）にエトプロホスを経口投与した試験では、コリンエステラーゼの阻害が最も感受性の高いパラメータであった。イヌにおける脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に関するNOAELは1mg/kg体重/日（試験高用量）であった。マウスでは、30ppmにおいて脳中アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害され、NOAEL は 2ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）であった。ラットでは、全般的 LOAEL は 30ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当）であり、10及び 1ppm（0.5及び 0.04mg/kg 体重/日に相当）では影響が見られなかった。ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験では、30ppmにおいて両親世代の雌雄動物に脳アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が見られ、NOAEL は 1ppm（0.04mg/kg 体重/日に相当）であった。ラットを用いた 13 週間神経毒性試験では、試験した全用量の雌動物において脳中アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害された。低用量は 4ppm（0.26mg/kg 体重/日に相当）であった。コリンエステラーゼ阻害を特徴とする一般状態の変化はラットを用いた2年間試験のみに観察された。本試験では、高用量は一般状態の変化が見られたため、600 から 400ppm まで減量した。

ウサギ及びラットにエトプロホスを3週間経皮投与すると、脳中アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害された。ウサギにおける NOAEL は 0.1mg/kg 体重/日（LOAEL、1mg/kg 体重/日）であり、ラットにおける NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日（LOAEL、1mg/kg 体重/日）であった。

マウスを用いた長期混餌投与試験では、エトプロホスは発がん性を示さなかった。4試験高用量は 30ppm（4.9mg/kg 体重/日に相当）であった。3件のラットを用いた長期試験/発がん性試験では、エトプロホスは甲状腺と副腎の腫瘍（クロム親和細胞腫）におけるC細胞腫瘍の進行を亢進する可能性があるといういくつかの所見が得られたが、この作用はヒトのリスクにほとんど関連がないと考えられた。試験高用量は 400ppm（26mg/kg 体重/日に相当）であった。本会議は、エトプロホスはヒトに対して発がん性のリスクを有しないと結論した。

エトプロホスは、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性に関する十分な試験セットで試験した。染色体異常試験及び姉妹染色分体交換 in vitro 試験の代謝的活性化後の陽性結果は、本化合物には内因的遺伝毒性作用があることが示唆される。ラットの 2 試験では、染色体異常は誘発されず、もう一つのラットの試験でも優性致死の突然変異は誘発されなかった軽度の陽性又は擬陽性の結果が追加の優性致死試験で得られた。本会議は、エトプロホスは in vivo で遺伝毒性をする可能性はないと結論した。

ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験では、生殖パラメータに対する影響は見られなかった。一般状態の変化は、最高用量（300ppm）の F_0 親動物のみに見られた。F_0 雄動物における体重増加量の低下及び両親世代における雌雄動物の脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が見られたことから、NOAEL は 1ppm (0.04mg/kg 体重/日に相当) であった。両世代の新生児の体重及び体重増加量に対する影響効果並びに 150ppm の F_2 同腹仔の死亡が見られたことから、発生毒性に対する NOAEL は 30ppm （1.3mg/kg 体重/日に相当）であった。

発生毒性試験では、1 件のラット及び別のウサギの試験における母動物毒性は成長の抑制を特徴とする（ラットの NOAEL：2mg/kg 体重/日、ウサギの NOAEL：0.12mg/kg 体重/日）が、別のウサギにおける試験では母動物毒性は見られなかった(NOAEL、2.5mg/kg 体重/日、試験高用量）。ウサギの一番目の試験では、影響は非常に軽度（統計学的に有意でない)であったので、ウサギの母動物に関する全般的NOAEL は2.5mg/kg体重/日であった。両動物種の胎児に対する影響は見られなかった。これらの試験では、コリンエステラーゼ活性は測定されなかった。

神経毒性とコリンエステラーゼ阻害の関係は、ラットを用いて 2 試験で検討した。ラットに 0、20 及び 40mg/kg 体重（雌）並びに 0、30 及び 60mg/kg 体重（雄）の用量で単回強制経口投与すると、血漿、赤血球及び脳中コリンエステラーゼ活性は阻害され、投与 2 時間後に最大の作用が見られた。コリンエステラーゼの阻害は試験低用量で組織中に検出されたが、コリンエステラーゼの阻害に特徴づけられる一般状態の変化は高用量（雄：60mg/kg 体重、雌：40mg/kg 体重）のみに見られた。エトプロホスを雄ラットに 5、50 及

び 75mg/kg 体重の用量で、雌ラットに 5、25 及び 50mg/kg 体重の用量で単回投与した二番目の試験では、自発運動にに対する影響は 50mg/kg 体重以上の用量で雌雄動物において見られ、機能的及び行動に対する影響は 25mg/kg 体重以上で見られた。これらの神経毒性症状は、投与当日のみに見られた。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の有意な阻害（投与 1 日後に測定）は、5mg/kg 体重以上の雌動物及び 50mg/kg 体重以上の雄動物に見られた。雌動物における阻害には用量相関性はなく、5mg/kg 体重では標準偏差は大きかった。本会議は、本試験の NOAEL は 5mg/kg 体重であると結論した。

ラットを用いた 13 週間試験では、神経毒性は、高用量（400ppm）のみに自発運動、機能的及び行動に関する異常の試験で見られた。神経毒性作用に対する NOAEL は 40ppm（2.6mg/kg 体重/日に相当）であった。脳中アセチルコリンエステラーゼ活性は、全試験の用量の雌動物で阻害された。最低用量は 4ppm（0.26mg/kg 体重/日に相当）であった。

ニワトリを用いた遅延性毒性試験を解毒処置にもかかわらず高死亡率を生じたエトプロホスの用量を用いて実施した。投与したニワトリの数匹に軽度の所見が報告された。ニワトリの神経障害を標的とするエステラーゼ活性に対する本化合物の影響に関するデータは、エトプロホスの神経病理学的の評価を十分にするために有用である。

エトプロホスに対する職業的曝露に関する試験では、ヒト血漿又は赤血球コリンエステラーゼ活性に対する有意の影響は認められなかった。頭頸部の暴露率は 3.1～78μg/時間（平均値：34μg/時間）であり、手への暴露率は 0.2～18μg/時間（平均値：6.3μg/時間）と計算された。

O-エチル *S*-プロピルホスホロチオネート（ラットにおける代謝物）、並びにトウモロコシ及びジャガイモ中のみで同定された 2 つの代謝物である *O*-エチル *O*-メチル *S*-プロピルホスホロチオネート及び *O*-エチル *S*-メチル *S*-プロピルホスホロチオネートを経口単回投与した雌ラットの毒性及びコリンエステラーゼ活性の阻害能について試験した。2 種類の植物中の代謝物は母化合物とほぼ同等の毒性を示したが、動物中の代謝物は母化合物より毒性は低かった（LD_{50}：1600mg/kg 体重）。

1987年の会議では、1mg/kg体重/日の用量でイヌの52週間試験の肝臓に対する軽度の影響からADIを引き出した。この作用に対するNOAELは0.025mg/kg体重/日であった。イヌ及びその他の動物種を用いたその他の試験では、この軽度の作用は認められず、LOAELとNOAEL間に40倍の差があるので、このNOAELが現在の評価ではADIを導く全般的NOAELとしては使用しなかった。

本会議は、ラットを用いた2年間毒性試験/発がん性試験及びラットを用いた生殖毒性試験における脳中アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に対するNOAELが1ppm（0.04mg/kg体重/日に相当）であり、100倍の安全係数から、ADIを0～0.0004mg/kg体重に設定した。

機能的及び／又は行動に対する影響及び赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害が、次の高用量で見られたラットにおける急性神経毒性試験のNOAELが5mg/kg体重であり、100倍の安全係数から、急性参照用量を0.05mg/kg体重に設定した。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：　2ppm、0.25mg/kg体重/日に相当（2年間毒性試験/発がん性試験）

ラット：　1ppm、0.04mg/kg体重/日に相当（2年間毒性試験/発がん性試験）

1ppm、0.04mg/kg体重/日に相当（生殖毒性試験における親動物毒性）

5mg/kg体重（単回用量、神経毒性強制経口投与試験）

2mg/kg体重（母動物毒性、発生毒性試験；アセチルコリンエステラーゼ活性は測定せず）

18mg/kg体重（胎児毒性、試験高用量、発生毒性試験；アセチルコリンエステラーゼ活性は測定せず）

ウサギ：　2.5mg/kg体重（母動物毒性及び胎児毒性、発生毒性試験；アセチルコリンエステラーゼ活性は測定せず）

イヌ：　0.025mg/kg体重/日（1年間毒性試験）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.0004mg/kg 体重

急性参照用量の推定値

0.05 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

1. ニワトリの神経障害標的エステラーゼ活性に対する影響に関する情報
2. ヒトにおける更なる観察

106　エンドスルファン
JMPR
(P-JM-106-950) 950_ Endosulfan (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological)　(1998)

コメント

エンドスルファンをラットに経口投与すると 90%以上が吸収された。最高血漿中濃度は雄動物では 3～8 時間後に、雌動物では約 18 時間後に到達した。排泄は主として糞便中であり、ごく僅か尿中に 120 時間に 85%以上が排泄された。組織中の最高濃度は腎臓に検出された。エンドスルファンの代謝物はエンドスルファン硫酸塩、ジオール、ヒドロキシ・エーテル、エーテル及びラクトン等であるが、そのほとんどの代謝物はまだ同定されていない極性物質である。エンドスルファンは、ヒト組織中に特に蓄積するとは考えられない。植物中の代謝物に関するデータは、本会議では得られなかった。

工業グレードのエンドスルファンを用いた数種の動物種を用いた一連の急性毒性試験では、経口又は経皮投与後、エンドスルファンは毒性が強いことを示した。LD_{50}値は、それぞれ、10～160mg/kg 体重及び 45～135mg/kg 体重であった。ラットを用いた単回投与試験における LC_{50} 値は、雌では 13mg/m^3、雄では 35mg/m^3 であった。エンドスルファンは、どのような投与経路で投与しても、雄ラットにより雌ラットの方が毒性は強い。急性毒性の一般状態は、立毛、唾液分泌、機能亢進、呼吸困難、下痢、振戦、円背位及び痙攣である。

WHO は、エンドスルファンを中等度に危険であると分類した（WHO、1996）。

腎臓は、毒性学的標的器官である。腎臓に対する作用は、短期暴露後には腎臓重量の増加及び顆粒状色素形成が見られ、長期曝露後には進行性の慢性糸球体腎炎又は中毒性腎症が見られたが、進行性糸球体腎炎の所見は加齢実験ラットに通常見られる病変であり、対照群ラットにも高い発生率で生じる所見を伴っている。

ラットを用いた 90 日間混餌投与毒性試験では、10ppm 以上の用量において、腎臓近位尿細管曲部の分離細胞の細胞質には黄色みがかった色素沈着が見られた。この黄色の色素沈着の存在は 4 週回復期間中にほとんど回復し、腎毒性を示唆する所見とは考えられなかった。30ppm 以上の用量では、主に直部細胞及び時折近位尿細管曲部において、暗色の、粒子性、粒状及び／又は凝集した色素も観察された。より暗い色素は黄色の色素沈着より持続的であり、60ppm 以上の用量では、尿検査において暗色の尿及びわずかに多量のケトン体の出現が、特に雄動物においてわずかに多量の蛋白質が見られ、360ppm 以上の用量で腎障害を示した。類似の所見が多世代試験で見られたがラットにおける 2 年間発がん性試験では見られなかった。色素沈着の変動は、腫大したライソソーム中のエンドスルファン及び／又はその代謝物が存在することに起因すると考えられた。この仮説を検証するために、雄ラットにエンドスルファンを 360 及び 720ppm の用量で 4 週間混餌投与する毒性試験を行った。これらの動物の腎臓の光学顕微鏡検査及び電子顕微鏡検査から試験試料及び／又はその代謝物が蓄積した結果によると、尿細管に明らかにリソソームの数及び細胞の大きさの増加を示した。リソソームの変化は脳及び肝臓に見られず、腎臓の変化は 30 日間の回復期間中にかなり回復した。腎臓の化学分析から、α-エンドスルファンの存在、微量の β-エンドスルファン硫酸及びエンドスルファンラクトンが検出された。腎臓中の主に見られた α-エンドスルファン濃度は、肝臓中の約 50 倍の濃度であった。血中濃度は、通常検出限界以下にあった。30 日間の回復期間後、腎臓中の α-エンドスルファンは、痕跡量にすぎず、β-エンドスルファンは全く検出されなかった。2 年間試験及び発がん性試験のラットから得られた組織の同様の分析から腎臓中では、これらの物質の存在は明らかにならなかったが、75ppm の肝臓では測定可能な α-エンドスルファンが検出された。従って、腎症の病因の段階あるいは独立した毒性よりも、黄色の色素沈着はエンドスルファン及び／又はその代謝物の存在を示す。より長期の試験では、リソソームからの消失は酵素誘導によって加速した。なお、酵素誘導については試験していない。

78 週間試験では、ラットにエンドスルファンの 20mg/kg 体重/日の高用量を投与すると、精細管に並んだ性細胞の変性及び壊死を特徴とする精巣の萎縮が見られた。加えて、エンドスルファンの高用量では、マウスにおいて精子異常の発生率を伴う精子数の低下が報告された。数種の精巣の生体異物代謝酵素の活性の低下及び精巣機能を正常にするために必要な数種のホルモンが、30 日間試験の 10mg/kg 体重/日のラットでは認められたが、

7.5mg/kg 体重/日では認められなかった。ラット及びウサギを用いた生殖・発生毒性試験では受精能の障害及び新生児における欠陥又は異常の発生率の増加が認められなかったので、これらの所見の機能的意義は不明であった。精巣に対する影響が高用量で見られた場合に、その影響はヒトではほとんど意義がないと考えられる。

遺伝毒性は、in vitro 及び in vivo の変異原性及び染色体異常誘発能試験の適切なバッテリーでは認められなかった。本会議は、エンドスルファンには遺伝毒性はないと結論した。

24 ヵ月間試験の 18ppm のマウス、1 件の 78 週間試験の 445ppm の雌ラット及び別の 2 件の 2 年間試験の 75ppm 及び 100ppm の雌雄ラットにおいて、発がん性は認められなかった。本会議は、これらの試験で用いた混餌用量の差に注目したが、非腫瘍性の反応は低用量でも見られた。

エンドスルファンの 0、3、15 及び 75ppm の混餌用量では、2 世代試験期間中にラット生殖能、並びに新生児の成長及び発生に影響を及ぼさなかった。NOAEL は、試験高用量の 75ppm であり、雄では 5mg/kg 体重/日に相当、雌では 6.2mg/kg 体重/日に相当した。75ppm において肝臓重量と腎臓重量が増加したため、親動物に関する NOAEL は 15ppm であり、雄では 1mg/kg 体重/日に相当し、雌では 1.2mg/kg 体重/日に相当した。

ラットに 0、0.66、2 及び 6mg/kg 体重/日を経口投与した 2 件の発生毒性試験では、母動物毒性に関する NOAEL は、1 試験では 0.66mg/kg 体重/日及び別の試験では 2mg/kg 体重/日であった。最初の試験では、2mg/kg 体重/日において体重増加量の減少が、6mg/kg 体重/日において体重増加量の減少と一般状態の変化が見られ、二番目の試験では、6mg/kg 体重/日において死亡、毒性学的一般状態の変化及び体重増加量の減少が見られた。両試験における発生毒性に関する NOAEL は 2mg/kg 体重/日であった。最初の試験では、6mg/kg 体重/日において発育遅延及び骨格変異の低頻度、及び二番目の試験では 6mg/kg 体重/日において断片的な胸椎骨中核の発生率の増加が見られた。いずれの試験においても、投与に関連した重大な形成異常は認められなかった。

ウサギに 0、0.3、0.7 及び 1.8mg/kg 体重/日の用量を経口投与した発生毒性試験では、1.8mg/kg 体重/日に一般状態の変化が見られたので、母動物毒性に関する NOAEL は 0.7mg/kg 体重/日であった。発生毒性に関する NOAEL は、高用量である 1.8mg/kg 体重/日であった。

最近実施されたいくつかの試験では、エンドスルファン単独投与及びその他の農薬と併用投与すると、エストロジェン受容体に結合し、内分泌系をかく乱する可能性があることが示された。利用可能な試験から、in vitro でホルモン受容体に非常に弱い結合のみが見られ、in vivo での生理的悪影響に関連する所見は極めて限定される。実験動物（哺乳類）を用いた長期毒性試験及び生殖・発生毒性試験では、エンドスルファンは、内分泌ホメオスタシスが欠損すると考えられる機能的な異常を誘発することを示さなかった。

エンドスルファンを用いた多数のバイオアッセイでは免疫毒性に対する影響がなかったことから、実験動物の免疫機能に悪影響を及ぼすことがないことを示唆された。しかし、ラットにエンドスルファン 30 及び 50ppm を 6 週間並びに 20ppm を 22 週間混餌投与した 2 試験では、血清破傷風トキソイド抗体の低下及び免疫グロブリン G と M の血清抗体価の減少並びに白血球及びマクロファージの遊走の抑制の低下を示した。これらの所見は確認されなかった。

ヒトの中毒事象の症例報告に関する要約では、死亡を生じる既報告の最低用量は 35mg/kg 体重であった。より高用量では、1 時間以内に死亡を生じた。これらの患者の臨床症状は主として強直間代性痙攣であり、実験動物において認められた所見と一致していた。

ラットを用いた 2 年間混餌投与毒性試験の NOAEL は 0.6mg/kg 体重/日であり、ADI は 100 であったことから、ADI は 0～0.006mg/kg 体重に設定された。ADI は、マウスを用いた 78 週間混餌投与毒性試験、イヌを用いた 1 年間混餌投与毒性試験及びラットを用いた発生毒性試における同様の NOAEL 値により裏付けられている。

ラットを用いた神経毒性試験の NOAEL は 2mg/kg 体重/日であり、ADI は 100 であっ

たことから、急性 RfD は 0～0.02mg/kg に設定した。

毒物的な評価

毒性を生じない用量

マウス：　3.9ppm、0.58mg/kg 体重/日に相当（78 週間毒性試験の雌動物）

ラット：　15ppm、0.6mg/kg 体重/日に相当（2 年間混餌投与毒性試験）

75ppm、6mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性試験）

0.66mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母動物毒性）

2mg/kg 体重/日（発生毒性試験の胎児毒性）

ウサギ：　0.7mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母動物毒性）

イヌ：　10ppm、0.57mg/kg 体重/日に相当、（1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.006mg/kg 体重

ヒトにおける急性参照推定値

0.02 mg/kg 体重

化合物の継続的評価に役立つ情報を提供する試験

1. 標準試験計画書による免疫毒性試験
2. 急性毒性の有意な性差の試験、特にラットにおける
3. ヒトにおける更なる観察

115　オキサミル
JMPR
(P-JM-115-1003) **Pesticide residues in food 2002 - OXAMYL (2002)**

コメント

雄ラットに経口投与及びマウスに腹腔内投与すると、オキサミルは急速にほぼ完全に吸収された。消失は急速であり、尿が主要排泄経路であった（ラットでは 24 時間以内に 80%、168 時間以内に 95%、マウスでは 96 時間以内に 89%が吸収された）。組織中濃度は低かった。in vitro と in vivo の生体内変換試験では、ラット及びマウスにおいてオキサミルはオキシムへの非酵素的な加水分解及びジメチル・シアノ・ホルムアミドを介してジメチル・オキサミド酸への酵素的変換の 2 種の主要経路を経て代謝されることが示された。これらの代謝物及びその他の代謝物は、ラットの尿中では極性のある縫合物として存在した。ラットの排泄パターン、生体内分布及び代謝物プロファイルには顕著な性差は認められなかった。

ラットにおける経口 LD_{50} は 2.5mg/kg 体重、ラットにおける吸入 LC_{50}（4 時間、鼻部のみ）は 0.05mg/l、ウサギにおける経皮 LD_{50} は>2000mg/kg 体重であった。オキサミルによる急性毒性症状は、コリンエステラーゼ活性の阻害と一致していた。WHO は、オキサミルを「極めて危険性がある」と分類した（WHO、2000）。

ニュージーランドホワイト系ウサギを用いた試験では、オキサミルは眼及び皮膚に刺激性を示さなかったが、眼に対する投与はコリンエステラーゼ活性の阻害と一致した急性毒性症状を誘発した。オキサミルは、ビューラー試験でモルモットの皮膚感作性を示さなかった。

オキサミルで最も感受性が高い作用はコリンエステラーゼ活性の阻害であり、同じ用量又は高用量でしばしば一般状態の変化を伴っていた。コリンエステラーゼ活性に対する

オキサミルの作用は、急速かつ一過性である。ラットにオキサミル 1mg/kg 体重の用量を単回強制経口投与すると、0.5 時間以内にコリンエステラーゼの阻害及び一般状態の変化が見られ、2 時間以内にほとんど回復した。

混餌投与後の NOAEL は、強制経口投与後の NOAEL より高かった。ラットに強制経口投与した急性神経毒性試験においては、雌雄それぞれ 0.75 mg/kg 体重及び 1mg/kg 体重以上の用量で、脳、赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性の阻害、一般状態の変動及びコリンエステラーゼ阻害の指標となる一連の機能検査値の阻害が見られた。0.1mg/kg 体重の雌雄動物でその他の脳構造、半分の脳標本又は赤血球及び血漿中でコリンエステラーゼ活性の阻害が認められなかったので、0.1mg/kg 体重の雌動物の小脳中コリンエステラーゼ活性が有意に 25%減少したことは毒性学的に意義がないと考えられた。本試験の NOAEL は 0.1mg/kg 体重であった。

ラットにオキサミルを 10～300ppm の用量で 90 日間混餌投与した試験において、一連の機能検査の行動に関する影響及びコリンエステラーゼ阻害に特徴的な一般状態の変化は、100ppm 以上の用量で認められた。加えて、体重減少、体重増加量減少、並びに摂餌量と摂餌効率の低下がこれらの用量で見られた。脳、赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性の低下は、投与 4、8 及び 13 週目に認められ、これらの 3 期間中一定のままであった。NOAEL は 30ppm（1.7mg/kg 体重/日に相当）であった。ビーグル犬を用いた 1 年間混餌投与試験では、脳及び血漿コリンエステラーゼ活性の抑制は低用量の 50ppm（1.5mg/kg 体重/日に相当）の雄動物で見られた。この用量の雌動物では振戦が見られた。本試験とコリンエステラーゼ阻害に関する NOAEL を推定するために実施したイヌを用いた 2 番目の 1 年間試験から、NOAEL は 35ppm（0.93mg/kg 体重/日に相当）であった。

マウス、ラット及びイヌを用いた多くの反復投与試験では、コリンエステラーゼ活性の阻害だけでなく、体重及び体重増加量に対する作用、ごく僅かの摂餌量及び摂餌効率に対する作用、時折臓器重量に対する作用も伴って見られた。ラットを用いた 3 ヵ月試験、マウス及びラットを用いた 2 年間試験、ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験及びラット及びウサギを用いた発生毒性試験においてこれらの結果が得られた。ラットに強制経口投与した発生毒性試験におけるこれらの作用に対する最も低い NOAEL は 0.5mg/kg 体重/日であ

った。

マウス及びラットを用いた長期試験では、オキサミルの発がん性は認められなかった。本会議は、オキサミルがヒトに発癌性のリスクを有する可能性はないと結論した。

細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験及び哺乳動物細胞を用いた不定期DNA合成試験で、オキサミルのin vitroでの遺伝毒性について試験した。陰性結果が、全試験で得られた。In vitroで十分に実施された試験の総合的な範囲では一貫して陰性結果がえられた点から、本会議はオキサミルには遺伝毒性の可能性はないと結論した。この結論は遺伝毒性の機序を示しうるその他の毒性学的影響（例えば、発がん性、生殖毒性）がないことをサポートした。

ラットを用いた2世代生殖毒性試験では、オキサミルを0、25、75及び150ppmの濃度で混餌投与した。親動物では、75ppm以上の濃度で、体重、体重増加量、摂餌量及び摂餌効率の減少が見られた。新生児体重の減少と低体重を伴う新生児数の増加は、これらの濃度でも見られた。母動物のオキサミルの摂取による親動物及び発生毒性に関するNOAELは25ppm（1.7mg/kg体重/日に相当）であった。150ppm（母動物の10mg/kg体重/日に相当）では、同腹仔当たりの新生児数（生殖毒性の指標）の減少が見られた。生殖毒性に関するNOAELは、75ppm（5mg/kg体重/日に相当）であった。新生児の体重に対する影響は、古い3世代生殖試験の同様の用量で見られた。脳、赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性は、本試験では測定しなかった。

ラットに0.8mg/kg体重/日の用量を強制経口投与すると、母動物において振戦、体重増加及び摂餌量の減少が認められた。胎児の低体重（6.8%）には有意差が見られ、これは母動物毒性に関連があると考えられた。母動物及び胎児毒性に関するNOAELは0.5mg/kg体重/日であった。ウサギを用いた試験では、2mg/kg体重/日の用量で強制経口投与後に体重増加量の減少が見られた。4mg/kg体重/日では、吸収の比率が増加し、胎児の生存率が僅かに低下した。母動物及び胎児毒性に関するNOAELは、それぞれ1及び2mg/kg体重/日であった。オキサミルはラット及びウサギの両動物種で不可逆的な構造的影響は生じず、本会議はオキサミルには催奇性の可能性はないと結論した。脳、赤血球及び血漿コリンエ

ステラーゼ活性は、本試験では測定しなかった。

本会議は、既存のデータベースで胎児、新生児及び小児にオキサミルの潜在的危険性を特徴づけるのに十分であると結論した。

ニワトリにオキサミルを単回投与しても遅延性の多発神経障害を誘発したという所見は見られなかった。

通常、動物における生化学作用及び毒性に関する試験では、性差は認められなかった。

0、0.005、0.015、0.03、0.06、0.09 又は 0.15mg/kg 体重の用量のオキサミルを充填したゼラチンカプセル 1 個を男性志願者に投与した。コリンエステラーゼ活性は 0.15mg/kg 体重の用量において血漿中（0.5～2 時間以内）と赤血球中（0.5～1 時間以内に 20%以上）で阻害された、その作用は唾液の分泌亢進を伴った。低下の程度は 20%未満で、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性は対照群の被験者と同程度であったことから、0.09mg/kg 体重の用量で認められた血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の軽度（<12%）であるが、有意な低下は有害作用と考えられなかった。NOAEL は 0.09mg/kg 体重であった。

ラットに代謝物ジメチルオキサミド酸、メチル N-ヒドロキシ N'-メチル-1-チオオサミミデート、ジメチル・シアノ・ホルムアミド及びオキシム代謝物を投与した急性及び短期試験では、これらの代謝物がオキサミルより毒性が強くないことが示唆された。ジメチル・シアノ・ホルムアミドは、細菌の復帰変異を誘発しなかった。

オキサミルの毒性学的プロフィールは阻害後のコリンエステラーゼ活性の急速な回復を示し、反復投与しても回復性の性質を変化させなかった。また、実験動物ではオキサミルの影響に関して性差は検出されなかった。本会議は、高用量で唾液分泌亢進と赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた男性志願者の NOAEL は 0.09mg/kg 体重/日であり、安全係数が 10 であったことから、ADI を 0～0.009mg/kg 体重に設定した。

本会議は、志願者の NOAEL は 0.09mg/kg 体重/日であり、安全係数が 10 であったこと

から、急性 RfD を 0.009mg/kg 体重に設定した。この急性 RfD は、ラットにおける急性神経毒性試験の 0.1mg/kg 体重の NOAEL をサポートした。

毒性学的評価

リスク評価に関するレベル				
動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	2 年間毒性試験及び発がん性試験 [a,b]	毒性	25ppm、3.8mg/kg 体重/日に相当	50ppm、7.5mg/kg 体重/日に相当
ラット	2 年間毒性試験及び発がん性試験 [a,b]	毒性	50ppm、2mg/kg 体重/日に相当	100ppm、4.2mg/kg 体重/日に相当
	2 世代生殖毒性試験 [a,b]	親動物及び新生児毒性	25ppm、1.7mg/kg 体重/日に相当	75ppm、5mg/kg 体重/日に相当
		生殖毒性	75ppm、5mg/kg 体重/日に相当	150ppm、10mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性 [b,c]	母動物毒性	0.5mg/kg 体重/日	0.8mg/kg 体重/日
		胎児毒性	0.5mg/kg 体重/日	0.8mg/kg 体重/日
	急性神経毒性 [c]	神経毒性	0.1mg/kg 体重	0.75mg/kg 体重
	90 日間神経毒性 [a]	神経毒性	30ppm、1.7mg/kg 体重/日に相当	250ppm、15mg/kg 体重/日
ウサギ	発生毒性試験 [b,c]	母動物毒性	1mg/kg 体重/日	2mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	2mg/kg 体重/日	4mg/kg 体重/日
イヌ	1 年間毒性試験 [a,d]	毒性	35ppm、0.93mg/kg 体重/日に相当	50ppm、1.6mg/kg 体重/日に相当
ヒト	志願者を用いた単回投与試験 [e]	コリンエステラーゼ阻害、流涎	0.09mg/kg 体重	0.15mg/kg 体重

a　混餌投与

b　脳中コリンエステラーゼ活性の（適切な）測定は含まれない

c　強制経口投与

d　　2 試験を合わせた

e　　カプセル

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.009 mg/kg 体重

急性参照用量の推定値

0.009 mg/kg 体重

化合物の継続的評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

128　オルトフェニルフェノール
JMPR
(P-JM-128-964-2) Phenylphenol（Toxicological evaluations, 1999）

コメント

マウス及びラットに経口投与すると、オルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩は、速やかにかつ幅広く吸収され（95%）、分布した。これらの動物種では排泄も急速であり、48 時間以内にほとんど完全に、主として尿中（約 90%）及び糞便中（約 5%）に排泄された。放射性同位元素（< 1%）は膀胱を含む器官・組織には蓄積されない。ヒトにオルトフェニルフェノールを経皮投与すると、塗布用量の約 43%は皮膚を介して吸収され、約 58%が皮膚の洗浄及び保護囲いを用いることで回収された。吸収された放射性同位元素の大部分が、尿中に（99%）と糞便中（1%のみ）が回収された。吸収半減期は 10 時間であり、消失半減期は 0.8 時間であった。尿中への放射性同位元素の急速な排泄は、ヒトではオルトフェニルフェノールが反復曝露される可能性がないことを示唆した。両合成物の代謝プロファイルは、試験した各種用量でマウス、ラット及びヒトで同様であった。主要代謝経路は、フェノール環の 5 位でオルトフェニルフェノールの抱合又は水酸化が起こり、ついで、グルクロニド又は硫酸塩との抱合が起こる。親合成物は、尿中では極微量（0.4%）で検出された。オレンジ及び西洋ナシに検出された残留物の約 90%がオルトフェニルフェノール又はその抱合体であることから、植物での代謝プロファイルは、毒性学的懸念事項を生じなかった。

オルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩は、経口投与したマウス及びラットにおいて低い急性毒性を有し、LD_{50} 値は 600 から 3500mg/kg 体重まで変動する。オルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩はいずれも、急性毒性がないと WHO に分類した。

オルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩はウサギにおいて重度の皮膚刺激性を生じ、ナトリウム塩はヒトでは重度の皮膚刺激性を生じた。オルトフェニルフェノールはウサギの眼に刺激性を示したが、ナトリウム塩は中等度の眼の刺激性のみ生じた。両化合物は、モルモット及びヒトでは遅延性接触過敏症を生じなかった。

中期及び長期毒性試験では、膀胱は雌雄ラットにおいてオルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩は毒性学的主要標的臓器と考えられた。200mg/kg 体重/日以上の用量では、雄ラットで膀胱の過形成、乳頭腫及び移行上皮癌が両化合物で見られた。投与開始 3 日後に有糸分裂の増加が膀胱上皮がれ、14 日目に単純過形成等の肥厚が認められた。雌ラットでは、過形成と乳頭腫が認められたが、その発生頻度は雄に比べてはるかに低かった。雌雄マウスにおいて、肝臓が主要標的臓器であった。オルトフェニルフェノールでは、肝臓相対重量の増加及び肝細胞腺腫の発生頻度の上昇が、500mg/kg 体重/日以上の用量で見られた。体重増加量の減少は、マウスとラットに共通した所見であった。90 日間試験では、オルトフェニルフェノールに対する NOAELs は、ラットでは 6300ppm（760mg/kg 体重/日に相当）であり、イヌでは 300mg/kg 体重/日（1 年まで試験した高用量）であった。ナトリウム塩に対する NOAEL は、マウスでは 5000ppm（550mg/kg 体重/日に相当）であり、ラットでは 2500ppm（180mg/kg 体重/日に相当）であった。1 年間毒性試験では、オルトフェニルフェノールに対する NOAEL は、ラットでは 800ppm（39mg/kg 体重/日に相当）であった。2 年間発がん性試験では、オルトフェニルフェノールに対する NOAEL は、マウスでは 250mg/kg 体重/日（800ppm に相当）、ラットでは 39mg/kg 体重/日であった。ナトリウム塩を用いた 2 年間発がん性試験では、発がん性に対する NOAEL はマウスでは 20000ppm（3000mg/kg 体重/日に相当）、ラットでは 2500ppm （95mg/kg 体重/日に相当）であった。本会議は、オルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩は雄ラットには発がん性が有し、オルトフェニルフェノールは雄マウスでは発がん性があると結論した。

遺伝毒性について、オルトフェニルフェノールはナトリウム塩より広範囲に試験されている。その限定された範囲内で、両化合物の結果は、同等であった。両化合物を投与したラットにおける膀胱での DNA に共有結合に関するデータは矛盾していた。オルトフェニルフェノールは哺乳類培養細胞で染色体異常を誘発したが、in vivo では陰性結果が得られた。本会議は、オルトフェニルフェノールの遺伝毒性についての未解決の問題点があると結論した。

雌ラット並びに雌雄マウス、モルモット及びハムスターの膀胱に対してオルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩には発がん性がないことから、雄ラットの膀胱に対する両

化合物の発がん性のメカニズムを解明するために数件の試験が実施された。尿 pH 又はナトリウム濃度を上昇して影響を亢進しても、明確なメカニズムは認められなかった。雄ラットでは、過形成に引き続く初期の刺激性が膀胱の発がん性に関連すると考えられるナトリウム塩の試験から得られた若干の所見が認められた。更に、^{32}P-後標識化によって、いくつかの試験では、雄ラット膀胱において DNA にオルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩が結合したが、その他の試験では結合は見られていない。代謝物であるフェニルヒドロキノン及びジヒドロオキシビフェニルは母化合物分子と同様の遺伝毒性を示すと考えられる。

本会議は、オルトフェニルフェノールに曝露された雄ラットに見られた膀胱腫瘍及び雄マウスに見られた肝臓腫瘍は動物種特異的及び性特異的な閾値範囲の所見であり、従って、オルトフェニルフェノールはヒトに対して発がん性リスクを示す可能性がないと結論した。結論に達した時、本会議は、IARC によって召集される専門調査委員会がオルトフェニルフェノールナトリウム塩はグループ 2B（ヒト対して発がん性がある）であり、オルトフェニルフェノールはグループ 3（ヒトに対する発がん性がないと分類できる）と分類されたことを知り得た。しかし、本会議は、IARC 分類は、リスク評価ではなく危険性の検証に基づいて、さらに、毒性と発がん性の未公表の試験を除いて公表論文に限定されていることに注目した。

ラットの 2 世代生殖毒性 2 試験では、試験高用量の 460mg/kg 体重/日でも、オルトフェニルフェノールには生殖毒性がなかった。120mg/体重/日以上の用量で、雄ラットに膀胱腫瘍が認められたことから、発がん性に対する全般的 NOAEL は 92mg/kg 体重/日であった。

オルトフェニルフェノール及びそのナトリウム塩を投与したマウスの発生毒性試験では、オルトフェニルフェノールに対する NOAEL は、母動物毒性及び胎児毒性に対して 1500mg/kg 体重/日（試験低用量）以下及び催奇形性に対する 2100mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。ナトリウム塩に対する NOAEL は、母動物毒性に対して 100mg/kg 体重/日（試験低用量）以下、胎児毒性に対して 100mg/kg 体重/日及び催奇形性に対して 400mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。ラットにおけるこれら発生毒性 2 試験では、オルトフェニルフェノールに対する NOAEL は、母動物毒性に対して 150mg/kg 体重/日（試験低用量）、

胎児毒性に対して 300mg/kg 体重/日及び催奇形性に対して 700mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。ウサギの発生毒性 2 試験では、オルトフェニルフェノールに対する全般的 NOAEL は、母動物毒性に対して 100mg/kg 体重/日、胎児毒性に対して 500mg/kg 体重/日及び催奇形性に対して 750mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。

本会議は、2 年間毒性試験の NOAEL の 39mg/kg/日（体重増加量の減少と膀胱の過形成に基づく）、雄ラットの膀胱の発がん性及び安全係数 100 に基づき、オルトフェニルフェノールに対する ADI を 0～0.4mg/kg と設定した。

本会議は、オルトフェニルフェノールは低急性毒性であるため、急性参照投与量の設定は不要であると判断した。

毒性学的評価

<u>オルトフェニルフェノールの毒性を生じない用量</u>

マウス：発がん性に対する 250mg/kg 体重/日未満（試験低用量; 2 年間毒性試験及び発がん性試験）

1500mg/kg 体重/日未満（試験低用量;　母動物毒性に対する発生毒性試験）

2100mg/kg 体重/日（試験高用量;発生毒性試験;催奇形性なし）

ラット：800ppm（39mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

150mg/kg 体重/日（発生毒性試験; 母動物毒性）

300mg/kg 体重/日（発生毒性試験; 発生毒性）

700mg/kg 体重/日（発生毒性試験;催奇形性）

ウサギ：100mg/kg 体重/日（発生毒性 2 試験;母動物毒性）

500mg/kg 体重/日（発生毒性 2 試験;胎児毒性)

750mg/kg 体重/日（発生毒性 2 試験; 催奇形性）

イヌ：　750mg/kg/日（試験高用量;1 年間毒性試験）

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値

0～0.4 mg/kg 体重

急性参照用量の評価

不要。

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

1.雄ラットでの膀胱腫瘍の機械的試験

2.ヒトでの更なる観察

136　カルバリル
JMPR
(P-JM-136-981) Pesticide residues in food 2001 - Toxicological evaluations, CARBARYL (addendum) (2001)

コメント

マウス及びラットを用いた長期試験を実施し、腫瘍形成における代謝の役割を解明する目的で、代謝物プロファイルをマウス及び15ヶ月齢のラットを用いて測定した。マウス及びラットにおけるカルバリルの薬物動態及び代謝は、1996年にJMPRが評価した試験と同等であることがわかった。マウスではカルバリルの毒性が考えられる高い飼料中濃度(約8000ppm）で、より多くの代謝物がエポキシ化及び抱合を介して産生されるという所見が得られた。15月齢のラットによる試験において、高（毒性）飼料中濃度7500ppmでは尿中代謝物パターンの変化に関して説得力のある所見はみられなかった。

1996年の会議では、雄マウスの血管腫瘍（血管腫及び血管肉腫）に関するNOAELを設定することはできなかった。今回の2年間試験では最高用量において、雄マウスの尿細管細胞腺腫/癌の発生頻度並びに雌マウスの血管腫瘍及び肝細胞腺腫/癌の発生頻度が増加した。マウスを用いた2年間試験の組織学的スライドを再検討したところ、全ての用量群において、最初に認められた病理学的所見、すなわち雄マウスの血管腫瘍の発生頻度増加が確認された。本試験における最低用量100ppm（15mg/kg体重/日に相当）で見られた血管腫瘍の発生頻度は、他の試験施設で実施した104週間試験における一部の対照群の発生頻度の範囲内にあった。しかし、このような試験に関するデータが無かった場合、この血管腫瘍発生頻度が同じ試験施設で実施した同様の試験における対照群の発生頻度の範囲外になる可能性を排除することはできなかった。

1996年、カルバリルは遺伝毒性を示さないと本会議は結論した。新たに入手できた、非遺伝毒性化合物により腫瘍が迅速に誘発される*p53*ノックアウトマウスモデルを用いた6ヶ月間試験では、マウスにおけるカルバリルによる血管腫瘍形成の非遺伝毒性的機構に

ついての何らかの裏づけが認められた。上記のモデルではカルバリルは血管腫瘍を誘発しなかったが、バリデーション試験で陽性対照として用いた遺伝毒性発癌物質であるウレタンは血管腫瘍を誘発した。

血管腫瘍の発生頻度の増加は動物種及び雌雄に対して特異的である可能性があるが、上記の腫瘍が希少かつ悪性であることを考慮すると、ヒトへのリスク評価においてこれらの腫瘍を軽視することはできないと、本会議は結論した。

1996 年、本会議は、カルバリルはラットにおいて最大耐量を超える用量でのみ発がん性を示すと結論した。最高用量 7500ppm で雄の甲状腺、雌の肝臓及び雌雄の膀胱で腫瘍の発生頻度が増加した。ラットを用いた 2 年間試験から得られた組織学的スライドを再検討したところ、最高用量 7500ppm で甲状腺（雄の濾胞細胞腺腫/癌）、肝臓（雌の肝細胞腺腫）及び膀胱（雌雄の移行細胞乳頭腫/癌）の腫瘍発生頻度が増加したという最初の病理学的所見が確認された。関連する壊死、炎症又は再生を伴わない膀胱の過形成が広範囲にみられたということは、発がん性反応がカルバリル又はその代謝産物の 1 つの細胞分裂促進作用に関連した細胞増殖によるものであることを示唆している。なお、この細胞分裂促進作用はラットに特異的なものであると思われる。この新たな情報を基に、本会議は 1996 年 JMPR の結論を再確認した。

1996 年、本会議は、ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験を、特に雄ラットの生殖器官に注目して実施するよう勧告した。というのは、生殖毒性試験（試験デザインの様々な短所に悩まされた）で混餌投与した用量よりかなり低い用量をラットに強制投与した長期毒性試験において、この試験系への数々の影響が認められたからである。新たに入手できた 2 世代生殖毒性試験では、カルバリル投与により母動物毒性用量で出生児への影響が認められた。92mg/kg体重/日に相当する最高飼料中濃度までのいずれの用量でも、雌雄ラットで生殖パラメータへの影響は認められなかった。300ppm（21mg/kg 体重/日に相当）の用量では、親動物の体重及び肝臓重量並びに F_2 世代の新生児死亡率への影響が認められた。親ラット及び仔ラットに関する NOAEL は 75ppm（4.7mg/kg 体重/日に相当）であった。今回の新たな試験に基づき、また、生殖系への影響を評価するにはこれまでに検討した全ての試験には有意性及び妥当性に限界があるということを考慮して、本会議は、カルバリルは

受胎能及び生殖能を損ねず、雄又は雌の生殖器官に副作用をもたらさないと、結論した。

1996年、本会議は、カルバリルは発生毒性を有し、子宮内死亡、胎児体重減少及び奇形を呈するが、これは母動物毒性が明らかに認められた用量においてのみ認められると結論した。これらの試験の短所として、リスク評価に用いられ得る発生毒性に関するNOAELを同定することができなかったということなどがある。新たに入手できたラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、母動物毒性用量でのみカルバリルの投与による胎児への影響が認められた。ラットを用いた試験では、最高用量30mg/kg体重/日を投与したところ、母動物毒性、胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。母動物毒性及び胚・胎児毒性に関するNOAELは4mg/kg体重/日であった。コリンエステラーゼ活性への影響は測定されなかった。ウサギを用いた試験では50mg/kg体重/日以上の用量で、母動物毒性（赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害）が認められた。試験最高用量である150mg/kg体重/日で胎児毒性（同腹胎児の体重減少）が認められた。母動物毒性に関するNOAELは5mg/kg体重/日、また、胚・胎児毒性に関するNOAELは50mg/kg体重/日であった。ラット及びウサギにそれぞれ30mg/kg体重/日及び150mg/kg体重/日までの用量を投与したところ、カルバリルによる不可逆的な構造的影響は誘発されなかった。新たな試験に基づき、また、発生毒性を評価するためにはこれまで検討した試験の有意性及び妥当性に限界があることを考慮して、本会議は、カルバリルは催奇形性を示さないと結論した。

ラットを用いた神経毒性試験では、カルバリルを30mg/kg体重/日以上の用量で単回投与、又は10mg/kg体重/日以上の用量で13日間反復投与した結果、瞳孔の縮小、腫瘍、流涎、体温の低下及び被毛染色など、用量依存性の臨床的影響が認められた。用量を500mg/kg体重/日及び1000mg/kg体重/日とした単回経口投与は死亡に至った。10mg/kg体重/日（試験最低用量）以上の用量で単回経口投与した結果、血漿、赤血球、全血及び脳のコリンエステラーゼ活性が用量依存的に著しく低下し、これらは10、30及び90mg/kg体重/日の用量では投与後それぞれ4、24及び48時間以内に投与前の値に戻った。上記の単回投与を行った試験ではNOAELは同定できなかった。LOAELは10mg/kg体重であった。13週間の神経毒性試験では、第4、8及び13週目に、10及び30mg/kg体重/日の用量群で、コリンエステラーゼ活性が赤血球、全血、血漿、全脳及び個々の脳構造において20%を超えて用量依存的に著しく低下した。NOAELは1mg/kg体重/日であった。

発生神経毒性試験において、妊娠ラットに 10mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6 日目から出産後 10 日目まで投与したところ、臨床的影響及び赤血球・脳コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。母動物への投与が最高 4 月齢の出生児の臨床パラメータ、発生パラメータ又は行動パラメータに影響を及ぼすことはなかった。出生児に関する NOAEL は試験最高用量である 10mg/kg 体重/日であった。母動物の神経毒性作用に関する NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

カルバリルの製造に従事していた労働者に関して 1978 年～1994 年に行われた 2 つの疫学調査では、非暴露労働者と比較した場合、癌による死亡率の増加は認められなかった。志願者を対象とした 6 ヶ月間試験（1973 年及び 1996 年 JMPR における評価の中で報告）を再検討した結果、0.13mg/kg 体重/日の用量で観察された尿中クレアチニンに対するアミノ酸窒素比の上昇はあいまいで、矛盾した影響であり、リスク評価には適切ではないと、本会議は結論した。

毒性学的評価

本会議は、カルバリルに関する現在のデータベースは胎児、乳児及び幼児への潜在的危険性の特徴を明らかにするためには適切であると結論した。
カルバリルの重要な意味をもつ作用は脳コリンエステラーゼ活性の阻害である。これは迅速な可逆作用であり（ラットに最低用量 10mg/kg 体重を単回投与したところ 4 時間以内に回復）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）ではなく最高血漿中濃度により導き出される。従って、脳アセチルコリンエステラーゼ活性という点から見て、ADI は急性毒性参照量（RfD）と同じ値になると考えられた。しかし、全ての用量で雄の血管腫瘍が認められたため、マウスにおいてカルバリルは非遺伝毒性発がん物質であると考えられた。LOAEL100ppm（15mg/kg 体重/日に相当）及び安全係数 2000 に基づき、本会議は ADI を 0～0.008mg/kg体重とした。なお、安全係数 2000 は、無影響量を決定することができなかった今回の希少かつ悪性タイプの腫瘍が発生したことを考慮して特別な安全係数 20 を組み入れたものである。

カルバリルは単回経口投与したラットに対して中等度の毒性を示す（LD_{50}=220～720mg/kg 体重）。単回及び反復経口投与試験において、カルバリルが及ぼす重大な作用は、性質が急性な作用、すなわちアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害であった。ラットを用いた単回投与試験では、この作用に関する NOAEL を同定することはできなかったが、最低有効量は臨床徴候が認められなかった 10mg/kg 体重とした。短期試験及び長期試験では、カルバリルによるコリンエステラーゼ阻害に対してイヌ及びラットが同等の感受性を示しているため、本会議は、イヌを用いた 5 週間試験における NOAEL125ppm（3.8mg/kg 体重/日に相当）を基に 0.2mg/kg 体重を急性毒性参照量（RfD）とした。カルバリルによる作用が迅速な可逆性を示し、最高血漿中濃度により導き出されたものであったことから安全係数は 25 を用いた（別添資料 1、参考文献 91、別添資料 5 を参照）。

リスク評価に関するレベル

試験種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	2 年間発がん性試験 [a]	発がん性	—	100ppm 、 15mg/kg 体重/日に相当
ラット	2 年間毒性及び発がん性試験 [a]	毒性	250ppm 、 10mg/kg 体重/日に相当	1500ppm、60mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	1500ppm、60mg/kg 体重/日に相当	7500ppm、350mg/kg 体重/日に相当 [b]
	13 週間神経毒性試験 [c]	神経毒性	1mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日
	多世代生殖毒性試験 [a]	親動物毒性	75ppm、4.7mg/kg 体重/日に相当	300ppm、21mg/kg体重/日に相当
		新生児毒性	75ppm、4.7mg/kg体重/日に相当	300ppm 、 21mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性試験 [c]	母動物毒性	4mg/kg 体重/日	30mg/kg 体重/日
		胚･胎児毒性	4mg/kg体重/日	30mg/kg 体重/日
	急性神経毒性試験 [c]	神経毒性	—	10mg/kg 体重

ウサギ	発生毒性試験 [c]	母動物毒性	5mg/kg 体重/日	50mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	50mg/kg体重/日	150mg/kg 体重/日
イヌ	5 週間毒性試験 [a]	毒性	125ppm、3.8mg/kg 体重/日に相当	400ppm、10mg/kg 体重/日に相当
	1 年間毒性試験 [a]	毒性	125ppm、3.1mg/kg 体重/日に相当	400ppm、10mg/kg 体重/日に相当

a 混餌投与

b MTD 以上

c 強制投与

一日摂取許容量の推定値

0～0.008mg/kg 体重

急性毒性参照量の推定値

0.2mg/kg 体重

化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験

- マウスを用いた発がん性試験
- マウスの血管腫瘍の形成機序に関する試験
- ヒトにおける更なる観察

140　カルベンダジム
JMPR
(P-JM-140-892) Carbendazim (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological Environmental)

コメント

経口投与後の動物では、カルベンダジムは速やかに吸収され、速やかに代謝された。ベノビルは、糞便中で消失し、尿中に排泄された。組織分布では、生物学的濃縮は見られなかった。ラットでは、2-[(メチルカルボキシ)]-1 H-ベンズイミダゾル-5-イル水酸化硫酸塩は、主要代謝物であることが確認された。ラットとマウスとの比較試験結果では、高用量ではマウス肝臓の解毒容量は飽和すると考えられる。カルベンダジムはラットでは皮膚経路を介して十分に吸収されなかった。投与 24 時間以内に、尿中及び糞便中に 0.6mg の単回投与量の僅か約 0.2%が排泄された。

カルベンダジムは低急性毒性であり、ラットの経口 LD_{50} 値は 10 000 mg/kg 体重以上である。高用量の単回投与後の毒性症状は、概して非特異的なものであった。ラットに 1000mg/kg 以上の用量で単回経口投与すると、精巣の変性が観察された。カルベンダジムを含んでいる水和粉末製剤は、軽度のウサギの皮膚及び眼に対して刺激性を示し、ビューラー試験では皮膚感作性を誘発しなかった。通常の使用では、急性危険性を示す可能性がないと WHO はカルベンダジムを分類した。

ラットの 90 日間混餌投与試験では、1350ppm（1 試験の試験高用量）において組織学的変化は伴わない肝臓重量の増加が見られた。全般的 NOAEL は、500ppm（50mg/kg 体重/日に相当）であった。イヌに 4500ppm 以下の用量でカルベンダジムを tip から 2 年間を混餌投与すると、500ppm 以上の用量で肝毒性（肝重量の増加、肝硬変、腫大した空胞化肝細胞及び慢性肝炎）見られた。NOAEL は、100ppm （2.5mg/kg 体重/日に相当）であった。

2 件の 2 年間試験では、ラットに 0、100、500 及び 2500～10 000ppm 並びに 0、150、300

及び2000～10 000ppmの用量でそれぞれ混餌投与した。カルベンダジムに発がん性がないが、高用量では若干の影響が見られた。1 件の試験では、数例において精巣の萎縮が見られ、その他、甲状腺の濾胞傍細胞の増殖の発生頻度が増加した。別の試験では、病理組織学的変化を伴わない軽度の肝毒性の所見が見られた。両試験のNOAELは、15mg/kg体重/日に相当した。

3件の発がん性試験をマウスを用いて実施した。それぞれ、Swiss系マウス及びCD-1系マウスを用いて80週間及び2年間5000ppm以下及び7500ppm以下の用量でカルベンダジムを混餌投与すると、肝臓腫瘍の発生頻度が増加した。150及び500ppmの混餌用量（試験低用量）では、肝臓の増殖病変の発生頻度が軽微に増加したため、これらの試験の無影響量は設定することができなかった。肝臓腫瘍の自然発生的発生頻度が低いNMRKf系マウスでは、5000ppm（96週間の試験高用量）以上の混餌用量では発がん性は見られなかった、5000ppmでは肝毒性が認められた。NOAELは、34mg/kg体重/日に相当した。

3世代生殖毒性試験では、ラットに0、150、300及び2000ppmの用量で混餌投与した。カルベンダジムには、2000ppm（120mg/kg体重/日に相当）以上の用量において生殖・発生毒性は見られなかった。ラットにカルベンダジムを200mg/kg体重/日の用量で85日間強制経口投与すると、雄生殖能は低下した。50mg/kg体重/日（試験低用量）では、精巣上体精子数の減少が見られた。ラットに経口単回投与すると、精子形成の崩壊が100mg/kg体重で見られたが、50mg/kg体重では影響が見られなかった。セルトリ細胞微小管の阻害から生じた性細胞の喪失とこの作用は関連していた。

ラットの発生毒性試験では、カルベンダジムを5～3000mg/kg体重/日の用量で妊娠6～15日目に投与し試験した。カルベンダジムは、20mg/kg体重/日以上の用量で胎児毒性及び催奇形を示し、主要な毒性は小眼球及び水頭症であった。胎児毒性及び催奇形性に対するNOAELは、10mg/kg体重/日であった。;母動物毒性は90mg/kg体重/日と上記で観察された。母動物毒性に対するNOAELは20mg/kg体重/日であった。ウサギでは、カルベンダジムを0、10、20及び125mg/kg体重/日の用量で妊娠7～19日目に強制経口した。カルベンダジムは、椎骨及び肋骨の変異等の主要な異常が認められ、胎児毒性及び催奇形性を示した。本動物種のNOAELは、催奇形性及び胎児毒性に対して20mg/kg体重/日、母動物毒性に対

して 10mg/kg 体重/日であった。

カルベンダジムは、試験範囲内で適切に遺伝毒性が試験された。本会議は、ベノミルは直接的遺伝損傷物質ではなく、有糸分裂の紡錘体タンパク質に対する阻害の結果として、in vitro と in vivo で数的染色体の変化に引き起こすと結論した。

カルベンダジムに曝露された労働者に対する疫学試験では、出生率で明らかにされているように、生殖能の減少は治験集団には見られなかった。労働者の精子形成については検査しなかった。

本会議は、イヌの 2 年間毒性試験の無影響量の 2.5mg/kg/日及び安全係数 100 に基づき、ADI を 0～0.03mg/kg と設定した。Swiss 系マウスと CD-1 系マウスを試験で LOAEL を比較すると、ADI は十分な安全性レベルであった。

毒性学的評価

<u>毒性を生じない用量</u>

マウス：300ppm（34mg/kg 体重/日に相当）（NMRKf 系マウスを用いた 96 週間毒性試験及び発がん性試験）

150～500 ppm 未満（22～75 mg/kg 体重/日未満に相当）（Swiss 系マウス（80 週間）及び CD-1 系マウス（2 年間）を用いた毒性試験及び発がん性試験）

ラット：300～500 ppm（15mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

2000ppm（120mg/kg 体重/日に相当）（生殖毒性試験）

10mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

10mg/kg 体重/日（発生毒性試験における胎児毒性）

20mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

ウサギ：10mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

10mg/kg 体重/日（催奇形性毒性試験における胎児毒性）

20mg/kg 体重/日（催奇形性試験における母体毒性）

イヌ： 100ppm（2.5mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験）

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値

0～0.03 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトでの更なる観察

140　ベノミル
JMPR
(P-JM-140-890) Benomyl (JMPR Evaluation 1995 Part II Toxicological and environmental)

コメント

経口投与後の動物では、ベノミルは、速やかに吸収され、速やかに代謝された。ベノビルは、糞便中で消失し、尿中に排泄された。投与量の 98%が、投与 72 時間後排泄された。組織分布では、生物学的濃縮は見られなかった。ラットでは、カルベンダジム及びメチル 5-ヒドロキシベンゾイミダゾール-2-イルカルバメート（5-ヒドロキシカルベンダジム）代謝物は、血液中、精巣及び肝臓中では少量検出された。後者の化合物は、尿中主要代謝物であった。50%水和粉末製剤は、ラットでは皮膚経路を介して十分に吸収されなかった。投与 10 時間後、0.2mg の単回投与量の 2%未満が尿中に排泄された。

ベノミルは低急性毒性であり、ラットの経口 LD_{50} 値は 10 000 mg/kg 体重未満である。高用量の単回投与後の毒性症状は、概して非特異的なものであった。ラット（経口投与：100mg/kg 体重以上）及びイヌ（吸入投与：1.65mg/l 空気）の単回投与後に胚上皮の壊死と精子無形成症を伴う精巣の変性が観察された。ベノミルを含んでいる水和粉末製剤は、軽度のウサギの皮膚及び眼に対して刺激性を示し、マキシマイゼーション試験では皮膚感作性反応を誘発した。通常の使用では、急性危険性を示す可能性がないと WHO はベノミルを分類した。

90 日間試験では、ラットに 0、100、500 及び 2500ppm の用量でベノミルを混餌投与すると、2500ppm では肝重量の増加が見られた。NOAEL は、500ppm（50mg/kg 体重/日に相当）であった。イヌに 0、100、500 及び 2500ppm の用量でベノミルを 3 ヵ月間及び 2 年間混餌投与し、ウサギには 0、50、250、500、1000 及び 5000mg/kg 体重/日の用量で 3 週間週 5 日間経皮投与した。肝毒性は、イヌでは見られたが、ウサギでは見られなかった。雄生殖器官に対する影響が、ウサギ及びイヌにおいて見られた。NOAEL は、イヌでは 500ppm（13mg/kg 体重/日に相当）、ウサギでは 500mg/kg 体重/日であった。

2 年間試験では、ラットに 0、100、500 及び 2500ppm の用量でベノミルを混餌投与した。

ベノミルには、発がん性はなく、2500ppm（109mg/kg 体重/日に相当）以下の摂餌用量では被験物質に関連した影響を示さなかった。マウスの 2 年間混餌投与試験では、0、500、1500 及び 5000ppm の用量で投与すると、ベノミルは肝臓腫瘍を生じ、NOAEL は肝細胞腫瘍が見られたため設定できなかった。雄マウスの 5000ppm では、精巣重量の減少と脾臓の萎縮が見られた。低用量は 64mg/kg 体重/日に相当した。

45mg/kg 体重/日の用量で 62 日間の強制経口したラットでは、精巣重量及び精巣上体重量の減少、精子尾部貯蔵の減少及び精子生成能の低下が、精子形成の全ての段階で全身性分裂を伴い、観察された。未投与の雌ラットと一緒と交配後、生殖行動、精嚢重量、精子運動性及び当該の生殖ホルモンに対する影響は見られなかった。NOAEL は、15mg/kg 体重/日であった。雄生殖能の低下が報告され手イルが、この影響は一貫して見られなかった。ラットに 100mg/kg 体重以上の用量を単回強制経口すると、投与後 70 日目に精巣重量の減少及び精細管の萎縮などの影響が見られた。NOAEL は、50mg/kg 体重/日であった。最近の生殖毒性試験では、ラットに 0、100、500、3000 及び 10 000 ppm の用量でベノミルを混餌投与した。新生児生存率及び新生児成長に影響並びに精巣病変が見られたことから、NOAEL は 500ppm（37mg/kg 体重/日に相当）であった。生殖能の指標は、10 000 ppm まで摂餌用量では影響を受けなかった。

発生毒性試験では、マウスに 0、50、100 及び 200mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～17 日目に強制経口投与した。母動物毒性を示す症状はなかったが、ベノミルは 100 及び 200mg/kg 体重/日の用量では催奇形性を、50mg/kg 体重/日では胎児毒性を示した。主要な異常は、水頭症、口蓋裂及び四肢欠損であった。催奇形性試験では、妊娠ラットに 125mg/kg 体重/日以上の用量でベノミルに妊娠 7～16 日目に投与すると、催奇形性を示し、主要な毒性は小眼球と水頭症であった。本会議は、ラットの NOAEL は催奇形性と胎児毒性に対して 30mg/kg 体重/日、母動物毒性に対して 125mg/kg 体重/日であると結論した。ウサギでは、ベノミルは 180mgkg 体重/日（試験高用量）までの用量では催奇形を示さず、母動物毒性及び胎児毒性に対する影響は 90mg/kg 体重/日では見られなかった。

ベノミルは、試験範囲において適切に遺伝毒性に関して試験された。本会議は、ベノミルは直接的遺伝損傷物質ではなく、有糸分裂の紡錘体タンパク質に対する干渉の結果として、

in vitro と in vivo で数的染色体の変化に引き起こすと結論した。

ベノミルに曝露された労働者に対する試験では、出生率で明らかにされているように、生殖能の減少は治験集団には見られなかった。労働者の精子形成については検査しなかった。ベノミルに対する皮膚感作性がある症例が報告された。

本会議は、イヌの 2 年間毒性試験の NOAEL の 13mg/kg/日及び安全係数 100 に基づき、ベノミルに対する ADI を 0～0.1mg/kg と設定した。ベノミル自身への曝露を評価すると、この ADI が使用しなければならない。作物に対するベノミルの使用がカルベンダジムの残留物を生じ、カルベンダジムに対する ADI からベノミルに関するデータに由来するものより低いため、本会議は食物中の残留物の摂取についてカルベンダジムに対する ADI 0～0.03 と比較しなければならないと結論した。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：500ppm 未満（64mg/kg 体重/日未満に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

50mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

50mg </kg 体重/日未満（催奇形性試験における胎児毒性）

ラット：2500ppm（109mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

500ppm （37mg/kg 体重/日に相当）（生殖毒性試験）

30mg/kg 体重/日（発生毒性試験における催奇形性及び胎児毒性）

125mg/kg 体重/日（発生毒性試験におけるの母動物毒性）

ウサギ：180mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

90mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性及び胎児毒性）

イヌ： 500ppm（13mg/kg 体重/日に相当）（1 年間毒性試験）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.1 mg/kg 体重（ベノミル）

0～0.03 mg/kg 体重（食物中のベノミルの残留物を比較されなければならないカル

ベンダジム)

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトでの更なる観察

140　チオファネートメチル
JMPR
(P-JM-140-955) **Thiophanate-methyl (addendum)　(JMPR Evaluations 1988 Part II Toxicological)**

コメント

ラットでは、チオファネートメチルは経口投与後、速やかに吸収された。吸収量は、用量を増加させることで減少する用量依存的であると考えられた。胆汁排泄試験は、この仮説を確認するのに有用である。肝臓、甲状腺及び腎臓で最高の残留量が見られた。チオファネートメチルは、投与 24 時間以内に尿及び糞便中の 90%以上が消失し、その速度は急速であった。反復投与後、低用量及び高用量間で糞便へ消失が移行した。生物学的濃縮は見られなかった。主要尿代謝物は、5-ヒドロキシカルベンダジム硫酸塩（21-42%）であり、5-及び 4-ヒドロキシチオフェネートメチルは、各放射性能の約 2%を示した。主要糞便代謝物は、4-ヒドロキシチオフェネートメチル（6～10%）及び 5-ヒドロキシカルベンダジム（2～5%）であった。カルベンダジムも検出された（2～3%）。チオファネートメチルの低用量及び高用量を反復投与すると、未変化体は、それぞれ、投与放射能の約 20～24%及び 50%であった。植物中では、投与 7～14 日後に、未変化体チオファネートメチル及びカルベンダジムの残留量は、それぞれ、約 60 及び 30%であった。

通常の使用では、急性危険性を示す可能性がないと WHO はチオファネートメチルカルベンダジムを分類した。(1996)

発生毒性試験では、ウサギに 0、5、10、20 及び 40mg/kg 体重/日の用量でチオファネートメチルを強制経口投与した。20mg/kg 体重/日以上の用量では、母動物の体重増加量及び摂餌量は、一時的であるが、有意な減少が見られたため、母動物毒性に対する NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。更に、40mg/kg 体重/日では糞便排泄量が減少した。40mg/kg 体重/日では過剰の胸肋骨の発生頻度が増加した（この変異はより高い 2 種の母動物に対する毒性用量にのみに生じた）ため、発生毒性に対する NOAEL は 20mg/kg 体重/日であった。チオファネートメチルは、胚又は胎児の生存数、成長及び形態に影響を及ぼさず、催奇形

を示さなかった。

1995年のジョイントミーティングで検討されたウサギの発生毒性試験では、母動物の体重増加量の減少、並びに過剰肋骨数、肋軟骨の肋骨肥厚、仙椎骨の肋骨要素の不完全か非対称の骨化、第27前仙椎骨及び非対称骨盤の発生頻度の増加が6及び20mg/kg体重/日において用量相関的に見られたことから、母動物毒性及び発生毒性に対するNOAELは2mg/kg体重/日であった。欠損症及び母動物健康不全が見られ、同腹仔数が解析に使用できないほど少数例であったことが報告されたため、本会議は本試験の状態は用量設定試験の状態より低いとしなければならないと結論した。本会議に提出された新規の試験は最近の方法が使用され、報告が適切であり、ウサギの母集団はより大きく、健康であったため、ウサギの発生毒性に対するNOAELの設定により適当であると考えられた。

1995年のジョイントミーティングは、ラットの2世代生殖毒性試験を評価し、10mg/kg体重/日が親動物の毒性に対するLOAELであると考えた。しかし、本試験を再検討した後、本会議は10mg/kg体重/日はNOAELとすると結論した。全投与群で観察される肝臓に対する影響は本用量では有害でないと考えられ、甲状腺のホルモンに対する測定可能な影響がない場合に甲状腺の軽度の変化が生じた。

本会議は、過去の会議で評価されたラットの3世代生殖毒性試験及びイヌの1年間試験で設定されたNOAELの8mg/kg/日及び安全係数100に基づき、ADIを0～0.08mg/kgと設定した。

チオファネートメチルは、経口投与及び経皮投与した場合に低急性毒性であり、吸入投与した場合には非常に軽度の毒性を示したので、本会議は、急性RfDが必要でなかったと結論した。本会議は、残留物の急性吸入が消費者にリスクを示す可能性はないと結論した。

チオファネートメチル及びカルベンダジムの毒性が質的に異なるが、カルベンダジムは植物では重要な代謝物であるが、動物では軽微な代謝物であった。従って、植物及び植物製品中の残留物に関するリスク評価は、チオファネートメチル及びカルベンダジムを考慮しなければならない。1995年のJMPRによって設定された後者のADIは、0～0.03 mg/kg体

重である。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：150ppm（29mg/kg 体重/日に相当）（18 ヵ月間毒性試験及び発がん性試験）

1000mg/kg/日（生殖毒性における母動物毒性及び催奇形性））

500mg kg 体重/日（発生毒性試験）

ラット：200ppm（9mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

160ppm（8mg/kg 体重/日に相当）（生殖毒性試験）

1000mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

300mg kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

に対する等価物

ウサギ：10mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

20mg/kg 体重/日（発生毒性試験における催奇形性及び胎児毒性)

イヌ：10mg/kg 体重/日（2 年までの毒性試験）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.08 mg/kg 体重

急性参照用量の評価

実施せず（不要）

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

1. 胆汁排泄試験
2. ヒトの更なる観察

142　カルボスルファン
JMPR
(P-JM-142-736) 736_ Carbosulfan (Pesticide residues in food 1986 evaluations Part II Toxicology) (1986)

コメント

カルボスルファンのマウスにおける白内障に関して表明された懸念は更なる専門家の意見及び説明を提出することで軽減された。マウスを用いた発がん性試験ではNOEL10ppm が再確認された。これにより本会議は暫定 ADI をより高いレベルに変えることができた

毒性学的評価

毒性学的影響を引き起こさないレベル

マウス：　　飼料中濃度 10ppm、1.3mg/kg体重/日に相当

ラット：　　飼料中濃度 20ppm、1.0mg/kg体重/日に相当

イヌ：　　飼料中濃度 50ppm、1.25mg/kg体重/日に相当

一日摂取許容量の推定値

0～0.01mg/kg体重

更なる試験又は情報

化合物の継続的評価に関する情報を提供する試験

ヒトにおける観察

148　キノメチオナート
JMPR
(P-JM-148-761) **761_ Chinomethionat (Pesticide residues in food 1987 evaluations Part II Toxicology) (1987)**

コメント

新たな毒性学的評価を実施するために十分かつ必要データが提供されなかったことから、1984 年の JMPR はキノメチオネートの暫定 ADI を取り消した。本会議に提供されたデータにはラットを用いた生殖、催奇形性、変異原性、発がん性、短期試験及びイヌを用いた 1 年間試験が含まれていた。

生殖試験では、キノメチオネートは母動物毒性用量で同腹児サイズ、新生児体重及び生存性の低下を引き起こした。15ppm では副作用は認められなかった。ラット及びウサギによる催奇形性試験では、胎児毒性及び母動物毒性が認められたが、催奇形性は認められなかった。キノメチオナートの投与によるイヌの精液への影響は認められなった。

一連の試験で、キノメチオナートは変異原性を示さなかった。

ラットを用いた短期試験では、主な影響として、体重増加抑制、摂餌量減少及び貧血が認められた。60ppm で赤血球への極僅かな影響が認められた。ラットを用いた特別試験では、甲状腺機能の変化は認められなかった。イヌによる 1 年間試験では成長抑制、貧血、血清アルカリフォスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの低下並びに肝臓及び脾臓の病理組織学的変化が認められた。本試験における NOAEL は 25ppm であった。

マウスを用いた長期毒性及び発がん性試験では、体重及び血液学的パラメータに関して同じ影響が認められた。相対臓器重量、特に脾臓の相対重量が増加した。腎臓で病理組織学的変化（進行性腎症）が認められた。試験最低用量（90ppm）では、極僅かな血液学的パラメータの変化が認められただけであった。腫瘍発生は促進されなかった。

本会議は、これまでに評価した 1974 年（ラットにおける急性毒性及び慢性毒性）及び 1977 年（キノメチオナートとその主代謝物の生体内変化及び急性毒性）のデータと併せた今回のデータは ADI を割り当てるのに十分であるとみなした。ラットに関する NOAEL は 1974 年の本会議で評価した長期試験に基づいており、試験最高用量である 12ppm では副作用は認めらないことを示した。

毒性学的評価

毒性学的影響を引き起こさないレベル

ラット：　　飼料中濃度 12ppm（0.6mg/kg体重/日に相当）

イヌ：　　飼料中濃度 25ppm（0.6mg/kg体重/日に相当）

ヒトに対する一日摂取許容量

0～0.006mg/kg体重

化合物を継続的に評価するにあたって有益な情報を提供する試験

1. ヒトにおける観察
2. ラット及び植物における代謝物を同定するための継続試験

149　キャプタン
JMPR
(P-JM-149-891) 891_ Captan (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1995)

コメント

ラットの雄及び雌の排泄プロファイルは類似しており、主として尿経路を介して排泄される。投与7日後の雌雄ラットの組織中残留濃度は極僅かで、最高濃度は腎臓中及び血中で認められた。ラットにおけるキャプタンの代謝はチオホスゲンの発生を伴うと考えられ、これはキャプタンのトリクロロメチルチオ基に由来する。チオホスゲンは、いずれにせよ、以下の3つの代謝により解毒される：酸化及び/又は加水分解による二酸化炭素への分解；グルタチオンのシステイン部分との反応によるチアゾリジン-2-チオン-4-カルボン酸の生成；スルファイトとの反応によるジチオビス（メタンスルホン酸）の生成。消化管での分解がキャプタンの代謝における主な役割を演じることになるようである。

キャプタンによる過形成に関する試験では、キャプタンを6000ppmの用量で91日間又は800、3000及び6000ppmの用量で56日間混餌投与したマウスの近位十二指腸で、28日以内に腺窩細胞の過形成が認められた。十二指腸の過形成が見られたため、NOAELは、56日間投与した最低用量である400ppm（60mg/kg体重/日に相当）であった。

In vivoではなくin vitroでキャプタンの変異原性及び染色体異常誘発性を示す一連の試験を実施し、その遺伝毒性を適切に検討してきた。これらの試験の修正がいつ図られようとも、肝臓ホモジェネート、血清、グルタチオン又はシステインが存在することによりin vitroにおける反応は減退又は根絶される。マウス十二指腸におけるキャプタンの遺伝毒性試験は、キャプタンがDNAと共有結合せず（但し、N-トリクロロメチルチオ-炭素の代謝取り込みは起きている)、核異常は誘導されないということが示している。本会議は、In vivoにおいて有効な解毒機序が成立しているためキャプタンは重大な遺伝毒性リスクを示さない、と結論した。

ホルペットに関して実施された試験に類似する、キャプタンのグルタチオン濃度に及ぼす影響についての試験は行われていないようである。4～8 週間混餌投与試験からは、近位十二指腸で刺激性及びその結果生じる炎症並びに過形成が発生することがわかっている。上記混餌投与試験のデータは、近位十二指腸での増殖性刺激の持続はキャプタンの経口投与によるものであるということを示唆する。この所見は、*in vivo* 試験で遺伝毒性を示さないキャプタンがマウスの消化管で腫瘍を誘発する過程において重要な要素を提示していると、本会議は結論した。

現在の会議に入手可能な情報から、キャプタンの現行 ADI を修正するための根拠は提供されない。なお、現行 ADI はラット及びサルを用いた生殖毒性試験による NOAEL12.5mg/kg 体重/日及び 100 倍の安全係数を基に設定している。

毒性学的影響

毒性作用を引き起こさないレベル

マウス：　440ppm、60mg/kg 体重/日に相当（56 日間毒性試験）

ラット：　250ppm、12.5mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性試験）

イヌ：　100mg/kg 体重/日（66 週間毒性試験）

サル：　12.5mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

ヒトに対する一日摂取許容量の推定値

0～0.1mg/kg 体重

化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

156　グリホサート
JMPR
(P-JM-156-742) 742_ Glyphosate (Pesticide residues in food 1986 evaluations Part II Toxicology) (1986)

コメント

グリホサート及びグリホサートのイソプロピルアミン塩は非常に低い経口毒性を有する。経口投与されたグリホサートはラット（特に雄ラット）消化管からの吸収が不完全である。また、グリホサートは未変化体として尿中に排泄されるが、胆汁中排泄及び腸肝循環が認められた。

グリホサートは、母動物毒性を発生させる用量ではラット又はウサギにおいて催奇形性を示さない。ラットの生殖系への副作用は認められないが、用量は他の試験の用量に比して有意に低かった。In vitro 及び in vivo 試験いずれにおいてもグリホサートには変異原活性は認められなかった。

グリホサートの慢性毒性は低く、多くの動物バイオアッセイで観察される重大な毒性としてはマウスにおける高用量群での軽度の肝毒性のみであった。発がん性に関する所見はなかった。

毒性学的評価

毒性学的影響を引き起こさないレベル

マウス：　飼料中濃度 0.5%、814mg/kg 体重/日に相当

ラット：　31mg/kg 体重/日、混餌投与

イヌ：　500mg/kg 体重/日

ヒトに対する一日摂取許容量の推定値

0～0.3mg/kg 体重

化合物の継続的評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

157　グルホシネート
JMPR
(P-JM-157-962) Pesticide Residues in food 1999 - Toxicological evaluations, GLUFOSINATE-AMMONIUM (addendum) (1999)

コメント

グルホシネート-アンモニウム

経口投与した[^{14}C]グルホシネート-アンモニウムは速やかに吸収されるが、吸収率は低かった（約 10%）。吸収された本剤の排泄は速やかである。残留物濃度は腎臓および肝臓で最も高く、血漿中濃度に比べて有意に高かった。脳中濃度が血漿中濃度に比べて低かったことから、血液-脳関門の通過は限られていることが示唆された。顕著な性差は認められなかった。500 mg/kg 体重投与時の吸収および排泄は 20 または 2 mg/kg 体重に比べて遅延した。グルホシネート-アンモニウムの代謝は限定的（吸収量の約 30%）であり、尿および組織中の主残留物は 3-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acid、methylphosphinicobutanoic acid および 2-hydroxy-4-methylphosphinicobutanic acid であった。糞中に有意な濃度（最大 10%）の N-アセチルグルホシネートが検出されたことから、腸内細菌叢によってアセチル化が起こることが示唆された。代謝物は組織中にも検出された。

グルタミンシンセターゼ（E.C.6.3.1.2）は窒素およびグルタミン酸の代謝に関与する重要な酵素である。グルタミンシンセターゼが阻害される結果としてアンモニア濃度が高くなることが、植物中でのグルホシネート-アンモニウムの作用機序である。グルタミンシンセターゼの活性は組織や種の間で多様である。当会議では、1991 年の JMPR で審査対象となったデータを含めて、実験動物やヒトの肝臓および腎臓中でのグルタミンシンセターゼ活性の意義に関する報告について検討した。アンモニアの恒常性調節のための代替経路が存在することから、ラット肝臓中のグルタミンシンセターゼが 50%未満阻害されてもアンモニア濃度が上昇することはなく、有害であるとは考えられなかった。腎臓中のグルタミン

シンセターゼ活性は種間で相当の変動を示し、その活性は齧歯動物で比較的高く、イヌやヒトでは無視できるほどである。病理学的所見が認められない状況で腎臓のグルタミンシンセターゼが阻害されても、ヒトのリスク評価に意味があるとは考えられなかった。

中枢神経系では、グルタミンシンセターゼやグルタミン酸デヒドロゲナーゼなど、数種の酵素によってアンモニアの恒常性が維持されている。脳内の通常条件下におけるグルタミンシンセターゼを介した流れは理論的能力の約 2～10%であり、グルタミン酸デヒドロゲナーゼを介した流れについてはその能力の約 0.1%であると報告されている。このように能力超過状態にあるため、脳内のグルタミンシンセターゼが阻害されたとしても、必ずしも脳中アンモニア濃度が有意に上昇することはない。グルタミンシンセターゼ活性が低下した動物で脳中アンモニア濃度が上昇しないことを明らかにしたデータによって、この結論が確認されている。しかしながら、γ-アミノ酪酸（GABA）と神経細胞中のグルタミン酸および神経膠星状細胞中のグルタミンの間の「グルタミン-グルタミン酸シャント」は興奮性および抑制性神経伝達に関与している。1991 年の会議で評価した試験結果から、「歩行活動亢進」を誘発する用量である 8 mg/kg 体重のグルホシネート-アンモニウムをイヌに 28 日間投与すると、グルタミンシンセターゼ活性の 8%以上の変化に伴って、脳領域の一連の生体アミンに有意な変化が生じることが示唆されている。従って、脳内グルタミンシンセターゼ活性の 10%を超える統計的に有意な阻害は、脳の生化学および行動に対して有害な影響が生じる可能性を示唆するマーカーであると提唱されている。

in vitro および in vivo 試験において、グルホシネート-アンモニウムがラットの脳、腎臓および肝臓のグルタミンシンセターゼを阻害することが明らかになっている。飼料中に 100 ppm（10 mg/kg 体重/日に相当）のグルホシネート-アンモニウムを混合して投与すると、肝臓および腎臓中のグルタミンシンセターゼ活性は阻害されたが、脳中の活性は阻害されなかったことから、当会議は、NOAEL が 10 mg/kg 体重/日であると結論した。肝臓や腎臓での阻害は 6 日目までに明白になったが、90 日目まで顕著な上昇を示すことなく、31 日間の回復期間中、有意な回復を示した。ラットを用いた過去の長期試験で腎臓中のグルタミンシンセターゼ活性が上昇したとする知見は、継続阻害に対する反跳現象であり、ヒトでのリスク評価にとって意味はないと考えられた。

NOAEL ではなく、最大耐用量を求めるため、ラットおよびマウスに対して 90 日間にわたり高用量（270～1400 mg/kg 体重/日）を反復混餌投与する新たな試験が立案された。ラットで特異的な毒性または不可逆的神経行動作用を示す証拠は認められなかった。ラットにおける LOAEL は 560 mg/kg 体重/日に相当する 7500 ppm であった。ラットを用いた新規発がん性試験から、最大 470 mg/kg 体重/日に相当する 10,000 ppm まで、グルホシネート-アンモニウムに有意な発がん性作用が認められないことが明らかになった。この試験において、＞5000 ppm (280 mg/kg 体重/日に相当) 投与群の雌ラットおよび 10,000 ppm (470 mg/kg 体重/日に相当）投与群の雄ラットで網膜萎縮の有意な増加が認められたが、NOAEL である 1000 ppm（45 mg/kg 体重/日に相当）では、雌雄いずれについてもこのような影響は認められなかった。これら 3 試験の結果は、過去の研究結果と一致し、より詳細な評価が組み込まれた過去のラット試験で特定された 40 ppm（2 mg/kg 体重/日に相当）という総合的 NOAEL を裏付けるものである。

グルホシネート-アンモニウム製造工場の労働者で有害な知見は報告されていないが、その曝露は低かったということである。日本において、グルホシネート-アンモニウム製剤に関連して数例の自殺企図が報告されているが、報告された影響がグルホシネート-アンモニウムによるものなのか、あるいは他の成分によるものなのかは不明である。最も重大な影響は遅延性神経症状であった。入手されている証拠から、通常の使用条件下において、グルホシネート-アンモニウムがヒトに対して有意なリスクを示すことはないことが示唆されている。

N-アセチルグルホシネート

[^{14}C]標識 N-アセチルグルホシネートを経口投与すると、限られた量（5～10%）しか吸収されないが、吸収は速やかであり、用量 3 mg/kg 体重を投与した場合、血漿中濃度は 1 時間後に最高値に達した。吸収された物質の排泄も速やかであり、主として、尿中に未変化体として排泄される。最初の相の消失半減期は 1 時間未満であり、2 番目の相では約 7 時間である。投与 4 日後の肝臓および特に腎臓中の残留物濃度は血漿中濃度に比べて有意に高値を示した。吸収された N-アセチルグルホシネートの生体内変換は限られているが、低用量（3 mg/kg 体重）を経口投与した場合、有意な割合（11%）が腸内でグルホシネート-

アンモニウムへと脱アセチル化された。N-アセチルグルホシネートを経口投与した後に組織中に存在するグルホシネート-アンモニウムのどれくらいの割合が腸からグルホシネート-アンモニウムして吸収されたものなのかは不明である。N-アセチルグルホシネートを反復投与したときの毒性動態に関する評価は行われていない。

N-アセチルグルホシネートをマウスおよびラットに経口投与したときの急性毒性は軽微であり（LD_{50}値＞2000 mg/kg 体重）、皮膚感作物質ではない。N-アセチルグルホシネートは植物代謝物であり、農薬中には存在しないことから、経皮または吸入投与による急性毒性、あるいは眼または皮膚刺激性に関する試験は行われていない。

N-アセチルグルホシネートの毒性に関して WHO による分類評価は行われていない。

N-アセチルグルホシネートをマウス、ラットまたはイヌに反復経口投与した後の毒性は軽微である。3 つの動物種で認められたグルタミンシンセターゼ活性阻害の一部または全てがグルホシネート-アンモニウムによるものであった。脳中グルタミンシンセターゼ阻害に関する最も高感度な動物であるイヌを用いた 90 日間試験で規定された NOAEL は 500 ppm（19 mg/kg 体重/日に相当）であった（イヌ 1 年間試験では、グルタミンシンセターゼ活性は測定されなかった）。ラット 2 年間試験において、慢性進行性腎障害および尿路結石症の証拠が認められた。当会議は、90 日間試験で病理学的変化が見られず、腎臓病巣に関する用量-反応関係が認められず、N-アセチルグルホシネート投与に関連してナトリウム濃度が高くなり、高齢ラットで腎臓病変の有病率が高いことに注目し、ラット長期試験で認められた腎臓病変がヒトでのリスク評価にとって意味がないものであると結論した。2000 ppm（91 mg/kg 体重/日に相当）以上を投与した雄ラットで副腎皮質過形成、副腎壊死および結節性多発性動脈炎の発生率上昇が認められ、これらの用量の雌ラットで脾臓における骨髄外造血の発生率上昇が認められた。最も高感度な動物であるラットでの病理学的所見に関する NOAEL は 9 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm であった。

当会議は、検討した最高用量（マウスで 1200 mg/kg 体重/日、ラットで 1000 mg/kg 体重/日）で N-アセチルグルホシネートは発がん性作用を示さないと結論した。

一連の適切な遺伝毒性試験を用いてN-アセチルグルホシネートの評価が行われている。得られた結果から判断して、当会議は、N-アセチルグルホシネートが遺伝毒性物質でないと結論した。

ラット二世代生殖毒性試験において、用量700 mg/kg体重/日まで、N-アセチルグルホシネートを投与しても生殖能および転帰に影響が生じることはなかった。本化合物はラットまたはウサギのいずれについても催奇形性作用を示さず、ラットに対する胎児毒性は認められなかった。160 mg/kg体重/日以上のN-アセチルグルホシネート曝露を受けたウサギの胎児において、過剰肋骨発生率の上昇が認められた。この所見は、この用量で見られた母動物毒性による二次的なものかもしれないと考えられた。胎児毒性および母動物毒性に関するNOAELは64 mg/kg体重/日であった。

3-[Hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acid

グルホシネート-アンモニウムの代謝物である3-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acidの遺伝毒性、急性毒性、短期毒性および催奇形性に関する一連の試験の要約が入手された。これらの試験で認められた最低NOAEL（50 mg/kg体重/日）は、グルホシネート-アンモニウムのADIを導き出すのに用いたNOAELに比べて25倍高い。

総合的評価

今回の会議では、N-アセチルグルホシネートおよび3-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acidの毒性とグルホシネート-アンモニウムの毒性について比較評価し、これらの代謝物の毒性が親化合物の毒性と同等またはそれ未満であると結論した。当会議では、グルホシネート-アンモニウム、N-アセチルグルホシネートおよび3-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acid（単独または併用）のグループとしてのADIを0～0.02 mg/kg体重と規定した。この値は、工業用グルホシネート-アンモニウムを投与したラット長期試験で得られたNOAELに安全係数100倍を適用して1991年のJMPRで規定されたグルホシネート-アンモニウムのADIと同じである。

今回の会議において、急性毒性が軽微であることから、グルホシネート-アンモニウム、N-アセチルグルホシネートおよび 3-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acid の急性参照用量を規定する必要はないと結論された。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

グルホシネート-アンモニウム（1991 JMPR より引用）

マウス：80 ppm、11 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における毒性）

ラット：40 ppm、2.1 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における毒性）

120 ppm、6 mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性試験における毒性）

10 mg/kg 体重/日（発生毒性試験で検討した最高用量における発生作用）

2.2 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物および胎児毒性）

ウサギ：6.3 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物および胎児毒性）

20 mg/kg 体重/日（発生毒性試験で検討した最高用量における発生作用）

イヌ：4.5 mg/kg 体重/日（1 年間試験における毒性）

N-アセチルグルホシネート

マウス：1000 ppm、150 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における毒性）

ラット：200 ppm、9 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における毒性）

2000 ppm、140 mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性試験における親動物毒性）

10,000 ppm、700 mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性試験で検討した最高用量における生殖作用）

1000 mg/kg 体重/日（発生毒性試験で検討した最高用量）

ウサギ：400 mg/kg 体重/日（発生毒性試験で検討した最高用量における発生作用）

64 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物および胎児毒性）

イヌ：500 ppm、19 mg/kg 体重/日に相当（90 日間試験における毒性）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重（グルホシネート-アンモニウム、N-アセチルグルホシネートおよび 3-[hydroxy(methyl)phosphinoyl]propionic acid、単独または併用）

急性参照用量の推定

不要

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

158　クレソキシムメチル
JMPR
(P-JM-158-952) 952_ Kresoxim-methyl (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological) (1998)

コメント

クレソキシムメチルを経口投与したときの吸収率は 50 mg/kg 体重投与時で約 60%、500 mg/kg 体重投与時で 25%であった。クレソキシムメチルは主として胆汁（48 時間以内に低用量投与時で 40%、高用量投与時で 15%）を介して糞中（低用量投与時で 70%、高用量投与時で 80%）に排泄され、尿中排泄量低用量投与時で約 20%、高用量投与時で 10%）はこれより少ない。放射能の最高血漿中濃度到達時間は低用量投与時で 0.5～1 時間、高用量投与時で 8 時間であった。また、血漿中での半減期は低用量投与時で 17～19 時間、高用量投与時で 22～31 時間であった。残留物濃度が最も高かったのは肝臓であるが、肝臓を含めて、低用量投与時の全ての組織中濃度が 120 時間後の時点で 0.1 g eq./g 組織未満となった。

クレソキシムメチルを経口投与すると、親化合物の高い割合が糞中に検出されたが、投与 4 時間後の時点で組織または胆汁中には検出されなかった。ラットにおいて、34 種類のクレソキシムメチル代謝物が同定された。推定代謝経路はエステル、オキシムエーテルおよびベンジルエーテル結合の加水分解性開裂、フェノキシ環 p 位の水酸化、アリール-メチル基の水酸化およびその後の対応するカルボン酸への酸化、生じた水酸基のグルクロン酸または硫酸抱合である。ラットおよび植物中の主代謝物は、コード番号 490 M1 の遊離酸 {(E)-methoxyimino[alpha-(ortho-tolyloxy)-ortho-tolyl]acetic acid}、アリール-メチル基の水酸化によって生じるその水酸化誘導体である 490M2 [alpha-(ortho-hydroxymethylphenoxy)-ortho-tolyl(methoxyimino)acetic acid]、p-ヒドロキシトリロキシ産物である 490M9 [alpha-(para-hydroxy-ortho-tolyloxy)-ortho-tolyl(methoxyimino)acetic acid]、およびこれらの抱合体であった。490M1、490M2 および 490M9 の急性毒性は全て軽微であり、変異原性は認められなかった。

クレソキシムメチルの急性毒性に関して WHO による分類評価は行われていない。

B6C3F$_1$ マウスを用いた用量設定試験において、28 日間にわたり飼料中濃度 0、500、2000 または 8000 ppm のクレソキシムメチルを混餌投与した。NOAEL は 2100 mg/kg 体重/日に相当する 8000 ppm であった。C57B1/6N マウスに飼料中濃度 0、250、1000、4000 または 8000 ppm のクレソキシムメチルを混餌投与した 3 ヵ月間試験における NOAEL は 1900 mg/kg 体重/日に相当する 8000 ppm であった。

ラットを用いた用量設定試験において、28 日間にわたり飼料中濃度 0、1000、4000 または 16,000 ppm のクレソキシムメチルを混餌投与した。雄ラットの NOAEL は、1500 mg/kg 体重/日に相当する 16,000 ppm で認められた血清中γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇に基づいて、370 mg/kg 体重/日に相当する 4000 ppm とされた。ラットに飼料中濃度 0、10、50 または 8000 ppm のクレソキシムメチルを混餌投与した 3 週間毒性試験における NOAEL は、8000 ppm で認められた肝臓γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇に基づいて、3 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm とされた。ラットに飼料中濃度 0、500、2000、8000 または 16,000 ppm のクレソキシムメチル（純度 98.7%）を混餌投与した 90 日間毒性試験において、雌ラットの NOAEL は、2000 ppm 以上で認められた相対的肝臓重量増加に基づいて、43 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm とされ、雄ラットの NOAEL は、8000 ppm 以上で認められた体重増加抑制および血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇に基づいて、150 mg/kg 体重/日に相当する 2000 ppm とされた。

イヌを用いた 3 ヵ月間毒性試験において、飼料中濃度 0、1000、5000 または 25,000 ppm のクレソキシムメチルを投与した。NOAEL は、25,000 ppm の雌雄両方で認められた嘔吐、下痢および体重増加抑制に基づいて、140 mg/kg 体重/日に相当する 5000 ppm とされた。イヌを用いた 12 ヵ月間試験において、飼料中濃度 0、1000、5000 または 25,000 ppm のクレソキシムメチルを投与した。NOAEL は、25,000 ppm の雄イヌで認められた体重減少に基づいて、140 mg/kg 体重/日に相当する 5000 ppm とされた。雌イヌでは、化合物に関連する毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、飼料中濃度 0、400、2000 または 8000 ppm のクレ

ソキシムメチルを 18 ヶ月間にわたり投与した。雌マウスの NOAEL は、2000 ppm における体重減少に基づいて、81 mg/kg 体重/日に相当する 400 ppm とされた。雄マウスの NOAEL は、8000 ppm で認められた体重減少および相対的副腎重量増加に基づいて、300 mg/kg 体重/日に相当する 2000 ppm とされた。この用量において、雌マウスで腎乳頭壊死およびアミロイド肝発生率の上昇が認められた。発がん性を示唆する証拠は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間毒性試験において、飼料中濃度 0、200、800、8000 または 16,000 ppm のクレソキシムメチルを投与した。NOAEL は、8000 ppm および 16,000 ppm の雌雄両方の動物で認められた肝細胞癌発生率の上昇、雄動物で認められた血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇、相対的肝臓重量の増加、好酸球性病巣や混合細胞性病巣の発生率および重症度上昇、および雌動物で認められた最終体重の減少および体重増加抑制に基づいて、36 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm とされた。胆汁性嚢胞および胆管増殖の発生率上昇も認められた。

ラット発がん性試験において、飼料中濃度 0、200、800、8000 または 16,000 ppm のクレソキシムメチルを 24 ヵ月間投与した。胆管変化の証拠として、16,000 ppm 投与群の雌ラットで胆汁性嚢胞および胆管線維症の発生率上昇が認められた。この用量において、雄ラットで相対的肝臓重量の増加および肝細胞肥大の発生率上昇が認められた。8000 ppm 以上の雌雄両方の動物で認められた肝細胞癌発生率の上昇、体重減少および体重増加抑制、好酸球性病巣や混合細胞性病巣の発生率上昇に基づいて、NOAEL は 36 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm とされた。腫瘍性作用および非腫瘍性作用に関する総合的 NOAEL は、36 mg/kg 体重/日に相当する 800 ppm であった。

一般的に、発がん過程は、イニシエーション、プロモーション、プログレッションの 3 段階に分割されると認識されている。腫瘍イニシエーションおよびプロモーション作用に関する試験を含めて、クレソキシムメチルに関する一連のメカニズム試験が実施された。腫瘍イニシエーション作用に関する試験において、ラットに用量 2400 mg/kg 体重のクレソキシムメチルを単回投与しても、肝細胞病巣数は増加しなかった。クレソキシムメチルのプロモーション作用に関する試験において、ラットにイニシエーション作用を示す用量の N-ニトロソジエチルアミンを投与した後、飼料中濃度 0、200、800、8000 または 16,000 ppm

のクレソキシムメチルを6週間混餌投与した。コンピュータ画像分析による肝臓病変の定量的解析から、胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ陽性肝細胞病巣の数および面積の有意な用量依存的上昇が明らかになり、用量8000 ppm以上でクレソキシムメチルの肝臓に対する発がんプロモーション作用が示唆された。プロモーション作用に関するNOAELは43 mg/kg体重/日に相当する800 ppmであった。

DNA合成期（S期）における肝細胞DNAへのブロモデオキシウリジン取り込みを測定することにより、ラット肝臓中での肝細胞増殖に対するクレソキシムメチルの影響について検討する4試験が実施された。その結果、門脈周囲の肝細胞に対するクレソキシムメチルの選択的細胞増殖作用が明らかになった。NOAELは61 mg/kg体重/日に相当する800 ppmであり、一方、8000 ppm以上の処置を行った動物で統計的に有意な細胞増殖亢進が認められた。若齢ラットと高齢ラットの感受性に差は認められなかった。

細菌および哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験、不定期DNA合成試験、in vitro細胞遺伝学的試験、in vivo小核試験およびex vivo不定期DNA合成試験など、一連の試験を実施してクレソキシムメチルの遺伝毒性作用について検討した。In vitro外因性代謝活性化系存在下、クレソキシムメチルは中等度の染色体異常誘発作用を示したが、ラット骨髄を用いる小核試験を含めて、他の試験系では陽性作用は認められなかった。当会議は、クレソキシムメチルに遺伝毒性作用はないと結論した。ラットにおける3種類の主代謝物は、*Salmonella typhimurium*を用いるin vitro復帰変異試験で突然変異を誘発しなかった。

8000 ppm以上を投与したラットで認められた肝臓腫瘍の発生率上昇は、細胞増殖亢進に関連するものであると考えられた。メカニズムに関する試験から、肝細胞増殖の亢進が認められる最低用量と一致する8000 ppmでクレソキシムメチルに腫瘍プロモーション作用があることが示唆された。これらの結果から、腫瘍形成メカニズムに関する閾値が示唆される。当会議は、濃度800 ppmのクレソキシムメチルに発がん性作用はないと結論した。

ラット二世代生殖毒性試験において、雌雄それぞれの親動物毒性に関するNOAELは1000 ppm、F_0後世代動物毒性に関するNOAELは100 mg/kg体重/日、F_1後世代動物毒性に関するNOAELは88 mg/kg体重/日であった。これらは4000 ppm以上で認められた体重減少、

体重増加抑制、血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇および相対的腎臓重量の増加に基づくものであった。児動物毒性に関するNOAELは、4000 ppm以上で認められた体重減少および体重増加抑制に基づいて、F_1児動物で110 mg/kg体重/日、F_2児動物で97 mg/kg体重/日に相当する1000 ppmであった。

ラット発生毒性試験における胚および胎児毒性に関するNOAELは400 mg/kg体重/日であった。最高用量である1000 mg/kg体重/日まで、母動物毒性または催奇形性作用は認められなかった。ウサギを用いた発生毒性試験において、最高用量である1000 mg/kg体重/日まで、クレソキシムメチルによって毒性が誘発されることはなかった。

ラットを用いた24ヵ月間毒性および発がん性試験のNOAEL 800 ppm（36 mg/kg体重/日に相当）および安全係数100倍に基づいて、ADIは0～0.4 mg/kg体重と設定された。

クレソキシムメチルの急性毒性作用は軽微であり、発生毒性作用を示さないことから、急性参照用量は設定しなかった。当会議は、残留物の急性摂取によって消費者にリスクが生じる可能性は低いと結論した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：400 ppm、81 mg/kg体重/日に相当（18ヵ月間毒性試験）

ラット：800 ppm、36 mg/kg体重/日に相当（2年間毒性および発がん性試験）

1000 ppm、88 mg/kg体重/日に相当（二世代生殖毒性試験）

400 mg/kg体重/日（発生毒性試験）

ウサギ：1000 mg/kg体重/日（発生毒性試験；検討した最高用量）

イヌ：5000 ppm、140 mg/kg体重/日に相当（12ヵ月間毒性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.4 mg/kg体重

急性参照用量の推定

設定せず（不要）

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの観察

159　クレトジム
JMPR
(P-JM-159-879) 879_ Clethodim (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology) (1994)

コメント

ラットにクレトジムを経口投与すると速やかに吸収された。クレトジムは主として尿を介して速やかに排泄され、少量が糞中および二酸化炭素として排泄された。消失パターンまたは組織分布に有意な用量比例性または性差はなく、生体内蓄積を示す証拠は認められなかった。

ラットで推定されているクレトジムの主代謝経路はクレトジムスルホキシドへの酸化である。その他の推定経路はN-O結合の開裂によるイミンの形成、S-エチル基のS-メチルへの変換、オキサゾールの生成、および5位の水酸化である。同定されている尿中代謝物はクレトジムおよび5-ヒドロキシクレトジムのスルホキシド体およびスルホン体、イミンおよびS-メチルクレトジムのスルホキシド体およびオキサゾールのスルホン体である。

ラットおよびマウスにクレトジムを経口投与したときの急性毒性は軽度～中等度であった。クレトジムの毒性ハザードに関してWHOによる分類評価は行われていない。

マウス、ラットおよびイヌにクレトジムを短期および長期混餌投与したときの主要標的器官は肝臓であった。肝臓に対する作用は肝臓重量増加および小葉中心性肥大として発現した。ラットに用量250 mg/kg体重/日のクレトジムを投与した試験において、肝チトクロームP450誘導を示す証拠は認められなかった。

飼料中濃度0、100、250、625、1500または4000 ppmのクレトジムを混餌投与したマウス4週間試験におけるNOAELは、625 ppm以上で認められた軽度貧血の証拠に基づいて、38 mg/kg体重/日に相当する250 ppmであった。マウスに飼料中濃度0、20、200、1000または2000-3000 ppmのクレトジムを混餌投与した78週間毒性および発がん性試験における

NOAEL は、1000 ppm 以上で認められた肝臓作用および肺胞マクロファージの発生率上昇に基づいて、30 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm であった。

ラットに飼料中濃度 0、5、200、1000、4000 または 8000 ppm のクレトジムを混餌投与した 5 週間試験における NOAEL は、1000 ppm 以上で認められた肝臓肥大および軽度貧血の証拠に基づいて、13 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm とされた。ラットに飼料中濃度 0、50、500、2500 または 5000 ppm のクレトジムを混餌投与した 13 週間試験および飼料中濃度 0、5、20、500 または 2500 ppm のクレトジムを混餌投与した 2 年間試験における NOAEL は、最初の試験で 25 mg/kg 体重/日、2 番目の試験で 16 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm であることが明らかになった。この NOAEL は濃度 2500 ppm 以上で認められた体重減少および肝臓肥大に基づくものであった。

イヌに用量 0、1、25、75 または 125 mg/kg 体重/日のクレトジムをカプセル経口投与した 13 週間試験において、75 mg/kg 体重/日以上で認められた肝臓重量増加およびコレステロール濃度上昇に基づいて、NOAEL は 25 mg/kg 体重/日とされた。用量 0、1、75 または 200-300 mg/kg 体重/日のクレトジムを投与した 1 年間試験において、75 mg/kg 体重/日以上で認められた処置に関連する肝臓作用に基づいて、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日とされた。

マウスまたはラットを用いた混餌投与発がん性試験において、クレトジムは濃度 2500 ppm まで発がん性を示さなかった。

ラットに飼料中濃度 0、5、20、500 または 2500 ppm のクレトジムを混餌投与した二世代生殖毒性試験において、生殖に対する有害な影響は認められなかった。2500 ppm で認められた親動物の体重減少および摂餌量低下に基づいて、NOAEL は 39 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm とされた。

ラットに用量 0、10、100、350 または 700 mg/kg 体重/日、ウサギに用量 0、25、100 または 300 mg/kg 体重/日のクレトジムを投与して催奇形性試験を実施した。ラットの母動物毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。350 および 700 mg/kg 体重/日という母動物毒性を示す用量で胎児毒性が認められた。700 mg/kg 体重/日という母動物毒性を示す

致死的高用量において、奇形、特に尾部異常（短尾、索状尾または無尾）の発生率上昇が認められた。ウサギの場合、100 および 300 mg/kg 体重/日で母動物毒性が認められ、NOAEL は 25 mg/kg 体重/日とされた。用量 300 mg/kg 体重/日まで、ウサギ胎児に対する有害作用および催奇形性の証拠は認められなかった。

クレトジムに関する一連の適切な in vivo および in vitro 遺伝毒性試験が実施された。当会議は、クレトジムに遺伝毒性作用はないと結論した。

クレトジムのイミンスルホンおよび5-ヒドロキシスルホン代謝物は動物に比べて植物中により多く存在すると報告されているが、急性または短期毒性および催奇形性試験において、これらの代謝物が親化合物であるクレトジムに比べて強力な毒性作用を示すことはなかった。遺伝毒性作用に関する証拠は類似していた。

イヌ 1 年間試験で得られた 1 mg/kg 体重/日という NOAEL および安全係数 100 倍に基づいて ADI を設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：200 ppm、30 mg/kg 体重/日に相当（78 週間毒性および発がん性試験）

ラット：500 ppm、16 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

ウサギ：25 mg/kg 体重/日（催奇形性試験）

イヌ：1 mg/kg 体重/日（1 年間毒性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.01 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの観察

169　クロフェンテジン
JMPR
(P-JM-169-738) **738_ Clofentezine (Pesticide residues in food 1986 evaluations Part II Toxicology) (1986)**

コメント

クロフェンテジンは哺乳動物毒性の軽微な殺ダニ剤である。その作用機序は解明されていない。高用量のクロフェンテジンは肝臓に影響を及ぼす（酵素誘導）。高濃度のクロフェンテジンを含む飼料を用いて前処置を行うと、代謝速度が上昇する。また、甲状腺機能にも影響し、ステロイドホルモン制御に障害を来たす。

ラットにクロフェンテジンを経口投与すると、主として糞中に排泄された。臓器および組織中の残留物濃度は低かった。用量 10 mg/kg 体重を経口投与すると、血漿中濃度は 4～6 時間後に最高値に達した後、半減期 2～3 時間で低下した。

25 日間にわたりラットにクロフェンテジンを投与すると、種々の組織中濃度は 5～10 日後にプラトーに達し、残留物濃度は肝臓中で最も高かった。25 日後の肝臓中濃度は 1 日後に比べて 2～4 倍高く、一方、脂肪中濃度は約 8 倍高かった。

ラット尿中には主に代謝物として排泄された。2 種類の主要代謝経路はクロフェンテジンの水酸化と一塩化硫黄誘導体の生成であった。糞中では、50%が未変化体として排泄され、残りはさらに 20 種類の副次的代謝物に代謝された。

他の動物種（ウサギ、イヌ、ヒヒ）の代謝パターンはラットと類似しており、尿中排泄率に比べて糞中排泄率の方が高かった。ラット、マウス、子ウシ、イヌ、ヤギ、ヒヒで同じ代謝物が生成した。齧歯動物ではメチルチオール化が顕著であり、子ウシおよびヒヒでは、水酸化が顕著であった。

ラット、マウス、ハムスター、モルモットおよびイヌにおけるクロフェンテジンの急性毒性は軽微である。

クロフェンテジンは受胎能または生殖能に影響を及ぼさなかった。400 ppm において全ての世代で母動物作用（成長抑制、肝臓肥大）が認められた。ラットまたはウサギで催奇形性作用を示唆する証拠は認められなかった。

一連の変異原性試験で変異原性作用が示唆されることはなかった。

マウス、ラットおよびイヌに短期間の経口投与を行うと、主な毒性作用として肝臓肥大が誘発された。ラットでは、高用量で成長抑制やヘモグロビン低下が認められるとともに、生化学検査パラメータに対する影響も認められた。全例で病理組織学的肝臓変化に伴って肝臓肥大および肝酵素誘導が認められた。さらに、甲状腺機能やステロイドホルモン制御の変化も認められた（ラットを用いた特殊毒性試験で検討）。

長期試験において、短期試験で認められた作用と同じ作用が認められた。雌マウスにおいて、良性肝臓腫瘍発生率の有意でない上昇が認められた。ラット試験において、比較的低用量で甲状腺濾胞細胞腫瘍の軽度増加が認められた。いずれの作用についても、発がん性を示唆するものであるとは考えられなかった。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：飼料中濃度 50 ppm、5 mg/kg 体重/日に相当

ラット：飼料中濃度 40 ppm、2 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：飼料中濃度 50 ppm、1.72 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重

今後の研究または情報

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. ヒトでの観察
2. 甲状腺に対する作用機序に関する試験
3. 腸肝循環に関する情報

183　クロルピリホス
JMPR
(P-JM-183-959) Pesticide Residues in food 1999 - Toxicological evaluations, CHLORPYRIFOS (1999)

コメント

ラットに放射性標識クロルピリホスを経口投与すると、大部分が速やかに吸収され（投与量の最大約 90%）、投与後約 72 時間以内に主として尿（投与量の 68～93%）および糞（6～15%）中に排泄された。尿中代謝物はクロルピリホスのグルクロン酸抱合体（約 80%）および硫酸抱合体（約 5%）、3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphate（TCP；約 12%）などであった。[^{14}C]クロルピリホス投与後 72 時間以内の組織中残留物濃度は非常に低かった（全般的に 1 ppm 未満）。ラットにおける残留物濃度半減期が最も長かったのは脂肪中での 62 時間であり、他の数動物種の脂肪およびヤギの乳汁中にも低濃度が検出された。

クロルピリホス製剤中毒となったヒトにおいて、ジエチルリン代謝物が一次速度式に従って尿中に排泄され、平均消失半減期は急速相で 6.1±2.2 時間、緩徐相で 80±26 時間であった。志願者における最高血中 3,5,6-TCP 濃度到達時間は経口投与後で 0.5 時間、経皮投与後で 22 時間であったが、両経路による消失半減期は 27 時間であった。尿中回収率は経口投与後で 70%、経皮投与後で 1.3%であった。

クロルピリホスは混合機能オキシダーゼによって速やかに酸化的脱硫により反応性の高いクロルピリホスオキソン体に代謝される。このオキソン体は加水分解によって diethylphosphate および 3,5,6-trichloropyridinol に不活性化されるが、副次的反応経路として monoethyl 3,5,6-trichloro-2-pyridinyl phosphorothioate に加水分解される。

経口投与時の LD_{50} 値が最も低かったのはラットにおける 96 mg/kg 体重（範囲、96～475 mg/kg 体重）であり、マウスでは 100 mg/kg 体重（範囲、100～150 mg/kg 体重）であった。一般的に雌ラットは雄ラットに比べてクロルピリホスの急性作用に対する感受性が高かっ

た。クロルピリホスの急性中毒徴候はコリンエステラーゼ阻害と一致していた。急性経皮投与後の LD_{50} 値はラットで＞2000 mg/kg 体重、ウサギで＞1200 mg/kg 体重であった。

WHO（1999）はクロルピリホスを「中等度有害物質」に分類している。

クロルピリホスはウサギの眼および皮膚に対して刺激性を示したが、Magnusson-Kligman maximization test または Buehler test によるモルモット皮膚感作性試験において、皮膚感作反応を誘発しなかった。

短期試験において、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL はイヌで 0.03 mg/kg 体重/日、ラットで 0.1 mg/kg 体重/日であった。また、脳コリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL はイヌおよびラットで 1 mg/kg 体重/日であった。毒性徴候は主としてコリン作動性徴候や体重減少および/または摂餌量低下に限られていた。短期試験におけるこれらの作用に関する NOAEL はラットで 1 mg/kg 体重/日であり、臨床徴候に関する NOAEL はイヌで 3 mg/kg 体重/日であった。マウスにおいて、眼作用および病理組織学的変化（副腎脂肪生成性色素沈着および角膜炎など）が認められた（NOAEL、50 ppm；7 mg/kg 体重/日に相当）。ラットにおいて、副腎束状帯の脂肪空胞化増加および血液学的検査・生化学検査パラメータ変化に関する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。ラットにクロルピリホスを 21 日間経皮投与したときの赤血球および脳コリンエステラーゼ阻害に関する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

長期試験でも、コリンエステラーゼ活性阻害が全ての動物種における主要毒性所見であった。ラットにおいて、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日、脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であったが、用量 10 mg/kg 体重/日まで臨床徴候は認められず、体重減少に関する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。マウスにおいて、6.1 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm で赤血球および脳アセチルコリンエステラーゼ活性が阻害され、NOAEL は 0.7 mg/kg 体重/日に相当する 5 ppm であった。最高飼料中濃度である 250 ppm（32 mg/kg 体重/日に相当）のみでコリン作動性徴候および体重減少が報告された。処置に関連する他の所見は、マウスでの肝臓に対する作用（NOAEL＝50 ppm；6.6 mg/kg 体重/日に相当）、ラットでの副腎重量増加

（NOAEL＝1 mg/kg 体重/日）などであった。いずれの長期試験においても、処置に関連した腫瘍性病変発生率の上昇は認められなかった。当会議は、クロルピリホスがヒトに対して発がん性リスクを示す可能性は低いと結論した。

一連の適切な in vitro および in vivo 遺伝毒性試験において、クロルピリホスに遺伝毒性作用は認められなかった。当会議は、クロルピリホスに遺伝毒性はないと結論した。

ラットを用いた多世代生殖毒性試験で認められたクロルピリホス処置に関する作用は、他の短期および長期試験で見られた所見と一致するコリンエステラーゼ活性の阻害、および児動物の生育力、体重および生存率の低下によって特徴付けられる胎児毒性に限られていた。処置に関連する重大な臨床徴候の報告はなかった。母動物の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL は 0.1 mg/kg 体重/日、脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。発生毒性に関する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。検討した最高用量である 5 mg/kg 体重/日において、生殖パラメータに対する影響は認められなかった。

マウス、ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験における母動物作用は、赤血球および/または脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害やコリン作動性徴候（最小 NOAEL、ラットおよびマウスにおける 1 mg/kg 体重/日）および体重減少や摂餌量低下（最小 NOAEL、ラットにおける 2.5 mg/kg 体重/日）などであった。観察された胎児毒性（最小 NOAEL、ラットにおける 2.5 mg/kg 体重/日）および発生毒性（NOAEL、ラットにおける 1 mg/kg 体重/日）は処置に関連した母動物毒性と一致しており、いずれの試験においても、処置に関連した奇形を示す証拠は認められなかった。子宮内および分娩後期間にわたり最高用量 5 mg/kg 体重までのクロルピリホス曝露を受けた児動物において、認知機能（学習、記憶、習慣性）に対する影響は認められなかったが、他の試験の所見と一致して、これより低い用量でコリンエステラーゼ活性阻害、脳重量低下、発育遅延が認められた。

遅発性神経毒性試験において、ニワトリにクロルピリホスを単回または反復投与した。コリンエステラーゼおよび神経障害標的エステラーゼ活性の有意な阻害が認められ、数試験で軽度遅発性神経障害が認められた。少なくとも一部の処置動物が生存できるようにする

ため、常に積極的解毒療法が必要となった。クロルピリホスには顕著なコリン作動性毒性があるにもかかわらず、遅発性神経毒性を誘発することを示す証拠はなく、91 日間にわたり最高 10 mg/kg 体重/日のクロルピリホス投与を受けたニワトリの神経組織において、病理組織学的病変の発生率上昇は認められなかった。ラットに最高 100 mg/kg 体重を単回投与した試験、最高 10 mg/kg 体重を 4 週間反復投与した試験、最高 15 mg/kg を 13 週間反復投与した試験など複数の試験において、処置に関連した神経学的病変または認知機能に対する影響は認められず、神経障害標的エステラーゼ活性の阻害も認められなかったが、一部の用量で赤血球、脳および末梢組織中のコリンエステラーゼ活性の有意な阻害が認められた。精巣の機能的観察を行った試験において、脳アセチルコリンエステラーゼが 60%以上阻害されるか、全血中コリンエステラーゼ活性が 80%以上阻害される用量の単回投与後のみに、臨床中毒徴候が認められた。

12 時間にわたり最高 5 mg/kg 体重/日のクロルピリホスを志願者の皮膚に単回投与しても、赤血球コリンエステラーゼ活性が有意に阻害されることはなかった。4 週間にわたり 5 mg/kg 体重/日の 12 時間経皮曝露を 20 回または 25 mg/kg 体重/日の 12 時間曝露を 3 日連続して実施した場合、血漿コリンエステラーゼ活性は阻害されたが、赤血球コリンエステラーゼ活性はいずれの処置条件下においても阻害されなかった。

志願者に対して最高 1 mg/kg 体重/日の単回経口投与または最高 0.1 mg/kg 体重/日の 9 日間反復経口投与を実施しても、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が有意に阻害されることはなかった。これらの試験で臨床徴候が認められることはなかった。2 mg/kg 体重の単回経口投与を受けた女性志願者 1 名（1 群当たり男性 6 名、女性 6 名）で赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。

推定用量 300～400 mg/kg 体重でクロルピリホス中毒となった症例において、リンパ球の神経障害標的エステラーゼ活性および血漿・赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性の有意な阻害が報告され、積極的な集中的解毒療法および人工換気を必要とする重度コリン作動性徴候が認められた。中毒発生数週間後に有機リン化合物によって誘発される遅延性多発性神経障害と一致する軽度遠位軸索障害が報告された。

1982年の会議で設定された0〜0.01 mg/kg体重というADIは、ヒトでの赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関する0.1 mg/kg体重/日というNOAELに基づくものであった。今回の会議において、マウス、ラットおよびイヌを用いた試験で得られた脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に関するNOAELである1 mg/kg体重/日と安全係数100倍、および9日間にわたり曝露を受けたヒト被験者の赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害に関するNOAELである0.1 mg/kg体重/日と安全係数10倍に基づいて、このADIを確認した。

当会議では、志願者にクロルピリホスを単回経口投与した試験で得られた赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害に関するNOAELである1 mg/kg体重と安全係数10倍に基づいて、0.1 mg/kg体重という急性参照用量を設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：5 ppm、0.7 mg/kg体重/日に相当（79週間毒性および発がん性試験における毒性）

1 mg/kg体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

10 mg/kg体重/日（発生毒性試験における胎児毒性）

ラット：1 mg/kg体重/日（2年間毒性および発がん性試験における毒性）

1 mg/kg体重/日（二世代生殖毒性試験における発生毒性および親動物毒性）

1 mg/kg体重/日（発生毒性試験における母動物毒性および発生毒性）

2.5 mg/kg体重/日（発生毒性試験における胎児毒性）

ウサギ：81 mg/kg体重/日（発生毒性試験における母動物毒性および胎児毒性）

イヌ：1 mg/kg体重/日（2年間毒性試験における毒性）

ヒト：0.1 mg/kg体重/日（9日間経口投与を受けた男性で検討した最高用量において赤血球コリンエステラーゼ活性阻害なし）

1 mg/kg体重/日（単回経口投与を受けた成人志願者における赤血球コリンエステラーゼ活性阻害）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.01 mg/kg 体重

急性参照用量の推定

0.1 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

184　クロルピリホスメチル
JMPR
(P-JM-184-840) 840_ Chlorpyrifos-methyl (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)

コメント

用量 0、0.05、0.1、1 または 50 mg/kg 体重/日のクロルピリホスメチルを混餌投与したラット 2 年間試験において、本化合物に発がん性作用は認められなかった。

病理組織学的検査において、副腎束状帯の空胞化発生率と他の臓器の空胞化発生率の間に相関関係は認められなかった。高用量を除く全ての用量水準における副腎束状帯空胞化発生率は、同じ実験施設で同じ時期に実施されたラット試験で認められた発生率の範囲内であった。従って、この試験の NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると判断された。

1975 年の合同会議において、4 週間にわたり各群 5 名の男性に 0、0.03 または 0.1 mg/kg 体重/日のクロルピリホスメチルを投与したヒト試験の評価を行った。血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性、血液学的検査、血液生化学検査、血圧、脈拍数および眼科学的検査に関して、試験群は男性 4 名からなる対照群と同等であった。NOAEL は検討した最高用量である 0.1 mg/kg 体重/日であった。

1991 年の合同会議で設定された ADI は、ラット副腎病理変化に基づく NOAEL である 0.1 mg/kg 体重/日に 100 倍の安全係数を適用して得られたものである。ラット副腎に関する NOAEL が修正され、今回の会議では、ヒトデータ（NOAEL＝0.1 mg/kg 体重/日）に 10 倍の安全係数を適用して ADI を設定した。この ADI は、ラット試験における NOAEL（1 mg/kg 体重/日）に基づき、安全係数 100 倍を適用することによって裏付けられる。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：50 ppm、3.9 mg/kg 体重/日に相当（78 週間試験）

ラット：1 mg/kg 体重/日（2 年間混餌投与試験）

ヒト：0.1 mg/kg 体重/日（4 週間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.01 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

186　クロルフェンビンホス
JMPR
(P-JM-186-877) 877_ Chlorfenvinphos (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology) (1994)

コメント

クロルフェンビンホスの主要生体内変換過程は脱エチル化により対応するホスホジエステルへ解毒される過程であり、ミクロソーム酵素が重要な役割を果たしている。クロルフェンビンホスの in vitro 代謝速度に種差が認められている。ヒト肝酵素による酸化的代謝はウサギ肝酵素による酸化的代謝と同等であった。

クロルフェンビンホスを単回経口投与したときの毒性はラットで非常に重度であり、マウスおよびモルモットで重度、ウサギおよびイヌで中等度～軽度であった。観察された臨床徴候はコリンエステラーゼ阻害と一致するもので、振戦、線維束性収縮および流涎などであった。酵素誘導剤で前処置を行うと、急性経口投与による LD_{50} 値が上昇する。急性経口投与時の LD_{50} 値で認められる種差はクロルフェンビンホスの解毒に関与する肝臓代謝酵素の活性を反映している。WHO（1992）はクロルフェンビンホスを非常に有害な物質に分類している。

マウスに飼料中濃度 0、1、10、100 または 1000 ppm のクロルフェンビンホスを混餌投与した 4 週間試験において、100 または 1000 ppm 投与群の動物で血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性が阻害された。脳コリンエステラーゼ活性は 10 または 1000 ppm 投与群の雄マウス、全用量群の雌マウスで阻害された。従って、雌マウスの NOAEL を規定することはできなかった。雄マウスの NOAEL は 0.18 mg/kg 体重/日に相当する 1 ppm であった。

イヌに飼料中濃度 0、3、100 または 3000 ppm のクロルフェンビンホスを混餌投与した 1 年間試験において、雄イヌで赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害および相対的副腎重量の増加が認められ、最高用量群の雌イヌで相対的甲状腺重量の増加が認められた。NOAEL は 2.8 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm であった。

マウスに 0、1、25 または 625 ppm のクロルフェンビンホスを混餌投与した発がん性試験において、腫瘍発生率の上昇は認められなかった。最高用量群のマウスで赤血球および脳コリンエステラーゼ活性が阻害された。NOAEL は 3.7 mg/kg 体重/日に相当する 25 ppm であった。

ラットに飼料中濃度 0、0.3、1、3 または 30 ppm のクロルフェンビンホスを混餌投与した 2 年間の毒性および発がん性試験において、30 ppm 投与群のラットで赤血球および脳コリンエステラーゼ活性が阻害された。発がん性を示す証拠は認められなかった。NOAEL は 0.15 mg/kg 体重/日に相当する 3 ppm であった。

ラットに飼料中濃度 0、1、10 または 100 ppm のクロルフェンビンホスを混餌投与した二世代生殖毒性試験において、10 または 100 ppm 投与群の動物で脳コリンエステラーゼ活性の低下、着床後損失および繁殖損失が認められた。NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日に相当する 1 ppm であった。

2 つの催奇形性試験（一方はラット、もう一方はウサギ）において、母動物毒性を示す用量で胚毒性は認められず、催奇形性が示唆されることはなかった。ラットの母動物毒性に関する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日、発生毒性に関する NOAEL は検討した最高用量である 3 mg/kg 体重/日であった。ウサギの母動物毒性に関する NOAEL を規定することはできず（＜25 mg/kg 体重/日）、発生毒性に関する NOAEL は＞100 mg/kg 体重/日であった。

クロルフェンビンホスは外因性代謝活性化系存在下、*Salmonella typhimurium* TA100 菌株を用いる復帰変異試験のみでプレート当たり 1000 μg の用量で変異原性を示した。細菌を用いる他の試験系では不活性であり、酵母を用いる有糸分裂組換え試験またはヒトリンパ球を用いる in vitro 染色体異常試験で陰性結果となった。また、クロルフェンビンホスはチャイニーズハムスター骨髄細胞を用いる染色体異常試験または雄マウスを用いる in vivo 優性致死試験で陽性反応を示さなかった。当会議は、クロルフェンビンホスに遺伝毒性作用はないと結論した。

ニワトリを用いた遅発性神経毒性試験に関する評価は行われていない。

ヒトでの観察所見を使用して ADI を推定するのは適切ではないと考えられた。

ラット二世代生殖毒性試験で得られた 0.05 mg/kg 体重/日という NOAEL と安全係数 100 倍に基づいて、ADI を設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：25 ppm、3.7 mg/kg 体重/日に相当（2 年間発がん性試験）

ラット：3 ppm、0.15 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

1 ppm、0.05 mg/kg 体重/日に相当（二世代生殖毒性試験）

1 mg/kg 体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）

ウサギ：＜25 mg/kg 体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）

イヌ：100 ppm、2.8 mg/kg 体重/日に相当（1 年間毒性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.0005 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. 神経障害標的エステラーゼを推定するニワトリを用いた遅発性神経毒性試験
2. ヒトでの継続観察

哺乳動物を用いた in vivo 薬物動態試験

188　クロルプロファム
JMPR
(P-JM-188-971) **Pesticide residues in food 2000 - CHLORPROPHAM (2000)**

コメント

^{14}C-芳香環標識クロルプロファムをラットに経口投与すると、消化管から速やかに吸収され、吸収率は高かった。24 時間以内に投与量の 82～92%が尿中に、3～5%が糞中に排泄された。また、^{14}C-側鎖標識クロルプロファムをラットに経口または腹腔内投与すると、投与量の約 50%が 72 時間以内に尿中に排泄され、その大部分が 24 時間以内に排泄された。糞中排泄率は約 5%であり、72 時間以内に 20～35%が $^{14}CO_2$ として排泄された。

ラット、授乳中のヤギおよび産卵中のニワトリにおけるクロルプロファムの代謝は定性的に類似している。多数の代謝物が同定されており、主代謝経路は芳香環の 4'水酸化、イソプロピル側鎖の酸化およびカルバメートの加水分解であり、これに続いて、クロロアニリンへの転位反応や硫酸またはグルクロン酸による多数の生成産物の抱合反応が起こる。ラットにおける主要代謝物はアリール O-硫酸抱合体と尿および糞中の遊離型主代謝物である p-ヒドロキシクロルプロファムである。

ラットに静脈内投与したときに相当量（約 40%）の胆汁排泄が認められるとともに、経口投与後の糞中排泄率が低かったことから、胆汁中に排泄された代謝物がほぼ完全に再吸収されることが示唆された。吸収後、クロルプロファムは速やかに脳を含む全ての組織へと分布し、組織中濃度は投与 2 時間後に最高値に達し、その後、血液、脂肪、脳を含む組織中の放射能濃度は半減期 3～11 時間で速やかに低下する。放射性標識化合物を用いた試験から、用量 5 mg/kg 体重を単回または反復（15 日間）投与した後の組織蓄積は極わずか（≦ 0.05 mg/kg）であることが明らかになった。用量 5 mg/kg 体重を単回静脈内投与した場合、組織中に残留物は検出されなかった。妊娠ラットに経口投与した場合、標識体は速やかに母動物から胎児へと移行するとともに、分娩後は乳汁を介して母動物から児動物へと移行

した。

ヤギにおいて、速やかな吸収と排泄が認められ、主排泄経路は尿中排泄であった。放射能の少量が糞中に排泄された。乳汁移行量（<0.5 mg/kg）および肝臓滞留量（<0.5 mg/kg）は投与量の約 1%に過ぎず、脂肪や筋肉中での蓄積量（<0.03 mg/kg）はさらに 1～2 桁低かった。産卵中のニワトリにおいて、総産卵物中に検出された放射能は投与量の 0.03%のみであった（最大残留量、卵白 0.074 mg/kg、卵黄 0.23 mg/kg）。組織および臓器中の放射能残渣は極わずかであり、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚で<0.5 mg/kg、大腿筋で 0.015 mg/kg、胸筋で 0.006 mg/kg であった。

クロルプロファムの急性毒性は軽微であり、ラットに経口投与したときの LD_{50} は 2000～4200 mg/kg 体重、ラットおよびウサギに経皮投与したときの LD_{50} は>2000 mg/kg 体重であった。クロルプロファムを吸入投与したときの毒性も極軽度であった。空気中濃度を 470 mg/m^3 以上にすることは不可能であり、この濃度で死亡例は認められなかった。クロルプロファムはウサギの眼または皮膚に対して刺激性を示さなかった。Bühler Test、Open epicutaneous Test、または Magnusson Kligman Test によるモルモット皮膚感作性試験において、クロルプロファムは皮膚感作反応を誘発しなかった。Split Adjuvant Test による皮膚感作性試験では、検討したモルモットの 30%で皮膚感作反応を誘発したが、クロルプロファムがヒトで感作反応を誘発する可能性は低いと当会議は結論した。WHO（1999）は、通常の使用でクロルプロファムが急性ハザードを示す可能性は低いと分類している。

マウス、ラット、イヌを用いたクロルプロファムの短期、中期および長期試験において、造血器系が主要毒性標的器官であり、メトヘモグロビンの増加を含む赤血球の形態やパラメータの変化、溶血作用と一致する脾臓や肝臓の変化が認められた。ラットにおいて赤血球の障害は 47 mg/kg 体重/日以上の用量で認められた。クロルプロファムを 28 日間混餌投与または 90 日間カプセル投与したイヌにおいて、赤血球に影響を及ぼす用量と同程度または低い用量で甲状腺に対する影響が認められた。LOAEL はマウスで 190 mg/kg 体重/日であり（1 試験）、NOAEL はマウスで 210 mg/kg 体重/日（1 試験）、ラットで 10 mg/kg 体重/日（2 試験）、クロルプロファムを混餌投与したマウスおよびラットならびに 3 ヵ月間にわたりカプセル投与したイヌで 25 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた慢性毒性試験でも造血器系が主要毒性標的器官であり、脾臓中での血球新生亢進およびヘモジデリン沈着、肝臓中での血球新生亢進および骨髄細胞充実度の上昇が認められた。NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。ラットでもマウスと類似した影響が認められるとともに、これに加えて、体重増加抑制、尿中ビリルビン濃度上昇および肝臓細網内皮細胞の色素沈着が認められた。LOAEL は最低用量である 30 mg/kg 体重/日であった。クロルプロファムを 60 日間にわたりカプセル投与したイヌにおける NOAEL は、甲状腺重量増加、チロキシン濃度低下（甲状腺刺激ホルモンによる刺激試験）およびときにトリヨードチロニン濃度低下などの甲状腺に対する影響が認められたことから、5 mg/kg 体重/日とされた。これより高用量で赤血球パラメータの変化および肝臓重量増加が認められたが、これらの作用はマウスやラットほど顕著なものではなかった。しかしながら、この試験では、メトヘモグロビンやハインツ小体濃度を測定しなかったことに注意する必要がある。

ウサギにクロルプロファムを 21 日間経皮曝露すると、検討した最低用量（100 mg/kg 体重/日）で皮膚刺激および顕微鏡的皮膚変化が誘発された。この場合も、全身吸収された後の主要毒性標的器官は造血器系であり、網状赤血球数が増加した。全身作用に関する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

マウスに最高 1000 mg/kg 体重/日までクロルプロファムを混餌投与しても発がん性作用は認められなかった。ラットを用いた試験において、検討した最高用量である 1000 mg/kg 体重/日の混餌投与で良性ライディッヒ細胞腫の発生率が有意に上昇した。現在得られている情報に基づいて、ラットでは、精巣のホルモン制御メカニズムの障害が関与する間接的非遺伝毒性メカニズムによって良性ライディッヒ細胞腫が増加すると考えられる。この仮説について適切に設計された試験で確認する必要がある。

細菌および哺乳動物細胞を用いた種々の変異原性試験ならびに in vitro および in vivo 細胞遺伝学的試験において、クロルプロファムは遺伝毒性作用を示さなかった。しかしながら、細胞形質転換 2 試験、不定期 DNA 合成 1 試験および染色体異常 1 試験を含む一部の in vitro 試験で弱い陽性結果または疑陽性結果が得られた。当会議は、クロルプロファムが in vitro

で弱い遺伝毒性作用を示す可能性があるが、ヒトに対するリスクは考えにくいと結論した。この結論は適切な in vivo 試験で検証する必要がある。入手されている情報に基づいて、当会議は、クロルプロファムがヒトで発がん性作用を示す可能性は非常に低いと結論した。

ラット二世代生殖毒性試験でクロルプロファムの生殖毒性について検討した。母動物毒性に関する NOAEL は、他の短期試験で認められた作用と類似した造血器系に対する作用に基づいて、1000 ppm（50 mg/kg 体重/日に相当）であるとされた。検討した最高用量である 10,000 ppm で生殖毒性は認められなかったが、この用量でいくつかの発生毒性が認められた。用量 3000 ppm において、F_2 児動物では認められなかったが、F_1 児動物で暗色脾臓が認められ、発生毒性作用が示唆された。従って、発生毒性に関する NOAEL は 1000 ppm（50 mg/kg 体重/日に相当）であるとされた。

ラットおよびウサギを用いてクロルプロファムの発生毒性について検討した。ラットの場合、母動物毒性に関する NOAEL は、高用量で認められた体重増加抑制および摂餌量低下に基づいて 200 mg/kg 体重/日とされた。クロルプロファムは母動物毒性を示す用量のみで胚毒性を示し、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった。催奇形性作用は認められず、NOAEL は検討した最高用量である 800 mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた試験の場合、500 mg/kg 体重/日で母動物毒性を示す徴候（食欲不振、摂餌量低下、糞排泄量減少）が認められ、NOAEL は 250 mg/kg 体重/日とされた。胚毒性に関する NOAEL は、高用量での着床後損失に基づいて、125 mg/kg 体重/日とされた。クロルプロファムは催奇形性作用を示さず、NOAEL は検討した最高用量である 500 mg/kg 体重/日とされた。ウサギを用いた 2 番目の試験において、250 および 500 mg/kg 体重/日で母動物毒性徴候（死亡率の疑上昇、体重増加抑制、摂餌量低下、脾臓重量増加）が認められ、NOAEL は 125 mg/kg 体重/日とされた。クロルプロファムは母動物毒性を示す用量のみで胚毒性を示し、NOAEL は 250 mg/kg 体重/日であった。催奇形性作用は認められず、この作用に関する NOAEL は検討した最高用量である 500 mg/kg 体重/日であった。

赤血球に対する影響、メトヘモグロビン血症およびハインツ小体形成に関して、90 日間にわたりクロルプロファムを経口投与した Wistar 系ラットで最低の NOAEL が認められた。メトヘモグロビン血症は一過性作用であることが知られており、しばらくすると順応が起

ることから、この試験において、90 日後ではなく、より早期にメトヘモグロビン濃度を測定するのが適切であったと考えられる。

当会議は、胎児、乳児および小児に対するクロルプロファムのハザード評価に十分なデータベースが存在すると結論した。

Wistar 系ラットを用いた 90 日間毒性試験における 10 mg/kg 体重/日という NOAEL および安全係数 300 倍に基づいて、当会議は 0～0.03 mg/kg 体重という ADI を設定した。この値には、重要な毒性作用であるメトヘモグロビン血症の評価が不適切であったことを考慮した 3 倍の追加安全性係数が含まれている。また、この ADI により、イヌで認められた甲状腺に対する作用（NOAEL、5 mg/kg 体重/日）に関する適切な安全域も得られる。

Wistar 系ラットを用いた 90 日間毒性試験における 10 mg/kg 体重/日という NOAEL および安全係数 300 倍に基づいて、当会議は 0.03 mg/kg 体重という RfD を設定した。この値には、重要な毒性作用であるメトヘモグロビン血症の評価が不適切であったことを考慮した 3 倍の追加安全性係数が含まれている。

リスク評価に関連する濃度

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	90 日間毒性試験	毒性	–	190 mg/kg 体重/日
	78 週間毒性および発がん性試験	毒性	100 mg/kg 体重/日；500 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日
		発がん性	1000 mg/kg 体重/日	–
ラット	90 日間毒性試験	毒性	10 mg/kg 体重/日	47 mg/kg 体重/日
	24 ヵ月間毒性試験	毒性および発がん性	–	30 mg/kg 体重/日
		発がん性	500 mg/kg 体重/日	1000 mg/kg 体重/日
	二世代生殖毒性試験	親動物および児動物毒	1000 ppm	3000 ppm

		性	(50 mg/kg 体重/日に相当)	(150 mg/kg 体重/日に相当)
		生殖毒性	10,000 ppm (500 mg/kg 体重/日に相当)	—
	発生毒性試験	母動物および胎児毒性	200 mg/kg 体重/日	800 mg/kg 体重/日
		胚毒性	200 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日
ウサギ	発生毒性試験	母動物毒性	250 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日
		胚毒性	125 mg/kg 体重/日	250 mg/kg 体重/日
	発生毒性試験	母動物毒性	125 mg/kg 体重/日	250 mg/kg 体重/日
		胚および胎児毒性	250 mg/kg 体重/日	500 mg/kg 体重/日
イヌ	90 日間毒性試験	毒性	25 mg/kg 体重/日	125 mg/kg 体重/日
	60 週間毒性試験	毒性	5 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日

a 混餌投与

b 検討した最高用量

c 強制経口投与

d カプセル投与

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.03 mg/kg 体重

急性参照用量の推定

0.03 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

- ラットにおけるメトヘモグロビン血症の経時推移試験
- 良性ライディッヒ細胞腫の発生メカニズム試験
- in vivo 遺伝毒性試験
- ヒトでの観察

191　クロルメコート
JMPR
(P-JM-191-928) 928_ Chlormequat (Pesticide residues in food 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1997)

コメント

^{14}C-標識クロルメコートを用いたラット試験において、吸収は速やかであり、消失は基本的に 24 時間以内に完了した。排泄経路はもっぱら尿を介するものであり、主として未変化体として排泄された。投与量の 1%未満が組織中に残留した。腎臓中での ^{15}N-標識クロルメコートの蓄積が報告されたが、実験の詳細情報は不十分であり、詳細な評価は不可能であった。クロルメコートの生体内変換試験から、ラット尿中で検出された唯一の代謝物がクロロコリンの塩である可能性が示唆されている。糞中に特定されない極性代謝物が検出された。

マウス、ラット、ウサギおよびネコにクロルメコートを静脈内投与した薬理試験から、副交感神経系刺激作用および神経筋遮断作用が明らかになった。追加試験から、クロルメコートがニコチン性アセチルコリン受容体の部分的作動薬であることが明らかになった。ムスカリン受容体に対する親和性は低く、相対的に非選択的であった。

ラット、マウス、ハムスター、モルモットおよびサルにおけるクロルメコートの急性経口毒性は中等度であったが（LD_{50}＝200～1000 mg/kg 体重）、ウサギおよびイヌは他の動物種に比べて感受性が高いと考えられた（LD_{50}＝50～80 mg/kg 体重）。毒性徴候は薬理作用によるものであると考えられ、剖検時に処置に関連する一貫した所見は認められなかった。WHO はクロルメコートを軽度有害物質に分類している（WHO、1996）。

ラットに飼料中濃度 0、500、1500、3000 または 4500 ppm のクロルメコートを混餌投与した 4 週間毒性試験において、体重増加抑制および血清クレアチニン濃度低下に基づいて、NOAEL は 140 mg/kg 体重/日に相当する 1500 ppm と規定された。これらの結果は、投与期

間最大 90 日間の過去のラット試験の結果と概ね一致している。イヌに飼料中濃度 0、150、300 または 1000 ppm のクロルメコートを混餌投与した 12 ヵ月間毒性試験において、下痢、嘔吐および流涎に基づいて、NOAEL は 4.7 mg/kg 体重/日に相当する 150 ppm と規定された。

マウスに飼料中濃度 0、150、600 または 2400 ppm のクロルメコートを混餌投与した 110 週間毒性および発がん性試験において、卵巣管発育抑制および子宮内膜増殖に基づいて、NOAEL は 21 mg/kg 体重/日に相当する 150 ppm と規定された。ラットに飼料中濃度 0、280、940 または 2800 ppm のクロルメコートを混餌投与した 78 週間毒性および発がん性試験において、体重増加抑制に基づいて、NOAEL は 43 mg/kg 体重/日に相当する 940 ppm と規定された。腫瘍発生率が上昇することはなかった。ラットに飼料中濃度 0、280、940 または 2800 ppm のクロルメコートを混餌投与した 104 週間試験において、クロルメコートの発がん性作用について検討した。発がん性作用は認められなかった。NOAEL は体重増加抑制に基づいて、NOAEL は 42 mg/kg 体重/日に相当する 940 ppm と規定された。

ラットに飼料中濃度 0、300、900 または 2700 ppm のクロルメコートを混餌投与した多世代生殖毒性試験において、妊娠数の減少、分娩児動物数の減少および児動物の発育・発達遅延に基づいて、生殖毒性に関する NOAEL は 69 mg/kg 体重/日に相当する 900 ppm と規定された。

マウスを用いる腹腔内投与、強制経口投与または混餌投与試験、ラットを用いる混餌投与試験、ハムスターおよびウサギを用いる強制経口投与試験でクロルメコートの発生毒性について検討した。これらの試験報告の多くが要約形式の形でしか入手されなかった。妊娠 1～15 日目に飼料中濃度 0、1000、10,000 ppm または妊娠 11～15 日目に 25,000 ppm を混餌投与したマウス試験において、対照群に比べて 10,000 ppm または 25,000 ppm 投与群で奇形数の軽度増加が報告されたが、この知見の意義について評価するのは困難であった。ハムスターに対して、妊娠 8 日目にクロルメコート 0、25、50、100、200、300 または 400 mg/kg 体重を 1 回、あるいは妊娠 7～9 日目に 100 mg/kg 体重/日を投与した試験において、200 mg/kg 体重以上の 1 回投与および 100 mg/kg 体重/日の 3 回投与後に奇形および発育遅延を示す証拠が認められた。これらの用量において、母動物毒性および胎児毒性の証拠も認められた。詳細が発表されていないことから、ハムスターを用いた試験について十分評価す

ることができなかった。妊娠6～18日目のウサギに0、1.5、3、6または12 mg/kg体重/日を経口投与した適切に実施された試験の完全な報告が入手された。最高用量で母動物毒性を示す徴候が認められたが、発生毒性の証拠は確認されなかった。

一連のin vitroおよびin vivo遺伝毒性試験を用いて、クロルメコートに関する適切な評価が行われている。当会議は、クロルメコートに遺伝毒性作用はないと結論した。

クロルメコートはウサギの皮膚または眼に対して刺激性を示さなかった。Buehler 法またはMagnusson Kligman 法によるモルモット皮膚感作性試験において、クロルメコートは遅発性接触過敏性反応を誘発しなかった。

イヌを用いた1年間毒性試験で下痢、嘔吐および流涎に基づいて規定された4.7 mg/kg体重/日というNOAELと安全係数100倍を用いて、ADIを0～0.05 mg/kg体重と規定した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：150 ppm、21 mg/kg体重/日に相当（110週間毒性および発がん性試験）

ラット：940 ppm、42 mg/kg体重/日に相当（104週間毒性および発がん性試験）

900 ppm、69 mg/kg体重/日に相当（二世代生殖毒性試験）

ウサギ：6 mg/kg体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

12 mg/kg体重/日（発生毒性試験における胎児毒性および催奇形性）

イヌ：150 ppm、4.7 mg/kg体重/日に相当（1年間毒性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.05 mg/kg体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

現行の科学的基準に適合する齧歯動物を用いた発生毒性試験

192　クロロタロニル
JMPR
(P-JM-192-839) 839_ Chlorothalonil (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)

コメント

新規ラット生殖毒性試験から、生殖に対する有害作用を伴わない母動物毒性に関するNOAEL 1500 ppm（75 mg/kg 体重/日に相当）が明らかになった。

1990 年に設定された ADI は、ビーグル犬を用いた 2 年間混餌投与試験に関する 1974 年の合同会議審査によって規定された 120 ppm（3.0 mg/kg 体重/日に相当）という NOAEL に基づくものであった。1987 年の合同会議によって、この NOAEL が 60 ppm（1.5 mg/kg 体重/日に相当）に修正されたが、その後、この試験の病理組織検査で示唆された尿細管上皮空胞化がおそらく検体固定のアーチファクトによるものであるとする独立調査を考慮した後、1990 年の合同会議で最初の値である 3.0 mg/kg 体重/日に再修正された。

最近、1970 年のイヌ試験の妥当性に関して懸念が提起された。今回の会議でこの試験の再審査を行い、十分評価に値することが明らかになった。

ビーグル犬を用いてより高用量のクロロタロニルを投与した 3 つの追加試験について検討した。これらの試験で無影響量は明らかにならなかった。用量 0、50、150 または 500 mg/kg 体重/日の 30 日間試験において、体重増加抑制が発現した。0、250、500 または 750 ppm の 16 週間試験において、全ての用量で蛋白結合ヨウ素の上昇が認められた。0、1500、15,000 または 30,000 ppm の 2 年間試験において、全ての用量で体重減少が発生した。さらに、中用量および高用量で甲状腺重量、腎臓重量および肝臓重量/体重比が上昇した。中用量および高用量群のイヌの肝臓、腎臓および胃で処置に関連した病理組織学的変化が認められた。

1985 年および 1987 年の合同会議において、一連の in vivo および in vitro 遺伝毒性試験に関

する審査が実施された。過去に審査対象となったデータから、クロロタロニルにヒトに対する遺伝毒性ハザードがないことが明らかになったことについて、今回の会議で確認した。

クロロタロニルのラット2年間混餌投与試験で胃および腎臓の毒性として、過形成および新形成が誘発された。腎臓上皮過形成および前胃の過形成/角化が発生し、NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日であった。腎臓腫瘍・腺腫・癌腫、非腺性胃乳頭腫および扁平上皮癌が発生し、これらの作用に関する NOAEL は 3.3 mg/kg 体重/日であった。

マウス2年間試験で同様の所見が発生したことから、クロロタロニルの発がん性作用に関する懸念が増大した。マウスは胃の過形成や角化（NOAEL＝15 ppm、1.6 mg/kg 体重/日に相当）および乳頭腫形成（NOAEL＝21 mg/kg 体重/日）に対して類似した感受性を示したが、クロロタロニルの腎毒性に関する感受性はラットに比べてやや低かった（雄の尿細管上皮過形成に関する NOAEL、4.5 mg/kg 体重/日；雄の腎臓新形成に関する NOAEL、21 mg/kg 体重/日）。

1990 年の合同会議では、ラットおよびマウスの胃病変はクロロタロニルの刺激性によるものであり、従って、ヒトに対する意味はほとんどないと結論された。今回の会議でこの判断が確認され、齧歯動物で発生した胃病変に基づいて ADI を推定するのは不適切であるということで合意に達した。

過去の合同会議において、ラット、無菌ラット、サルおよびイヌを用いた比較代謝試験の結果に関する審査が行われた。クロロタロニルおよびその代謝物の吸収、分布、代謝、排泄における定量的差異が認められた。クロロタロニルの尿中代謝物は各事例で異なっていた。通常のラットに経口投与したときの尿中チオール体排泄率は、無菌ラットに経口投与した場合または通常ラットに経皮投与した場合に比べて有意に高かった。サルの尿中チオール体排泄率はラットに比べて有意に低かった。イヌの尿中にチオール体は検出されなかった。このことから、ラットの腸内細菌叢がこの動物種におけるクロロタロニルの代謝挙動に有意な影響を及ぼし、間接的に、その腎臓毒性に影響することが示唆された。従って、1990 年の合同会議では、これらの結果が「ヒトでのクロロタロニルの代謝を予測する上で、ラットに比べてイヌまたはサルの方が適切なモデルである」ことを示唆するものであると

判断した。今回の会議において、ラットの腸内細菌叢がヒトと大きく異なることはよく知られたことであるということを再確認した（WHO、1987）。

過去の合同会議で審査対象となった試験から、クロロタロニルが in vitro でグルタチオン（GSH）と反応して、クロロタロニルのモノ-、ジ-、トリ-および可能性としてテトラ-抱合体が生じることが明らかになっている。ラット尿中にクロロタロニルの代謝物として、（スルフヒドリル基遊離型およびメチル化型両方の）dithiochloroisophthalonitrile および trithiochloro-isophthalonitrile が検出されることが知られている。クロロタロニルのモノグルタチオン抱合体を経口投与すると、ラットの消化管内で吸収される前にさらに GSH と抱合体を形成する。クロロタロニルのモノグルタチオン抱合体を用いたラット 90 日間強制経口投与試験において、150 mg/kg 体重/日で腎臓毒性が誘発された。等モル濃度のクロロタロニルを用いた同様の試験では、75 mg/kg 体重/日で腎臓毒性が明らかになり、尿中代謝物パターンは類似していた。腫瘍形成におけるグルタチオン抱合の役割に関するメカニズムおよびラットである種のクロロアルケン類によって誘発される腎毒性や腎発がん性に関するメカニズムが明らかになっている（Neal et al., 1990；Deleant et al., 1990）。これらの知見から、クロロタロニルのラットでの生体内変換や腎毒性におけるグルタチオン抱合の役割が示唆される。

総合して、当会議は、代謝試験と毒性試験の結果の間で十分な一致が認められ、ADI を推定する上で、通常のラットは無菌ラット、サルおよびイヌとは相当異なり、割り引いて考慮すべきであるということが立証されたと判断した。従って、適切であると考えられる最も高感度な毒性学的エンドポイントとして、イヌ 2 年間試験で規定された NOAEL を使用し、100 倍という安全係数を適用した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：飼料中濃度 15 ppm、1.6 mg/kg 体重/日に相当（1987 年の JMPR で検討された 2 年間試験）

ラット：1.5 mg/kg 体重/日（1990 年の JMPR で検討された 2 年間試験）

イヌ：飼料中濃度 120 ppm、3.0 mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.03 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. ラットおよびマウスでの腎毒性および腎臓発がん性メカニズムに関する追加研究
2. 現在進行中であることが明らかになっているイヌ代謝試験の結果を含めて、動物試験で得られた知見のヒトでの意味合いに関する情報
3. ヒトでの観察

201　酸化フェンブタスズ
JMPR
(P-JM-201-844) 844_ Fenbutatin oxide (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)

コメント

酸化フェンブタスズの消化管からの吸収は不良である。大部分（90%以上）が糞中に未変化体として排泄された。尿中排泄率は1%未満であった。

酸化フェンブタスズの急性経口毒性は軽微である。WHO は、通常の使用で酸化フェンブタスズが急性ハザードを示す可能性は低いと分類している。酸化フェンブタスズは皮膚、肺および消化管に対して高い刺激性を示す。ボーラス経口投与した場合、特に刺激性が高かった。イヌに経口投与すると、下痢および嘔吐が誘発された。ウサギに強制経口投与すると、食欲不振が認められ、胃粘膜病変が発現した。ラット2年間試験で認められた血清アルカリフォスファターゼ上昇も消化管損傷に関連していると考えられる。

マウスを用いた7日間混餌投与試験から、他の有機スズ化合物に比べて酸化フェンブタスズの免疫毒性作用は弱いことが示唆された。しかしながら、これらのデータは免疫毒性について評価するには不十分であった。

ラットに飼料中濃度0、40、75、250または500 ppmの酸化フェンブタスズを混餌投与した二世代生殖毒性試験において、250 ppm群の成熟動物および後世代動物で認められた体重減少に基づいて、NOAELは6.0 mg/kg体重/日に相当する75 ppmと規定された。

用量0、15、30または60 mg/kg体重/日で実施したラット催奇形性試験において、母動物毒性に関するNOAELは、30 mg/kg体重/日で認められた体重増加抑制に基づいて、15 mg/kg体重/日と規定された。胚-胎児毒性に関するNOAELは、60 mg/kg体重/日で認められた着床前損失の増加に基づいて、30 mg/kg体重/日と規定された。用量0、1、5または10 mg/kg

体重/日で実施したウサギ試験において、母動物および胚-胎児毒性に関するNOAELは、5 mg/kg体重/日で認められた雌動物の臨床毒性徴候および胃病変、ならびに着床後損失の増加に基づいて、1 mg/kg体重/日と規定された。ラットまたはウサギにおいて、催奇形性作用は認められなかった。

入手されている遺伝毒性データについて評価した結果、当会議は、酸化フェンブタスズに遺伝毒性作用はないと結論した。

1977年の合同会議において、NOAELをそれぞれ2.5 mg/kg体重/日および15 mg/kg体重/日としたラットおよびイヌを用いた2年間試験について評価した。この際、NOAELを5 mg/kg体重/日に相当する100 ppmとしたラット多世代生殖毒性試験についても評価した。

1977年に0～0.03 mg/kg体重と設定されたADI（高用量で血清アルカリフォスファターゼ上昇が認められたラット2年間混餌投与試験で得られた2.5 mg/kg体重/日（50 ppm）というNOAELに基づく）が維持された。消化管刺激が認められたウサギ催奇形性試験で得られたこれより低い1 mg/kg体重/日というNOAELは、ヒト曝露をあまり反映していないと考えられた。その理由は、ウサギの消化管は感受性が高く、この動物種に特有の生理学的特徴であるからである。従って、この試験をADIの基礎として使用することはなかった。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

ラット：　50 ppm、2.5 mg/kg体重/日に相当（1977年のJMPRで検討された2年間試験）

75 ppm、6.0 mg/kg体重/日に相当（二世代生殖毒性試験）

15 mg/kg体重/日（催奇形性試験、母動物毒性）

ウサギ：　1 mg/kg体重/日（催奇形性試験、母動物および胚-胎児毒性）

イヌ：　15 mg/kg体重/日（1977年のJMPRで検討された2年間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.03 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. 酸化フェンブタスズの免疫毒性作用に関する適切な情報
2. ヒトでの観察

208　シアン化水素
JMPR
(P-JM-208-053) 053_ Hydrogen cyanide (FAO Meeting Report PL-1965-10-2) (1965)

報告された実験的試験に関するコメント

シアン化物の致死用量は大部分の哺乳動物種でほぼ同じである。組織中濃度が危険な状態に達したり、急性毒性作用が誘発されたりする場合、シアン化水素の強度および吸収の迅速性が決定的因子となる。イヌにシアン化ナトリウム 150 ppm を含む飼料を投与した短期実験およびラットにシアン化水素 300 ppm を含む飼料を投与した長期実験において、ラットの血漿および赤血球中チオシアネート濃度が 3 倍以上上昇したことを除いて、中毒徴候が検出されることはなかった。他の毒性徴候が認められなかった原因は、飼料に混合して投与したシアン化水素が希釈されていたため、吸収が緩徐になり、チオシアネートへの酵素変換速度が遅くなり、組織中のシアン化物濃度が毒性レベルに達しなかったという事実によって説明できる。これらの事例で観察された毒性が軽微であった理由が、シアン化水素と飼料中の他の成分との化学反応、あるいは消化管内での化学的変換によるものである可能性を否定することはできない。

一生涯にわたるラット長期実験を基礎としてヒトの一日許容摂取量を設定することができる。この用量（100 ppm）で血液中のチオシアネート濃度が喫煙者で報告されている濃度（非喫煙者の約 3 倍）と同じ程度にまで上昇することはなく、従って、シアン化水素処理食品を摂取した生物内でチオシアネートの影響が生じるとは考えにくい。

評価

ラットで毒性学的影響を誘発しない濃度

ラットにおける最大無影響量はシアン化水素薫蒸後の飼料中残留物濃度として 5 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm であった。

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

食品燻蒸から生じたシアン化物：0〜0.05 mg HCN/kg 体重

今後望まれる研究

ラット生殖毒性試験

216　シクロキシジム
JMPR
(P-JM-216-841) Cycloxydim (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology)

コメント

ラットにシクロキシジムを経口投与すると、広範囲に吸収され、投与 5 日以内にほとんど完全に排泄された。主として尿（投与用量の 74～86%）を介して排泄され、糞便（投与用量の 12～25%）では排泄用量は低かった。投与用量の 1%未満が体内に蓄積した。ラットでは腸肝内循環が起こることを試験で確認した。

シクロキシジムの代謝はラットで検討し、生体内代謝経路が推定された。主要代謝物はスルホキシドであり、代謝物のパターンは尿、胆汁及び組織残留物で同様であった。

シクロキシジムは低い急性経口毒性であり。通常の使用では、急性危険性を示す可能性がないと WHO はシクロキシジムを分類した。(1992)

混餌飼料中のシクロキシジムのナトリウム塩は不安定であるため、げっ歯類の反復投与試験では、飲料水中に混じて投与した。イヌでは、混餌中では十分な安定性が得られ、シクロキシジムは混餌投与した。

マウスでは、2 件の 4 週投与量用量設定試験を実施し、ついで 24 ヵ月間長期試験を実施した。30～9000ppm の濃度を用いた用量設定試験では、高用量では、摂餌量及び摂水量の減少、体重増加量の減少、並びに肝重量の増加及び腫大した空胞化肝細胞変性が見られた。NOAEL は、雄では 7mg/kg 体重/日、雌では 28mg/kg 体重/日に相当し、雄におけるより低い NOAEL は病理組織学的変化を伴わない肝重量の増加に起因した。長期試験では、肝重量を測定しなかったが、32mg/kg 体重/日の試験高用量以下で投与に関連した影響は見られなかった。

ラットでは、4 週投与量用量設定試験に引き続き、13 週間毒性試験、18 ヵ月間毒性試験及び 24 ヵ月間発がん性試験を実施した。所見は、通常マウスに見られるものであり、900mg/kg 体重/日以下の用量では病理組織学的変化は見られなかったが、肝臓のみが特記すべき標的臓器として確認された。NOAEL は、25mg/kg 体重/日以上の用量で体重増加量が減少したことから、4 週間毒性試験では 100mg/kg 体重/日、13 週間毒性試験では 25mg/kg 体重/日及び 18/24 週毒性試験では 7mg/kg 体重/日であった。

シクロキシジムは、ラット及びマウスにおいて発がん性はなかった。

イヌでは、4 週投与量用量設定試験に引き続き、13 週間毒性試験及び 12 ヵ月毒性試験を実施した。投与量用量設定試験（360mg/kg 体重/日以下）では、肝臓及び赤血球が標的臓器（測定項目）とし、NOAEL は 40mg/kg 体重/日と確認された。より長期のイヌの試験では、NOAEL は 13 週間毒性試験では 50mg/kg 体重/日、52 週間毒性試験では 20mg/kg 体重/日であった。標的臓器（測定項目）は、肝臓及び赤血球であった。代償的な骨髄反応に伴い、付随的貧血が認められたが、80 及び 300mg/kg 体重/日では投与に関連した重篤な病理組織学的影響は認められなかった。

ラットの多世代生殖試験では、150mg/kg 体重/日で新生児の死亡率が僅かに増加したため、NOAEL は親動物毒性に対して約 10mg/kg 体重/日及び生殖行動に対して 38mg/kg 体重/日であった。

シクロキシジムの催奇形性試験は、ラット及びウサギを用いて実施された。ラットの催奇形性試験では、母動物毒性に対する NOAEL は、200mg/kg 体重/日であった。催奇形性（600 及び 800mg/kg 体重/日における尾の喪失/不完全及び肛門閉鎖並びに 400mg/kg 体重/日における椎骨奇形）を示す可能性がある所見から、胎児毒性は母動物に対する毒性用量で見られた。椎骨奇形は出生後に完全に可逆性でなかった（出生後の 21 日まで）が、in vitro の胚培養試験から、シクロキシジムは直接的胚毒性を示さないことが明らかになった。ウサギの催奇形性試験では、母動物毒性に対する NOAEL は、100mg/kg 体重/日であった。ウサギでは胎児毒性はなく、母動物毒性があったとしても、特別に椎骨奇形などの変化を検討するために検査を実施しても投与に関連した椎骨奇形を示す所見はなかった。

利用できる遺伝毒性データを検討した結果、本会議はシクロキシジム及びそのナトリウム塩には遺伝毒性があると結論した。

本会議は、ラットの長期毒性試験で設定されNOAEL及び安全係数100に基づき、ADIが設定した。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：飲料水中240ppm以上（32mg/kg体重/日以上に相当）（2年間毒性試験）

飲料水中100ppm（7mg/kg体重/日に相当）（18及び24ヵ月間試験）

飲料水中100ppm（10mg/kg体重/日に相当）（多世代試験）

200mg/kg体重/日（催奇形性試験、母動物毒性及び胎児毒性）

イヌ：　飼料中400ppm（20mg/kg体重/日に相当）（1年間試験）

ウサギ：100mg/kg体重/日（催奇形性試験、母動物毒性）

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値：

0～0.07 mg/kg体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトでの観察

220　ジクロフルアニド
JMPR
(P-JM-220-622) 622_ Dichlofluanid (Pesticide residues in food 1983 evaluations) (1983)

コメント

ジクロフルアニドの暫定的 ADI を拡大させた 1979 年の会議で、甲状腺で認められた蓄積について解明する試験が要求された。9 週間にわたるラット試験において、甲状腺作用の用量/時間関係について、用量 4,500 ppm まで検討した。4,500 ppm 投与群の試験初期にヨウ素取り込みの上昇が認められる一方、試験 7 日目および 21 日目に T3 および T4 濃度の低下が見られた。甲状腺作用に関する NOEL は 1,500 ppm 以上であった。しかしながら、体重増加抑制から、本試験の総合的 NOEL が 500 ppm であることが示唆された。

評価対象となった追加データには、用量 2,000 mg/kg 体重で陰性となった姉妹染色分体交換試験および用量 100 mg/kg 体重で催奇形性は認められなかったが、胚毒性が立証されたウサギ催奇形性試験が含まれていた。マウス長期発がん性試験において、飼料中濃度として 1,000 ppm まで、発がん性の証拠が示唆されることはなかった。

1979 年の会議で要求された事項全てが満たされたことから、今回の会議で ADI を推定することが可能であった。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

ラット：飼料中濃度 500 ppm、30 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　飼料中濃度 1,000 ppm、25 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.3 mg/kg 体重

今後望まれる研究または情報

ヒトでの観察

226　ジクロルボス及びナレド
JMPR
(P-JM-226-859) 859_ Dichlorvos (Pesticide residues in food 1993 evaluations Part II Toxicology) (1993)

コメント

ジクロルボスは全ての曝露経路によって速やかに吸収され、急速に分解される。ジクロルボスの代謝経路はヒトを含む哺乳動物種で類似している。代謝物は速やかに排泄されるか、自然酵素経路に組み込まれる。

ジクロルボスは典型的なコリン作動性徴候を伴う顕著な急性経口毒性を示し、WHO によって重度有害物質に分類されている。

ジクロルボスによって阻害されたラット赤血球および脳コリンエステラーゼは、in vitro および in vivo の両方で約 2 時間の半減期で自然に回復する。

強制経口投与以外の経路を用いた数種のマウスおよびラット発がん性試験において、毒性徴候を誘発する用量を用いた場合であっても、陰性結果が得られた。1 試験で処置を受けたマウスにおいて、食道の扁平上皮癌 2 例が認められたことに注意する必要がある。

ジクロルボスのトウモロコシ油溶液を強制経口投与したマウス発がん性試験（雄マウスで 0、10、20 mg/kg 体重/日、雌マウスで 0、20、40 mg/kg 体重/日）において、前胃乳頭腫が誘発された（高用量の雌マウス群で発生率が統計的に有意に上昇する傾向が認められた）。これらの乳頭腫が発現するメカニズムは解明されていないが、前胃の過形成誘導が立証された。さらに、混餌投与では得られないが、強制経口投与で得られる高い局所濃度のジクロルボスで遺伝毒性作用が生じる可能性がある（以下参照）。前胃乳頭腫発生率の上昇に基づいて、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日とされた。

ラットを用いた 2 年間混餌投与試験（0、0.1、1、10、100 または 500 ppm）において、処

置に起因する腫瘍性病変は認められなかった。脳コリンエステラーゼ阻害に基づくNOAELは100 ppmであった（実際の濃度47 ppm、2.4 mg/kg体重/日に相当）。

Fischer 344ラットを用いた発がん性試験において、ジクロルボスのトウモロコシ油溶液を強制経口投与すると（0、4または8 mg/kg体重/日）、膵臓腺腫（雄のみで統計的有意差あり）、単核細胞白血病（雄のみで統計的有意差あり、用量反応関係なし）および乳腺腺腫または線維腺腫（雌のみ、用量反応関係なし、低用量群のみで統計的有意差あり）の発生率が上昇した。当会議は、対照群の雄ラットにおける膵腺房腺腫の発生率が異常に高いことに注目し、従って、処置動物で認められた高発生率の生物学的意義は疑わしいと判断した。通常、この系統のラットで発生率が高く、変動の大きい単核細胞白血病の発生率が上昇したことについても、その生物学的意義は疑わしいと判断した。用いた用量によって、処置3時間後に測定した血漿コリンエステラーゼ活性は有意に阻害されたが、赤血球コリンエステラーゼ活性は阻害されなかった。しかしながら、ジクロルボスによる阻害後の赤血球コリンエステラーゼ活性の回復が迅速であることを考えると、測定時期によって阻害が過小評価された可能性がある。

一連のin vitroおよびin vivo遺伝毒性試験を用いてジクロルボスの適切な評価が行われている。これらのデータから、ジクロルボスは細菌および培養哺乳動物細胞で遺伝毒性作用を示すが、組織中濃度が異常に高くなる条件を除いて、in vivoで染色体異常が誘発されることはないことが示唆されている。ジクロルボスの主代謝物であるジクロルアセトアルデヒドは弱い細菌変異誘発物質である。亜致死量のジクロルボスから生じる量に比べてはるかに高用量のジクロルアセトアルデヒドを投与したマウスで陽性結果が報告されている。in vitroにおいて、ジクロルボスはリン酸化速度に比べて8～9桁遅い速度でDNAをメチル化することが明らかになっている。従って、赤血球/脳コリンエステラーゼを阻害しない用量のジクロルボスでDNAのアルキル化が起こる可能性は低い。

ラット三世代生殖毒性試験において、12 mg/kg体重/日に相当する飼料中濃度235 ppmまで、陰性結果が得られた。90%を超える血漿コリンエステラーゼ阻害を示すが、毒性徴候を誘発しない用量の吸入投与を行ったマウスの一世代一同腹児試験の結果は陰性であった。ジクロルボスをマウスに10 mg/kg体重18日間連日経口投与およびラットに5 mg/kg体重8

週間隔日経口投与すると、精細管、ライディッヒ細胞およびセルトリ細胞の可逆的損傷が誘発された。

マウス、ラットおよびウサギにおいて、母動物毒性を誘発する用量のジクロルボスが催奇形性作用を示すとは考えられなかった。

無防護 LD_{50} に比べてはるかに高い用量のジクロルボスを投与したニワトリで遅発性多発性神経障害が誘発された。ヒト重度中毒症例でも遅発性多発性神経障害が報告されている。

ヒト血漿によるジクロルボスの加水分解速度はラットと類似している。ジクロルボス曝露を受けたヒトで阻害された赤血球および血漿コリンエステラーゼ活性の回復速度はラットに比べてはるかに遅い。回復半減期はヒトで約 15 日間、ラットで約 2 時間である。男性志願者に 1 mg/kg 体重/日のジクロルボスを 7 日間投与すると、5～30%の赤血球コリンエステラーゼ阻害が誘発された。男性志願者 12 名に 21 日間投与したときの赤血球コリンエステラーゼ阻害に基づく NOAEL は 0.04 mg/kg 体重/日であった。

1986 年、合同会議は有機リン系殺虫剤に関する発がん性試験の意義および追加試験に関する要件について議論した（Annex 1、Section 3.1、参考資料 47）。当時、実験動物で発がん性反応を誘発する有機リン系殺虫剤はなかった。その合同会議において、有機リン系殺虫剤の発がん性試験が必要かどうかについては、将来的評価に応じて、ケース・バイ・ケースで追加考慮すべきであると勧告された。

残留ジクロルボスのヒトに対するハザードについて評価する際、マウス強制経口投与発がん性試験で弱い陽性結果が得られていることを考えてみて、以下の事項について考慮した。

殺虫剤として使用される有機リンエステルは、セリンヒドロラーゼのリン酸化および高分子のアルキル化により、生体分子と反応する。アセチルコリンエステラーゼのリン酸化および DNA のアルキル化がそれぞれ急性コリン作動性毒性およびがんイニシエーション過程に寄与していると考えられる。これらの生化学反応は種々の速度で起こる。リン酸化速度がアルキル化速度に比べて相当速い場合、急性毒性により、有効用量に達しないため、

in vivo 遺伝毒性作用が生じる可能性は低い。ジクロルボスはこれらの基準を満たしており、アセチルコリンエステラーゼのリン酸化速度は、DNA を含む数種の高分子のアルキル化速度に比べてはるかに早い（8 桁）。従って、陽性変異原性反応は in vitro のみで認められ、1986 年の合同会議報告書で示唆されているように、発がん性試験でさらなる情報が得られる可能性は低い。マウスにジクロルボスのトウモロコシ油溶液を強制経口投与した試験で得られた弱い発がん性反応はジクロルボスの局所作用であると解釈すべきである。

実験動物で認められた有機リン系殺虫剤の（急性作用以外の）毒性作用をヒトに外挿するためには、比較コリン作動性毒性に関する情報が非常に重要であると考えられる。ある化合物の種々の動物種由来のアセチルコリンエステラーゼとの相互作用の特徴（リン酸化速度、自然回復および加齢）は、in vitro で比較することができる。また、血中アセチルコリンエステラーゼ活性の in vivo 回復速度を測定することができる。有機リン化合物の代謝分解について、所定の化合物を加水分解する血清アセチルコリンエステラーゼ濃度を測定することで、比較評価できることもある。これらのデータ全てによって、種々の動物種における有機リン化合物のコリン作動性毒性に関する評価が向上する。in vivo 回復速度が動物種間で大きく異なるジメチルリン酸の場合、この情報が特に重要である。従って、動物データをヒトに外挿するためには、長期投与試験の方が重要である。反復投与において、回復半減期が長いと、より迅速あるいはより強力な毒性作用が生じると考えられる（すなわち、長期投与法において、ジクロルボスを単独投与した場合、ヒトでは齧歯動物で達成される赤血球/脳コリンエステラーゼ阻害に比べて重度の阻害が誘発され、ヒトが耐えられるジクロルボス用量は齧歯動物に比べてはるかに低いと考えられる）。従って、酵素活性の in vivo 回復速度の比較によって、化合物の反復投与およびそれによって生じるコリンエステラーゼ阻害（変異原性や発がん性など他の毒性の制限因子となる）について評価することが可能になる。

当会議は、ジクロルボスに関して齧歯動物で得られた発がん性データの外挿およびヒト安全性への適用について検討し、本化合物によって、アセチルコリンエステラーゼ阻害が生じる用量未満でヒトの健康に対する長期的有害作用が生じることはないと結論した。

当会議は、0.04 mg/kg 体重/日という NOAEL が設定されたヒト試験に基づいて、安全係数

10 倍を用いて得られた ADI を保持することとした。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　10 mg/kg 体重/日（2 年間試験）

ラット：　飼料中濃度 47 ppm、2.4 mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）

ヒト：　0.04 mg/kg 体重/日（21 日間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.004 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

228　ジクワット
JMPR
(P-JM-228-860) 860_ Diquat (Pesticide residues in food 1993 evaluations Part II Toxicology) (1993)

コメント

ラット、ウシおよびヤギに ^{14}C-ジクワットを経口投与したときの消化管からの吸収は不良であり、最初の 24 時間で主として糞を介して排泄され、吸収された少量は主に尿を介して排泄される。投与量に対する糞を介した総排泄率はラット、ウシおよびヤギのそれぞれで 94%、91%および 94%であった。尿中排泄率はラットおよびウシのそれぞれで 3.1%および 0.4%であり、極少量の放射能がウシおよびヤギの乳汁中に検出された(それぞれ 0.004%および 0.0175%)。

^{14}C-ジクワットをラットに経口投与（45 mg イオン/kg 体重）したときの主排泄物は尿（投与量の 5%）および糞（投与量の＞57%）のいずれについてもジクワットであった。ジクワットモノピリドンは糞中の主代謝物であったが（投与量の 5%)、尿中では副次的代謝物であった。別のラット経口投与試験（100 mg イオン/kg 体重）において、モノピリドンに加えて、少量のジクワットジピリドンおよびピコリン酸が検出された。ラットに皮下投与すると（10 mg イオン/kg 体重)、投与量の 75%が尿中にジクワットとして検出され、約 3%がモノピリドン、6%がジピリドンであった。

パラクワットとは異なり、ジクワットが肺組織切片によって能動的に取り込まれることはなく、肺毒性はジクワット中毒の特徴ではない。

ジクワットの経口毒性は動物種によって大きく異なるが、齧歯動物では 125～250 mg イオン/kg 体重である。WHO はジクワットを中等度有害物質に分類している。

飼料中濃度 0、20、100 または 500 ppm を用いたラット 90 日間混餌投与試験における NOAEL

は、次に高い用量で認められた体重増加抑制、摂餌量低下および血漿タンパク低下に基づいて、8.5 mg イオン/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。

イヌ 1 年間混餌投与試験で用量 0、0.5、2.5 または 12.5 mg/kg 体重/日のジクワットを投与した。NOAEL は次に高い用量で認められた雌動物の水晶体混濁に基づいて、0.5 mg イオン/kg 体重/日とされた。

マウスを用いて 2 つの長期毒性/発がん性試験が実施された。最初の試験（80 週間）では、飼料中ジクワットイオン濃度 0、30、150 または 500 ppm が使用された。次に高い用量で認められた発育遅延および雄動物での肝臓空胞化に基づいて、NOAEL は 4.5 mg イオン/kg 体重/日に相当する 30 ppm とされた。飼料中濃度 0、30、100 または 300 ppm を用いたマウス 2 年間試験では、次に高い用量で認められた体重増加抑制および相対的腎臓重量増加に基づいて、NOAEL は 3.6 mg イオン/kg 体重/日に相当する 30 ppm とされた。マウスで発がん性を示す証拠は認められなかった。

2 つのラット 2 年間混餌投与試験が実施されている。最初の試験では、飼料中濃度 0、5、15、75 または 375 ppm の二臭化ジクワットが混餌投与された。NOAEL は 15 ppm 投与群で認められた白内障発現に基づいて 0.19 mg イオン/kg 体重/日に相当する 5 ppm とされた。2 番目の試験では、飼料中濃度 0、15、25 または 75 ppm のジクワットイオンが使用された。NOAEL は次に高い用量で認められた白内障発現に基づいて 25 ppm（1.3 mg イオン/kg 体重/日に相当）とされた。ラットで発がん性を示す証拠は認められなかった。

多数の催奇形性試験が実施されている。2 つのマウス試験で NOAEL を規定することができなかった。3 つのラット催奇形性試験が実施されており、最初の試験では、飼料中濃度 0、125 または 500 ppm のジクワットイオンが使用された。対照群と比較して、用量に比例した胎児皮下出血の増加が認められた。この試験から NOAEL を導き出すことはできなかった。2 番目の試験では、用量 0、4、12、24 または 40 mg イオン/kg 体重/日のジクワットが経口投与された。胎児毒性に関する NOAEL は 24 mg イオン/kg 体重/日であったが、全ての試験群で母動物毒性が認められた（体重増加抑制および摂餌量低下）。3 番目の試験では、用量 0、4、12 または 40 mg イオン/kg 体重/日のジクワットが強制経口投与された。母動物

毒性および胎児毒性に関するNOAELは、母動物の場合、最高用量で認められた体重減少および摂餌量低下、胎児の場合、胎児体重減少および胎児骨化異常に基づいて、12 mgイオン/kg体重/日とされた。

ウサギを用いた試験では、用量0、1.3、2.5または5.0 mgイオン/kg体重/日のジクワットを経口投与した。胚または胎児発生に対する影響を示す証拠は認められなかった。NOAELは最高用量で認められた軽度母動物毒性に基づいて2.5 mgイオン/kg体重/日とされた。ウサギを用いた2番目の試験では、用量0、1、3、7または10 mgイオン/kg体重/日のジクワットが強制経口投与された。3 mgイオン/kg体重/日以上の用量に伴って、体重減少または体重増加抑制および摂餌量低下によって現れる母動物毒性が認められた。胎児毒性を示す証拠は認められなかった。NOAELは母動物毒性に基づいて1 mgイオン/kg体重/日とされた。ウサギを用いた3番目の試験では、用量0、1、3または10 mgイオン/kg体重/日のジクワットが強制経口投与された。NOAELは3 mgイオン/kg体重/日で認められた母動物毒性（体重増加抑制および摂餌量低下）および胎児での骨格作用に基づいて、1 mgイオン/kg体重/日とされた。

2つのラット多世代生殖毒性試験が実施された。最初の試験では、飼料中濃度0、125または500 ppmのジクワットが投与された。最低用量群のF_0およびF_1動物で体重増加抑制が認められたが、この用量（125 ppm、6.3 mgイオン/kg体重/日に相当）で認められた影響が極軽度であったため、この試験でNOAELは設定しなかった。2番目の試験では飼料中濃度0、16、80または400 ppmのジクワットを混餌投与した。NOAELは80 ppmで認められた部分的白内障形成の低率発生に基づいて16 ppm（0.8 mg/kg体重/日に相当）とされた。

一連のin vitroおよびin vivo遺伝毒性試験を実施して、ジクワットの適切な評価が行われている。in vitroで染色体異常が誘発されたが、この他に遺伝毒性を示す証拠は得られなかった。当会議は、ジクワットに遺伝毒性作用はないと結論した。

ラット2年間試験で特定された0.19 mgイオン/kg体重/日というNOAELに基づき、100倍の安全係数を用いて0～0.002 mg/kg体重というADIが設定された。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　30 ppm、3.6 mg イオン/kg 体重/日に相当（2 年間試験）

ラット：　5 ppm、0.19 mg イオン/kg 体重/日に相当（2 年間試験）

12 mg イオン/kg 体重/日（催奇形性試験）

16 ppm、1.6 mg イオン/kg 体重/日に相当（多世代生殖毒性試験）

ウサギ：　1 mg/kg 体重/日（催奇形性試験）

イヌ：　0.5 mg イオン/kg 体重/日（1 年間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.002 mg イオン/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの観察

229　ジコホール
JMPR
(P-JM-229-842) **842_ Dicofol (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)**

コメント

投与したジコホールの大部分が消化管から吸収された。定常状態近くで組織中濃度が最も高いのは脂肪組織であり、次いで副腎、甲状腺、肝臓の順番であった。工業用ジコホールの主成分である p,p'-ジコホールは o,p'-ジコホールに比べて体内での残留性が高かった。雌ラットは雄ラットに比べてジコホールの残留量が多い傾向にあった。ジコホールと DDT は類似した分布および消失パターンを示した。ジコホールの方が極性が高く、従って、体内での残留性は低かった。

ラットにおいて、ジコホールは主に糞中に極性代謝物として排泄され、尿中排泄量は少なかった。代謝にはエタノール部分の脱塩素化や酸化および芳香環の水酸化が関与する。脂肪組織では、親化合物が大部分を占める。マウスの代謝プロファイルは類似していた。

ジコホールの急性経口毒性は中等度であり、中枢神経系抑制と一致する毒性徴候が誘発される。WHO はジコホールを軽度有害物質に分類している（WHO、1992)。

飼料中濃度 0、10、125、250、500 または 1000 ppm のジコホールを混餌投与したマウス 13 週間試験における NOAEL は、体重減少、肝臓肥大および肝臓混合機能オキシダーゼ(MFO)の上昇に基づいて、2.1 mg/kg 体重/日に相当する 10 ppm とされた。飼料中濃度 0、250、500 または 750 ppm のジコホールを混餌投与した別のマウス 13 週間試験では、全ての用量水準において、肝細胞の小葉中心性肥大や好酸球増加を含む肝臓の病理組織異常が認められた。

飼料中濃度 0、1、10、100、500 または 1500 ppm のジコホールを混餌投与したラット 13 週間試験における NOAEL は、0.07 mg/kg 体重/日に相当する 1 ppm であった。10 ppm 以上

で雄ラットの甲状腺濾胞上皮肥大の発生率および重症度が上昇したが、この甲状腺作用は飼料中濃度 0、50、200、1000 または 3000 ppm を用いた 2 番目の 13 週間試験では認められなかった。

飼料中濃度 0、10、100、300 または 1000 ppm のジコホールを混餌投与したイヌ 13 週間試験における NOAEL は、0.29 mg/kg 体重/日に相当する 10 ppm であった。3.3 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm で副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）に対するコルチゾール反応が低下した。NOAEL をさらに明らかにするため、飼料中濃度 0、5、30 または 180 ppm を用いるイヌ 1 年間試験が実施された。5.7 mg/kg 体重/日に相当する 180 ppm で肝臓変化および ACTH に対するコルチゾール反応の低下が認められたことから、NOAEL は 0.82 mg/kg 体重/日に相当する 30 ppm とされた。

時間加重平均濃度として雄で 260 または 530 ppm、雌で 120 または 240 ppm を用いたマウス 78 週間発がん性試験において、40 および 80 mg/kg 体重/日に相当する 260 および 530 ppm 投与群の雄マウスで肝臓腺腫および腺腫/癌腫複合発生率が上昇した。雌マウスでは、ジコホールに発がん性作用は認められなかった。

飼料中濃度 0、5、50 または 250 ppm を用いたラット 2 年間試験において、2.2 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm で認められた肝臓の病理組織学的変化および副腎皮質細胞の空胞化に基づいて、NOAEL は 0.22 mg/kg 体重/日に相当する 5 ppm とされた。甲状腺または腫瘍発生率に処置に関連した変化は認められなかった。時間加重平均濃度として雄で 470 または 940 ppm（24 または 47 mg/kg 体重/日）、雌で 380 または 760 ppm（19 または 38 mg/kg 体重/日）を用いたマウス 78 週間発がん性試験において、発がん性作用を示す証拠は認められなかった。ジコホールはラットで発がん性作用を示さなかった。

飼料中濃度 5、25、125 または 250 ppm を用いたラット二世代生殖毒性試験における NOAEL は、25 ppm で認められた卵巣間質細胞肥大および肝細胞変化の発生率上昇に基づいて、0.5 mg/kg 体重/日に相当する 5 ppm とされた。125 および 500 ppm で後世代動物の生育力が低下した。生殖パラメータに関する NOAEL は 2.1 mg/kg 体重/日に相当する 25 ppm であった。

用量 0、0.25、2.5 または 25 mg/kg 体重/日を強制経口投与したラット催奇形性試験において、母動物毒性に関する NOAEL は、2.5 mg/kg 体重/日で認められた臨床毒性徴候に基づいて 0.25 mg/kg 体重/日とされた。胚-胎児毒性に関する NOAEL は 25 mg/kg 体重/日であった。用量 0、0.4、4 または 40 mg/kg 体重/日を強制経口投与したウサギ催奇形性試験において、母動物毒性に関する NOAEL は、4 mg/kg 体重/日で認められた肝臓の病理組織学的変化に基づいて 0.4 mg/kg 体重/日とされた。胚-胎児毒性に関する NOAEL は、40 mg/kg 体重/日で認められた流産発生率の上昇に基づいて 4 mg/kg 体重/日とされた。これらの試験で催奇形性作用は認められなかった。

入手されている遺伝毒性データについて評価した後、当会議は、ジコホールに遺伝毒性作用はないと結論した。

長期試験の雄マウスで認められた肝臓腫瘍と遺伝毒性データを考慮して、当会議は、ジコホールがヒトに対して発がん性ハザードを示すことはないと結論した。

過去の ADI が修正された。ラット長期試験で得られた 0.22 mg/kg 体重/日という NOAEL に基づいて、安全係数 100 倍を用いて、新しい ADI を設定した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　10 ppm、2.1 mg/kg 体重/日に相当（13 週間試験）

ラット：　雄で 5 ppm、0.22 mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）、0.25 mg/kg 体重/日（催奇形性試験、母動物毒性）

ウサギ：　0.4 mg/kg 体重/日（催奇形性試験、母動物毒性）

イヌ：　30 ppm、0.82 mg/kg 体重/日に相当（1 年間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.002 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

231　ジスルホトン
JMPR
(P-JM-231-826) 826_ Disulfoton (Pesticide residues in food 1991 evaluations Part II Toxicology) (1991)

コメント

過去、1973 年および 1975 年に JMPR がジスルホトンの評価を行い、0～0.002 mg/kg 体重という ADI を設定している。ラットにジスルホトンを経口投与すると速やかに吸収され、約 90%が 24 時間以内に尿を介して排泄される。生体内変換経路はジスルホトンスルホン体、ジスルホトンオキソンスルホキシド体およびジスルホトンオキソンスルホン体のような代謝物への加水分解および酸化から構成される。

マウス、ラットおよびイヌにおいて、ジスルホトンは重度急性経口毒性を示す。WHO はジスルホトンを「重度有害物質」に分類している。

マウスおよびラットを用いた長期試験で認められた唯一の重要な所見は、コリンエステラーゼ阻害と関連する臨床作用であった。飼料中濃度 0、1、4 または 16 ppm を用いたマウス 99 週間試験において、NOAEL は 0.55 mg/kg 体重/日に相当する 4 ppm であった。濃度 16 ppm において、脳アセチルコリンエステラーゼ阻害が報告された。発がん性作用を示す証拠は認められなかった。

飼料中濃度 0、1、4 または 16 ppm を用いたラット長期試験において、NOAEL は 0.06 mg/kg 体重/日に相当する 1 ppm であった。これより高濃度において、臨床毒性徴候および血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。発がん性作用は検出されなかった。

飼料中濃度 0、0.5、1 または 2/5/8 ppm を用いたイヌ 2 年間試験において、NOAEL は 0.03 mg/kg 体重/日に相当する 1 ppm であった。次に高い用量で脳アセチルコリンエステラーゼ阻害が認められた。処置に関連する病理組織学的変化は見られなかった。

成熟ニワトリにおいて、ジスルホトンは遅発性神経障害を誘発しなかった。

ラットおよびウサギにおいて、ジスルホトンは催奇形性作用を示さなかった。用量 0、0.1、0.3 または 1 mg/kg 体重/日を投与したラットにおいて、胚毒性および母動物毒性に関する NOAEL はそれぞれ 0.1 および 0.3 mg/kg 体重/日であった。用量 0、0.3、1 または 3/2/1.5 mg/kg 体重/日を投与したウサギにおいて、胚毒性および母動物毒性に関する NOAEL はそれぞれ 1.5 および 0.3 mg/kg 体重/日であった。

飼料中濃度 0、1、3 または 9 ppm を用いたラット二同腹児二世代生殖毒性試験において、毒性に関する NOAEL は、9 ppm で認められた母動物毒性徴候に基づいて、3 ppm（0.15 mg/kg 体重/日に相当）とされた。生殖毒性作用に関する NOAEL は、3 ppm で認められた児動物の脳アセチルコリンエステラーゼ低下、体重増加抑制および生存率低下に基づいて、1 ppm（0.05 mg/kg 体重/日に相当）とされた。

復帰変異試験 1 試験で陽性結果が得られたが、入手されている in vivo および in vitro 遺伝毒性データ全てについて評価した後、遺伝毒性の証拠はないと結論した。

1975 年の JMPR で審査対象となったヒト志願者試験は要約形式の報告しかなく、ADI の推定には不十分であると判断された。

イヌ 2 年間試験および 100 倍の安全係数を用いて ADI を設定した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　飼料中濃度 4 ppm、0.55 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　飼料中濃度 1 ppm、0.06 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　飼料中濃度 1 ppm、0.03 mg/kg 体重/日に相当

ヒト：　0.75 mg/人/日、0.01 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.0003 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

232　ジチアノン
JMPR
(P-JM-232-843) 843_ Dithianon (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)

コメント

ラット、ヤギおよびニワトリにジチアノンを経口投与すると、速やかに吸収、分布、排泄された。ラットに経口投与した場合、5 日後には投与した放射能のほぼ全てが排泄され、62～70%が糞中、30～34%が尿中に回収された。投与した放射能の極少量が組織中に検出され、腎臓、消化管および全血中の濃度が高かった。48 時間後に最大 10%が胆汁中に排泄された。ジチアノンは速やかに数種の極性代謝物に代謝されたが、これらの代謝物は不安定であるため、同定は困難であった。糞中に検出された未変化体は 1%未満であった。

マウスおよびラットにおいて、ジチアノンは中等度の急性経口毒性を示した。WHO はジチアノンを「軽度有害物質」に分類している（WHO、1992）。

マウス、ラットおよびイヌを用いた短期毒性試験から、腎臓が主要標的臓器であることが示唆されている。ラットにおいて、腎臓重量増加、近位尿細管細胞の水腫性変性および好塩基性尿細管が確認された。

ラット 90 日間試験において、飼料中濃度 0、30、180 または 1080 ppm のジチアノンを投与した。高濃度において、赤血球に対する影響、肝臓および腎臓重量の増加、腎臓の病理組織学的変化が認められた。腎臓重量増加に基づいて、NOAEL は雄ラットで 2.5 mg/kg 体重/日、雌ラットで 3 mg/kg 体重/日に相当する 30 ppm とされた。

イヌを用いた 3 試験について評価した。90 日間試験において、飼料中濃度 0、40、200 または 1000 ppm のジチアノンを混餌投与した。高用量群における臓器重量増加に基づいて、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm とされた。52 週間試験（0、40、200 または

1000 ppm）または2年間試験（0、40、400または1000 ppm）の両方において、ジチアノンは赤血球に影響を及ぼすとともに、肝臓および腎臓重量増加、肝細胞肥大および腎尿細管色素沈着を誘発した。各試験におけるNOAELはそれぞれ200 ppmおよび400 ppmにおける肝臓重量増加および病理組織学的変化に基づいて、1 mg/kg体重/日に相当する40 ppmとされた。

飼料中濃度0、20、100または500 ppmを用いたマウス80週間長期混餌投与試験におけるNOAELは、腎臓重量増加および慢性壊死の発生率上昇に基づいて、2.9 mg/kg体重/日に相当する20 ppmとされた。それぞれ飼料中濃度0、20、200、1000 ppmおよび0、20、120、600 ppmを用いた2つのラット2年間試験が実施された。最初の試験では、10 mg/kg体重/日に相当する200 ppm以上で、体重、赤血球および肝臓や腎臓重量に対する影響のみが認められた。2番目の試験では、これらの影響が確認されるとともに、特に600 ppm投与群の雌ラットにおいて、数種の腎臓病理組織学的変化が認められた。この用量水準において、腎臓腺腫および腺癌も認められた。120 ppmで認められた非腫瘍性腎臓病変に基づいて、NOAELは1 mg/kg体重/日に相当する20 ppmとされた。当会議は、濃度600 ppmのジチアノンが雌ラットで腎臓腫瘍を誘発したと結論した。ラットで認められた腫瘍誘導は他の腎臓変化による二次的なものであるとの仮説が立てられている。

2つのラット生殖毒性試験について評価した。飼料中濃度0、20、200または500 ppmのジチアノンが混餌投与された最初の試験において、親動物および児動物の体重増加抑制、児動物死亡率の上昇および肝臓や腎臓重量の増加が認められた。体重増加抑制および腎臓重量増加に基づいて、NOAELは1 mg/kg体重/日に相当する20 ppmとされた。2番目の試験（飼料中濃度0、35、200または600 ppm）では、600 ppmで認められた体重増加抑制および摂餌量低下に基づいて、NOAELは10 mg/kg体重/日に相当する200 ppmとされた。

マウス、ラットおよびウサギを用いて催奇形性試験が実施された。マウスにおいて、母動物毒性および骨化遅延が認められた。両作用に関するNOAELは3.3 mg/kg体重/日であった。ラットにおいて、用量50～100 mg/kg体重/日で母動物毒性、着床後損失および胎児体重減少が認められた。NOAELは20 mg/kg体重/日であった。ウサギ試験において、30 mg/kg体重/日で母動物毒性、着床後損失および骨化遅延が誘発された。NOAELは10 mg/kg体重

/日であった。ウサギを用いた2番目の試験において、25および40 mg/kg体重/日で母動物毒性が認められたが、10 mg/kg体重/日では認めらなかった。胎児毒性に関するNOAELは25 mg/kg体重/日であった。いずれの試験においても、催奇形性作用は認められなかった。

入手されている遺伝毒性データについて評価した後、当会議は、ジチアノンに遺伝毒性作用はないと結論した。

長期毒性試験および遺伝毒性データについて考慮した後、当会議は、ジチアノンがヒトに対して発がん性ハザードを示すことはないと結論した。

ラットおよびイヌを用いた2年間試験で得られたNOAELに基づき、安全係数100倍を用いて、ADIを設定した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　飼料中濃度20 ppm、2.9 mg/kg体重/日に相当（80週間試験）

ラット：　飼料中濃度20 ppm、1 mg/kg体重/日に相当（2年間試験）

イヌ：　飼料中濃度40 ppm、1 mg/kg体重/日に相当（1および2年間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.01 mg/kg体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. 哺乳動物および植物中のジチアノン代謝物に関する特性評価
2. 腎毒性および腎臓腫瘍誘導メカニズムの解明
3. ヒトでの観察

233　ジチオカルバメート
JMPR
(P-JM-233-515) Dithiocarbamates (Pesticide residues in food 1980 evaluations)

コメント及び評価

1977 年のジョイントミーティングは、ジメチルジチオカルバメートは化学構造、代謝及び毒性に関してひとまとめにして同様であると考えた。ファーバム及びジラムは、ADI を 0～0.02mg/kg 体重/日としたが、サイラムは仮に ADI を 0-0.005mg/kg 体重/日とした。追加の情報が得られなかったため、ジメチルジチオカルバメートについて評価されず、過去の評価が再確認された。

1977 年の会議は、エチレンビスジチオカルバメート、マンネブ、ジネブ及びマンコゼブも 1 グループとみなした。これらの化合物は、一部が分解されるか、エチレンチオ尿素 (ETU) に代謝された。ETU は、EBDC 殺菌剤の分解物、代謝物及び不純物である。その甲状腺毒性及び腫瘍生成能のため、親分子よりかなり有毒であることが示され、過去に重大な懸念事項を示したことがあった。1977 年の会議は、進行中の追加試験及び仮の ADI である 0～0.005 mg/kg 体重/日がエチレンビスジチオカルバメートについて再確認されていることを知っている。

利用可能なデータの完全に再調査すると、プロピネブ（プロピレンビスチチオカーバネート）はプロピレンチオ尿素に分解され、1977 年の会議ではその他のグループとは別に考慮した。仮の ADI は 0.005mg/kg/日であることが再確認された。

短期毒性試験及び催奇形性試験から得られた新規に提出された結果、並びに主要代謝物、及び分解物の一部を含む EBDC 農薬の生殖に及ぼす影響を評価した。3 種の EBDC 農薬であるマンネブ、ジネブ及びマンコゼブは、高用量ではラットでは母動物毒性を示し、マウス、ハムスター及びモルモットではより低い母動物毒性を示したが、催奇形性はなかった。ラットでは、ETU は 80mg/kg 体重では母動物毒性を、10mg/kg 体重以上では催奇形性を示

し、更に種々の出産後の影響が見られた。短期混餌投与試験（90 日間）では、ETU は 25mg/kg（1.8mg/kg 体重）以上の用量で甲状腺の機能に対する毒性を示した。EBIS も、ラットで甲状腺の機能不全を生じた。甲状腺機能に対する無影響量は、100mg/kg（4.4mg/kg 体重）である。ETU は、エームズ試験（塩基対置換）では弱い突然変異誘発性を示したが、in vitro 及び in vivo ともに哺乳類の突然変異誘発性は陰性であることが明らかになった。

ETU の毒性に関する本会議の懸念は、ラットにおける催奇形性及び甲状腺毒性に対する無影響量を示す試験によって軽減された。ETU の経口無影響量は、それぞれ 15mg/kg 体重及び 1.8mg/kg 体重と設定された。

本会議に報告された追加の残留物の結果から、EBCD 処理化合物から調製されたワイン又は加工製品に、ETU の有意な濃度のほとんど存在する可能性がないことが示された。ガラスの下で成長した作物から得られたジチオカルバミン酸塩の残留物に関するデータは十分であるが、サイラム、ファーバム及びジラムの使用パターン及び監督された試験から得られた残留物に関する情報は未だに不足している。利用できる新規のデータは、1977 年に設定された限度値を勧告したものの修正はできなかった。

明確にするため、ジチオカルバミン酸塩の限度値（及び、1977 年に記録されたエチレンチオ尿素（ETU）に関するガイドライン値は、付属文書 1 で繰返し述べられている。ジメチルジチオカルバメート、エチレンビスジチオカルバメート及びプロピネブを別のグループとして使用することから、この値は残留物に適用、測定され、CS_2 と表わすことが確認された。一つのメンバー又は一つ以上のメンバーが必需品であると考えられる場合には、MRL は添加物と考えなければならない。

しかし、分析法の中には現在利用可能なものがあり、EBDC 化合物（ETU 前駆物質）はプロピネブを含むその他のジチオカルバミン酸塩殺菌剤と区別できる。若干の作物に関する確証的残留物データを得られるこれらの方法を用いることで、これらの方法をバリデートする追加の業務が必要である。CS_2 のバリデートされたヘッドスペースガスクロマトグラフィ（GLC）によって得られた結果を比較することも望ましい。

無影響量及び ADI

ジメチルジチオカルバメート

ファーバム

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 250mg/kg（12.5mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：5mg/kg 体重/日

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

0～0.02 mg/kg 体重

これは、ファーバムとジラム、個別に又は二つの合計として適用する。

ジラム

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 250mg/kg（12.5mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：5mg/kg 体重/日

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

0～0.02 mg/kg 体重

これは、ファーバムとジラム、個別に又は二つの合計として適用する。

サイラム

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 48mg/kg（2.5mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：5mg/kg 体重/日

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

0～0.005 mg/kg 体重

プロピレンビスジチオカルバメート

プロピネブ

プロピネブは、EBDC 殺菌剤とは別のものと考えられ、本化合物に関してあるいはその分解物であるプロピレンチオ尿素に関する追加のデータが得られているにもかかわらず、ETU で得られたデータは甲状腺毒性及び腫瘍形成能について考慮された（FAO/WHO 1978a、30 頁を参照)。追加のデータが得られるまで、本会議はプロピネブの更なる評価を延期することにした。

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 10mg/kg（0.5mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：飼料中 3000mg/kg（75mg/kg 体重/日に相当）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

0～0.005 mg/kg 体重

エチレンビスジチオカルバメート

マンネブ

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 250mg/kg（12.5mg/kg 体重/日に相当）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

0～0.05 mg/kg、0.002 mg/kg 体重以上は ETU として存在すると考えられる。

この ADI は、マンネブ、マンコゼブとジネブ、個別に又は組み合わせとして適用する。

マンコゼブ

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 100mg/kg（5mg/kg 体重/日に相当）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

0～0.05 mg/kg、0.002mg mg/kg 体重以上は ETU として存在すると考えられる。

このADIは、マンネブ、マンコゼブとジネブ、個別に又は組み合わせとして適用する。

ジネブ

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：未定（500mg/kg未満）

イヌ：飼料中2000mg/kg（50mg/kg体重/日に相当）

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値：

0～0.05 mg/kg、0.002mg mg/kg体重以上はETUとして存在すると考えられる。

このADIは、マンネブ、マンコゼブとジネブ、個別に又は組み合わせとして適用する。

追加の研究又は情報

必要事項（1983年まで）

1. ETU前駆物質であるエチレンビスジチオカルバメートの別々の測定用の分析方法の更なる開発及びバリデーション。

2. バリデートされたヘッドスペースCS_2 GLC方法と比較して、ETU前駆物質に特異的な方法の使用によって得られた若干の作物に関する残留物データ。

3. 監督された試験から得られた残留物データと共にサイラム、ファーバム、ジラム及びプロピネブの現在の使用パターンに関する情報。

4. ガラス下で育成する作物から得られたジチオカルバミン酸塩殺菌剤の残留物に関するデータ。

5. サイラム誘発性貧血の影響を解明する試験（要旨フォームのみで1977年の会議に報告）。

6. サイラムの催奇形性に関する完全な評価。

望ましい事項

1. ジネブで無影響量を設定する更なる試験。

2. ポリラム®及びメチラム（及び、代謝物としてETUを生じる可能性のあるその他のもの）

のようなその他の EBDC 殺菌剤の追加試験。

236　ジノカップ
JMPR
(P-JM-236-948) 948_ Dinocap (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological) (1998)

コメント

ジノカップを経口投与したときの吸収は良好である。経皮投与後の吸収率（5～25%）は種および濃度によって様々である。マウスとヒトの皮膚を比較した試験の結果から、ヒトでの経皮吸収率に関する結論は導き出されていない。しかしながら、一般的にヒトの皮膚はマウスの皮膚に比べて毒物の透過性が低いと考えられている。

ラットおよびマウスにおけるメチルヘプチルアイソマーの尿中代謝物に関する詳細な特性評価が行われている。1989 年の JMPR によって糞中代謝物の特徴が報告されており、薄相クロマトグラフィーによって評価した糞中代謝物パターンはカボチャやキュウリで認められたパターンと類似していると結論された。

新たなデータから、ラットにおけるジノカップの急性毒性が全般的に軽微であることが確認された。しかしながら、マウスは急性毒性や発生毒性作用に対してラットに比べて感受性が高いと考えられる。ジノカップは皮膚刺激物質および感作物質である。入手されている試験で 1989 年の JMPR によって重要な作用機序である可能性があるとして特定された酸化的リン酸化の脱共役について検討したものはなかった。

WHO はジノカップを「軽度有害物質」に分類している（WHO、1996）。

用量 0、15、100 または 200 ppm で実施したマウス発がん性試験において、発がん性の証拠は認められなかった。NOAEL は 2.7 mg/kg 体重/日に相当する 15 ppm であった。マウスで発がん性が認められなかったことは、1989 年の JMPR によって報告されているように、ラットで発がん性が認められなかったことと一致している。

遺伝毒性試験の結果は陰性であった（低純度ジノカップ）。

飼料中濃度 0、40、200 または 1000 ppm を用いたラット多世代生殖毒性試験において、生殖パラメータに対する特異的作用は認められず、NOAEL は 13 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm であった。

用量 0、4、10 または 25 mg/kg 体重/日を強制経口投与したマウス発生毒性試験において、25 mg/kg 体重/日群で耳石形成異常が認められた。眼瞼開裂および口蓋裂の発生率が用量に比例して増加し、低用量方向には、母動物毒性が認められない 10 mg/kg 体重/日まで広がっていた。NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。マウスに用量 50、80 または 100 mg/kg 体重/日を経皮投与した発生毒性試験において、極めて有害であることが証明された。用量 0、1、4、10 または 25 mg/kg 体重/日を投与した追加マウス経皮投与試験から、母動物毒性の認められない 25 mg/kg 体重/日投与群で耳石形成異常を含む奇形が明らかになった。マウスに経皮投与した後の発生毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。最近実施された発生毒性試験の結果から、経皮投与した場合であっても、高純度ジノカップにマウス催奇形性作用があることが確認された。マウスで特徴的なジノカップの催奇形性作用である耳石発達障害は、母動物毒性を示す用量を投与したハムスターでも認められた。ウサギでは、母動物毒性を示す用量で特異性の低い奇形が認められた。今回の会議において、1989 年の JMPR で報告されたウサギ試験における NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日ではなく、むしろ 3 mg/kg 体重/日であると結論された。その理由は、NOAEL 設定の根拠となった所見が再現性のあるものではなく、明白な用量比例性がないと考えられるからである。メチルヘプチルアイソマーはマウスで催奇形性作用を示さないことが明らかになっている。従って、ジノカップの催奇形性に関してラットとマウスで種差が認められた理由をメチルヘプチルアイソマーの代謝データから推測することはできない。

1989 年の合同会議で評価対象となったイヌ 2 年間試験についても、有害作用（網膜萎縮）が輝板に対する作用による二次的なものであるということを根拠として、再評価した。ヒトには輝板が存在せず、また、ラットまたはマウスでは網膜に対する影響が認められなかったことから、当会議は、この作用を基礎にして評価することは不適切であると結論した。

NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日に相当する 60 ppm であった。

マウスで認められた催奇形性作用は毒性学的に最大の問題になるエンドポイントであると考えられた。ジノカップはマウスに経口投与または経皮投与した場合のいずれについても催奇形性作用を示し、少なくとも 3 つの動物種で奇形が認められたことから、当会議は、高い安全係数が適切であると判断した。マウス発生毒性試験における 4 mg/kg 体重/日という NOAEL に基づき、安全係数 500 倍を用いて 0～0.008 mg/kg 体重という ADI を設定した。

単回投与後であっても催奇形性作用が発現する可能性があるので、急性参照用量（RfD）を設定することは適切であると考えられた。マウス発生毒性試験における 4 mg/kg 体重/日という NOAEL と安全係数 500 倍に基づいて、0.008 mg/kg 体重という急性参照用量を設定した。これは妊娠可能年齢の女性に適切なものである。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：	15 ppm、2.7 mg/kg 体重/日に相当（発がん性試験における毒性）
	4 mg/kg 体重/日（発生毒性）
	10 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）
ラット：	200 ppm、6.4 mg/kg 体重/日に相当（発がん性試験における毒性）
	50 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性および発生毒性）
ウサギ：	3 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）
イヌ：	60 ppm、1.5 mg/kg 体重/日に相当（毒性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.008 mg/kg 体重

急性参照用量の推定

0.008 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

240　シハロトリン
JMPR
(P-JM-240-694) TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 45, CYHALOTHRIN (2000)

コメント

シハロトリンは新規合成ピレトロイド系殺虫剤であり、4 種類の z-cis-ジアステレオアイソマーの等量混合物である。

シハロトリンをラットに経口投与すると、一部しか吸収されず、排泄は速やかであり、組織残留物濃度は低い。ラットでは大部分が代謝され、3-phenoxybenzoic acid、置換 cyclopropanecarboxylic acid、その他の極性代謝物が生成する。

種々の in vitro および in vivo 試験で変異原性は認められず、細胞形質転換試験は陰性であった。

ラット三世代生殖毒性試験において、100 ppm 投与群の雌雄両方で体重増加抑制が認められ、無影響量は 30 ppm（1.5 mg/kg 体重/日）であった。ラット試験において、母動物毒性を示す用量 15 mg/kg 体重/日まで催奇形性作用は認められなかった。同様に、ウサギ試験でも、用量 30 mg/kg 体重/日まで催奇形性作用は認められず、この用量では母動物毒性も誘発された。

ラット 28 日間混餌投与試験において、750 ppm 投与群で胸腺萎縮、空胞形成を伴う副腎肥大および不完全精子形成が明らかになった。ラット 90 日間混餌投与試験において、10 および 250 ppm 投与群で赤血球ヘモグロビン低下が認められたが、50 ppm では認められず、無影響量を規定することはできなかった。イヌ 6 ヵ月間試験において、10 mg/kg 体重/日で神経毒性症状が認められ、無影響量は 2.5 mg/kg 体重/日と規定された。

マウス 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、20 ppm を超える用量で有害な臨床徴候が認められ、20 ppm が無影響量であると考えられた。ラット慢性毒性/発がん性試験において、250 ppm で体重増加抑制が認められたが、腫瘍発生率の上昇は認められず、無影響量は 50 ppm であった。完全な ADI が設定された。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　　飼料中濃度 20 ppm、2.0 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　　飼料中濃度 30 ppm、1.5 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　　2.5 mg/kg 体重/日

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重

今後望まれる研究または情報

ヒトでの観察

243　ジフェニル
JMPR
(P-JM-243-087) **Diphenyl (FAO-PL1967-M-11-1)**

コメント

ジフェニルは、イヌ及びラットを用いてほとんどの試験が実施されていると考えられ、その他の動物種を用いてその他の側面について検討された。長期試験は、ラットのみを用いて実施された。不適当な状況下で実施された試験で引き起こされた発がん性の疑いは、後者の報告書では確かめられなかった。ヒトを含むいくつかの動物種の in vivo と in vitro 試験では、共通の毒性メカニズムが見られる。果物に対するジフェニルによって生じうる化学変化に関する情報が要求される。

要求に従って、現在規格は得られている。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 500ppm（25mg/kg/日に相当）

イヌ：25mg/kg/日

サル：50mg/kg/日

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値：

小児及び病人が大量の柑橘類果物を消費すると考えられるので、通常より高い安全係数が用いられている。

0～0.125 mg/kg 体重

249　シフルトリン
JMPR
(P-JM-249-763) 891_ Cyfluthrin (WHO Food Additives Series 39) (1997)

コメント

過去にシフルトリンに関する WHO 専門家グループによる評価は行われていないが、1986 年に FAO 専門家パネルによる評価が行われた。

シフルトリンの吸収および排泄速度に関する特性評価に十分なデータが提出された。経口投与したシフルトリンの約 60～70%が尿を介して排泄され、残りは糞を介して排泄される。体内蓄積の可能性はないと考えられている。シフルトリンは容易に代謝され、グルクロン酸抱合体または硫酸抱合体として排泄される。

発がん性、変異原性、催奇形性および生殖毒性に関する特殊試験で影響は確認されなかった。

マウス、ラットおよびイヌを用いた長期混餌投与試験において、臓器特異的毒性の証拠は認められなかった。これらの試験で認められた唯一の重大な影響は体重増加抑制と体重作用による二次的臓器重量変化であった。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　200 ppm、30 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　50 ppm、2 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　160 ppm、5.1 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの観察

253　ジフルベンズロン
JMPR
(P-JM-253-983) **Pesticide Residues in food 2001 - Toxicological evaluations, DIFLUBENZURON (2001)**

コメント

ジフルベンズロンをマウス、ラットおよびネコに経口投与したときの吸収量は限られており、ラットにおける吸収率は 5 mg/kg 体重投与時の約 30%から 100 mg/kg 体重投与時の 5%未満へと、用量が増加するにつれて吸収率は低下した。吸収速度は速やかであり、ラットに用量 5 mg/kg 体重/日を投与した場合、血中放射能濃度は約 4 時間後に最高値に達した。初期には、肝臓および脂肪中で最高濃度が検出され、7 日後の時点で肝臓（170 ng eq./g）および赤血球（200 ng eq./g）に有意な放射能濃度の残留が認められた。用量 5 mg/kg 体重/日を投与したラットの血漿中放射能濃度は、4 時間後の約 700 ng eq./g から 7 日後には 3 ng eq./g へと低下した。排泄は速やかであり、投与量の 80～98%が 24 時間以内に排泄された。吸収されたジフルベンズロンは主として尿中に排泄され、胆汁排泄や腸肝循環の関与が認められた。

ラットを用いたジフルベンズロンの代謝に関する試験で矛盾する結果が得られているが、その理由は不明である。有意な量の糞中排泄が認められたのは未変化体のみであった。尿試料の分析結果から、吸収されたジフルベンズロンが尿中に排泄される前に広範に代謝されることが示唆された。主代謝経路はアニリン環の水酸化、ウレイド結合の開裂、および抱合化（主として硫酸抱合）である。

イネに存在するジフルベンズロン残留物である 4-クロロフェニルウレアがラット代謝試験で有意な量検出されることはなかった。従って、哺乳動物を用いた試験系での毒性評価は行われていない。経口投与した場合、4-クロロフェニルウレアは大量（約 95%）に吸収されるとともに、ジフルベンズロンに比べて急性毒性も高く、LD_{50} は 1100 mg/kg 体重である。当会議は、4-クロロフェニルウレアを残留物の定義に含めるかどうか考慮すべきであると判断した。別の植物代謝物であるジフルオロ安息香酸は、ラットで有意な量が検出され、

経口投与後の急性毒性はジフルベンズロンと類似している（LD_{50}、4600 mg/kg 体重）。従って、ジフルベンズロンに関する試験でその毒性について評価が行われていると考えられた。

4-クロロアニリンは植物中での副次的代謝物であると報告されているが、最近の試験において、ラットの代謝物として存在しないと考えられた。ラットおよびマウスにおいて、4-クロロアニリンは約 3 mg/kg 体重/日の用量で腫瘍を誘発し、一部の in vitro 遺伝毒性試験で陽性反応を示すと報告されている（WHO、1996）。当会議は、4-クロロアニリンの毒性について評価するのに十分な情報は得られていないと結論した。

マウスおよびラットにジフルベンズロンを経口投与したときの LD_{50} は＞4600 mg/kg 体重であり、WHO（1999）は、通常の使用でジフルベンズロンが急性ハザードを示す可能性は低いと分類している。ジフルベンズロンをラットに経皮投与または吸入投与しても毒性はほとんど認められず、LD_{50} は＞10,000 mg/kg 体重、LC_{50} は 2.8 mg/l であった。これらの試験で臨床徴候が認められることはなかった。マウスおよびラットに 25% w/w 製剤として用量 10,000 mg/kg 体重のジフルベンズロンを単回強制経口投与すると、メトヘモグロビン濃度が軽度（2 倍未満）ではあるが、統計的有意に上昇した。スルフヘモグロビンおよびハインツ小体濃度に影響はなかった。ジフルベンズロンはウサギの皮膚または眼に対して有意な刺激性を示さず、Magnusson Kligman の Maximization Test によるモルモット皮膚感作性試験において、皮膚感作反応を誘発しなかった。

ジフルベンズロンをマウス、ラットおよびイヌに反復経口投与した場合、一貫した毒性プロファイルを示した。放射能分布試験と一致して、ジフルベンズロン毒性の主な標的は赤血球であった。ジフルベンズロンの血液毒性メカニズムは解明されていないが、血液毒性は、ジフルベンズロンのようにハロゲン化フェニルアミド誘導体に変換される殺虫剤に共通する所見である。最も感受性の高い初期エンドポイントは、メトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン濃度の上昇であった。メトヘモグロビン血症およびスルフヘモグロビン血症は還元経路が飽和した後でないと発現しないため、当会議は、有害性に関する数値的カットオフ値を設定するよりもむしろ、試験における統計的有意性または用量-反応関係を使用するのが適切であると結論した。メトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン濃度上

昇に関するNOAELはマウスで1.2 mg/kg体重/日、ラットで2 mg/kg体重/日、イヌで2 mg/kg体重/日であった。メトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン濃度上昇に伴って、赤血球数および赤血球体積分画の低下が認められた。マウスで≧32 mg/kg 体重/日、イヌで≧50 mg/kg体重/日の用量でハインツ小体が認められたが、ラットでは認められなかった。血液学的作用は時間と用量の両方に関連する傾向を示し、イヌのメトヘモグロビン血症に関するNOAELは、4週間後で＞250 mg/kg体重/日、13週間後で50 mg/kg体重/日、26週間後で2 mg/kg体重/日であった。注目に値する臨床徴候は、用量≧160 mg/kg体重/日の1週間後および用量≧6.4 mg/kg体重/日の6週間後のマウスで認められた青灰色の四肢のみであった。

血液毒性に関連して重要な肉眼的および組織学的所見が認められた。これらはラットおよびイヌにおける骨髄の赤血球過形成、3 種類の動物種全てにおける脾臓肥大、マウスおよびラットにおける脾臓の色素沈着亢進から構成されていた。肝臓の種々の細胞種で色素沈着亢進が認められた。ラット90日間試験において、全ての群で慢性肝炎の重症度上昇が認められ、LOAELは8 mg/kg体重/日であった。病理学的所見に関するNOELはマウスで6.4 mg/kg体重/日、ラットで2 mg/kg体重/日、イヌで2 mg/kg体重/日であった。イヌ13週間試験およびマウス91週間試験において、総ヘモグロビンおよび網状赤血球数の増加、骨髄過形成および赤血球系細胞/骨髄細胞比の上昇が認められたことから、造血幹細胞は影響を受けず、ジフルベンズロン作用に対する代償性反応が生じたことが示唆された。

マウスを用いた1試験およびラットを用いた2試験でジフルベンズロンの発がん性作用について検討した。これらの試験において、マウスで840 mg/kg体重/日、ラットで470 mg/kg体重/日に相当する混餌投与を行っても腫瘍発生率は上昇しなかった。

一連の適切なin vitroおよびin vivo試験を実施して、ジフルベンズロンの遺伝毒性について検討した。これらの試験全てにおいて、陰性結果が得られた。ジフルベンズロンが遺伝毒性を示す可能性は低いと当会議は結論した。

遺伝毒性および発がん性に関する試験で得られた陰性所見を考慮して、当会議は、ジフルベンズロンがヒトに対して発がん性リスクを示す可能性は低いと結論した。

ラット二世代生殖毒性試験の最高飼料中濃度において、精子の質または量、生殖能、同腹児数または発生毒性指標の達成に対する有害な影響は認められなかった。生殖毒性に関するNOAELは最高飼料中濃度であり、雄ラットで平均3800 mg/kg体重/日、メスラットで平均4300 mg/kg体重/日に相当した。F_0世代の最高用量において、授乳中に児動物体重増加の抑制が認められ、NOAELは360 mg/kg体重/日であった。成熟動物において、全飼料中濃度で認められた赤血球パラメータ変化を含めて、他の反復投与試験で認められた知見と一致する毒性作用が認められ、LOAELは36 mg/kg体重/日であった。成熟動物を用いた他の試験で全身毒性作用に関するNOAELが得られていることから、ジフルベンズロンの評価において、この試験の成熟動物の全身毒性に関して明確なNOAELが得られなかったことについて考察しなかった。

ラットおよびウサギを用いてジフルベンズロンの発生毒性について検討した。1000 mg/kg体重/日という最高用量において、いずれの動物種についても、明白な母動物毒性、胎児毒性または催奇形性の証拠は認められなかった。当会議は、ジフルベンズロンに胎児毒性または催奇形性作用はないと結論した。

多世代試験の児動物および離乳児動物から採取した試料を用いた血液学的または病理組織学的エンドポイントに関する検査は実施しなかった。しかしながら、血液学的作用に関する総合的NOAELの約1000倍の曝露を受けた幼弱動物で明白な毒性を示す証拠が得られなかったという事実から、成熟動物と比較して、幼弱動物のジフルベンズロンに対する感受性が有意に上昇することはないということがある程度保証された。

ジフルベンズロンの製造および調合に従事する労働者を対象とした25年間にわたる定期的医学的モニタリング（血液学的検査を含む）において、本化合物による有害作用は認められなかった。

毒性学的評価

当会議は、胎児、乳児および小児に対するジフルベンズロンのハザード評価に十分なデー

タベースが得られていると結論した。

ラット 2 年間試験およびイヌ 52 週間試験における 2 mg/kg 体重/日という血液学的作用に関する NOAEL に基づいて、当会議は、過去に設定された 0～0.02 mg/kg 体重という ADI を再確認した。

急性作用としてメトヘモグロビン血症が発現する可能性があるが、ジフルベンズロンの総合的毒性プロファイルから、急性参照用量を設定する必要はないことが示唆されると当会議は結論した。ジフルベンズロンの吸収率は用量増加に従って低下し、その排泄が比較的速やかであることから、高用量の短期投与後に達成される全身濃度は制限される傾向にあると考えられる。ジフルベンズロン自身ではなく、むしろ代謝物が赤血球に対する影響に寄与している可能性が高い。ジフルベンズロンを種々の経路（経口、経皮、吸入）で投与したときの急性毒性は非常に低い。毒性試験で使用した限度用量を上回る 2500 mg/kg 体重/日に相当する 10,000 mg/kg 体重のジフルベンズロン製剤を投与したマウスおよびラットにおいて、メトヘモグロビン濃度の極軽度の上昇（2 倍未満）が認められた。ジフルベンズロンを限度用量である 1000 mg/kg 体重/日まで投与しても、発生毒性作用は認められなかった。通常の毒性試験において、神経毒性の証拠は得られなかった。

リスク評価に関連する濃度

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	91 週間毒性および発がん性試験 [a]	毒性	16 ppm（1.2 mg/kg 体重/日に相当）	80 ppm（6.4 mg/kg 体重/日に相当）
		発がん性	10,000 ppm[b]（840 mg/kg 体重/日に相当）	
ラット	104 週間毒性および発がん性試験 [a,c]	毒性	40 ppm（2 mg/kg 体重/日に相当）	160 ppm（8 mg/kg 体重/日に相当）

		発がん性	10,000 ppm[b]（470 mg/kg 体重/日に相当）	—
	二世代生殖毒性試験[a]	親動物毒性	—	500 ppm[d]（36 mg/kg 体重/日に相当）
		生殖毒性	50,000 ppm[b]（3800 mg/kg 体重/日に相当）	—
		後世代動物毒性	5000 ppm（360 mg/kg 体重/日に相当）	50,000 ppm（3800 mg/kg 体重/日に相当）
	発生毒性試験[e]	母動物毒性	1000 mg/kg 体重/日[b]	
		胚および胎児毒性	1000 mg/kg 体重/日[b]	
ウサギ	発生毒性試験[e]	母動物毒性	1000 mg/kg 体重/日[b]	—
		胚および胎児毒性	1000 mg/kg 体重/日[b]	—
イヌ	52 週間毒性試験[f]	毒性	2 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日

a 混餌投与

b 検討した最高用量

c 2 試験総合

d 検討した最低用量

e 強制経口投与

f カプセル投与

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重

急性参照用量の推定

不要

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

- ヒトでの継続観察
- 4-クロロフェニルウレアに関する試験

257　シペルメトリン
JMPR
(P-JM-257-544) **544_ Cypermethrin (Pesticide residues in food 1981 evaluations) (1981)**

評価

コメントおよび評定

シペルメトリンの消化管からの吸収は不良であるが、一般的に、速やかに代謝されて体内から排泄され、組織中に蓄積する可能性はほとんどないと考えられる。

過去の JMPR の要件を満たしていると考えられる噴霧曝露に関するデータが入手された。曝露は尿中代謝物 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid を測定することでモニターした。

ビーグル犬を用いた 2 年間混餌投与試験についても評価し、無影響量が飼料中濃度として 300 ppm であると規定した。

1979 年に初めてシペルメトリンの評価が行われてから、当会議は相当量の追加データを入手している。これには種々の作物や家畜に対する新規使用や拡大使用に関する情報が含まれる。モモ、サクランボ、スモモ、小麦（収穫前）に関する多数の監視残留物試験で得られた残留データから 1979 年に勧告された最大残留基準値（MRL）が確認されている。

キュウリ、ピーマン、トウガラシ、ナス、コーヒー、アルファルファおよびその他の動物飼料に関する残留データから、当会議は、追加 MRL を勧告した。ネクタリンの MRL はモモと同じとすべきであり、綿の実の残留シペルメトリン限度値を上昇させるべきであると当会議は提案する。

第 13 回コーデックス残留農薬部会（CCPR）会議で議論された小麦に関する勧告が確認された。残留物濃度が一様に 0.1 mg/kg（0.08 など）に近いことを示す証拠が得られていること、また、シペルメトリンのような残留物に関する穀物試料の採取や分析に際して問題が起こることが知られていることを考慮して、消費のための穀物処理過程でこの残留物の大部分がふすまとともに除去されることはわかっているが、限度値を 0.1 mg/kg に下げるのではなく、0.2 mg/kg という過去の勧告を保持するのが賢明であると当会議は判断した。

当会議が入手した新たな証拠により、アルファルファ中の残留量がより明確になり、乾燥品（水分 12%）に基づく新たな限度値を勧告できるようになった。

シペルメトリンの噴霧、浸漬および家畜給餌に関する多数の試験から、動物由来食品中の MRL を勧告する新たな基礎が得られている。シペルメトリンは実質的に水には溶けず、選択的に動物脂肪中に分配される。従って、食肉や乳汁の脂肪中に存在すると考えられる濃度に基づいて、当会議は MRL を提案した。

毒性学的影響を誘発しない濃度

ラット：　　飼料中濃度 100 ppm、5.0 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　　飼料中濃度 300 ppm、7.5 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.05 mg/kg 体重

264　ジメチピン
JMPR
(P-JM-264-960) Dimethipin（Toxicological evaluations, 1999）

コメント

ラット、ヤギ及びニワトリに経口投与すると、^{14}C-ジメチピンは、幅広く吸収され（24 時間以内に 69%）、主として尿中に速やかに排泄された（48 時間以内に 89%）。未変化体ジメチピンは、動物では残留物として少なかった。1 つの代謝経路では、ジメチピンはグルタチオン抱合を受けた後、メルカプツール酸を含む数種の代謝物に分解される。別の代謝経路では、ジメチピンは水酸化された後、環開裂を受ける。結合は酵素で触媒作用を受ける量は未知であるが、ジメチピンもアミノ酸、ペプチド及びタンパク質と共有結合する。

ジメチピン（純度：98.5%）は、単回経口投与すると中等度の毒性を示し、LD_{50} 値は雄では 460mg/ kg 体重、雌では 550mg/kg 体重であった。吸入曝露後では、LC_{50} 値は雄では 1.5mg/L、雌では 0.88mg/L であった。ジメチピンは、ウサギに経皮投与すると、軽微な毒性を示し LD_{50} 値は 5000mg/kg 体重であった。ジメチピンの再結晶化体は、ウサギの眼に対して刺激性を示した。工業グレードのジメチピンは、ウサギの皮膚に対して刺激性を示すことはなかったが、モルモットの皮膚に対して弱い感作性を示した。

WHO（1999）は、ジメチピンには「軽度の危険性がある」と分類した。

ラットを用いた 90 日間毒性試験及び長期毒性試験では、10mg/kg 体重/日以上の用量では肝臓は主要標的臓器であった。毒性所見は、肝臓の絶対及び相対重量の増加、並び血清コレステロール値及びトランスアミナーゼ活性の上昇であった。85mg/kg 体重/日以上の用量では、90 日間試験で肝細胞性肥大が見られたのに対し、長期試験では、肝細胞に対する影響として胆管の巣状拡張、胆汁嚢胞及び胆管過形成が見られた。

別の標的臓器として精巣が確認された。ジメチピンを投与したイヌの 1 年間試験では、全投与量（低用量は 300ppm（7.5mg/kg 体重/日に相当）で精巣病変が見られたが、この病変は

同一の試験実施施設で行われたその他の試験で同様の精巣病変が見られたため、被験物質投与と関連がないが低栄養状態又は偶発的な所見の結果であると考えられた。加えて、90日間試験では精巣病変はイヌでは見られなかった。一方、2年間工業品グレードのジメチピンを含む飼料を投与したSprague-Dawley系ラットでは、2つの高用量1750及び3500ppm(78及び160mg/kg体重/日に相当)では高用量の精巣上体の精液過少症を伴う精細管の変性の発生頻度の増加及び重症度の悪化が見られた。精巣変性に対するNOAELは、40ppm（2mg/kg体重/日）であった。

イヌにジメチピンを混餌投与した90日間試験では、300ppm（7.5mg/kg体重/日に相当）のLOAELで食道に病変が見られたため、100ppm（2.5mg/kg体重/日相当）の低用量をNOAELとした。

上記のイヌ1年間試験では、1000及び3000ppm（25及び75mg/kg体重/日に相当）で見られた毒性所見は、雌雄動物で「薄くなった」腎臓相対的重量の増加であった。本用量では、雄で血中尿素窒素及びクレアチニン値の減少及び雌における肝臓の相対重量の増加が見られた。高用量の雄1例及び雌3例が死亡し、雌雄動物において体重及び摂餌量の減少、骨髄細胞の充実性低下、胃炎、浮腫、胃腸管の潰瘍化、脾臓の萎縮、腎炎、肝臓の小葉中心性変性、脾臓の過形成及びリンパ節炎が見られた。1000ppm（25mg/kg体重/日に相当）雌では、肝臓の相対重量の増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ活性の上昇並びに肝細胞性変性が見られたため、NOAELは300ppm（7.5mg/kg体重/日に相当する）であった。

マウスを用いた78週間発がん性試験では、雄の高用量（2000ppm、300mg/kg体重/日に相当）において、肺胞癌及び細気管支癌の発生頻度が統計学的に有意に増加した。肺腺癌及び腺腫を合算した発生頻度は、5件の以前の試験の対照群の平均値より有意に高かったが、同時に投与した対照群又は以前の試験の対照群における最大発生頻度の平均値と比べると高くはなかった。肺腺腫及び腺癌はマウスの本系統で通常に発現するため、本所見は毒性学的に関連性があるとは考えられなかった。400ppm（60mg/kg体重/日に相当）のLOAELで赤血球容積の増加が見られたため、全身毒性に対するNOAELは80ppm（12mg/kg体重/日に相当）であった。

ラットを用いた2件の2年間試験では、高用量で体重の減少、肝臓の絶対及び相対重量の増加、胆管の過形成の発生頻度の増加及び精巣変性が見られたため、全身毒性に対するNOAELは40ppm（2mg/kg体重/日に相当）であった。ラットのいずれの用量においても腫瘍の発生頻度は増加しなかった。本会議は、ジメチピンはマウス及びラットでは発癌性はなく、ヒトにも発がん性リスクを示す可能性はないと結論した。

ジメチピンは、in vitro及びin vivoの遺伝毒性試験は十分な範囲で試験された。ほとんどの試験において、陰性結果が得られた。ジメチピンは、代謝活性化存在下でマウスリンフォーマ細胞の前進突然変異の1試験において弱い変異原性を示した。本会議は、ジメチピンには遺伝毒性の可能性はないと結論した。

ラットを用いた2世代生殖毒性試験では、高用量の800ppm（40mg/kg体重/日に相当）では、雌雄親動物の体重及び摂餌量の減少並びに授乳期間7、14及び21日目に新生児の体重減少が見られた。親世代の全身毒性及び新生児の発生毒性に対するNOAELは200ppm（10mg/kg体重/日に相当）であった。

ラットを用いた発生毒性試験では、400及び800mg/kg体重/日の用量で死亡率は高かった。母動物及び発生毒性に対するNOAELは160mg/kg体重/日であった。ウサギでは、母動物及び発生毒性に対するNOAELは20mg/kg体重/日であった。40mg/kg体重/日の母動物のLOAELでは、妊娠6～12日目の体重減少及び妊娠6～28日目の体重増加量の減少を示した。骨格奇形（脊柱前弯症）を有する胎児の発生頻度が増加したため、発生毒性に対するLOAELは40mg/kg体重/日であった。

本会議は、1981年に実施されたラットの2年間試験の2mg/kg体重/日のNOAEL及び安全係数100に基づき1988年のジョイントミーティングが設定した0～0.02mg/kgのADIを確認した。このADIは、1996年に実施されたラットの2年間試験における40ppmのNOAEL（2mg/kg体重/日に相当）でサポートされる。このADIから、40mg/kg体重/日のLOAELで骨格奇形を示したウサギの発生毒性に対するNOAELの20mg/kg体重/日に対して1000倍の安全域が得られた。

ウサギを用いた発生毒性試験における骨格奇形に対する 20mg/kg 体重/日の NOAEL 及び安全係数 1000 から急性参照投与量は 0.02mg/kg 体重と設定された。この影響の内容からこの高い安全係数を用いた。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：80ppm（12mg/kg 体重/日に相当）（78 週間毒性試験及び発がん性試験）

ラット：40ppm（2mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

160mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性及び生殖毒性）

10mg/kg 体重/日（2 世代発生毒性試験における親動物毒性及び発生毒性）

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

イヌ：100ppm（2.5mg/kg 体重/日に相当）（90 日間毒性試験における毒性）

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.02 mg/kg 体重

急性参照投与量の推定値

0.02 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトの更なる観察

267　ジメトエート
JMPR
(P-JM-267-915) **915_ Dimethoate (Pesticide residues in food 1996 evaluations Part II Toxicological) (1996)**

コメント

ジメトエート

ジメトエートは消化管から迅速かつ大量に吸収され、速やかに排泄される。脂肪組織中での蓄積は認められなかった。ラットおよびヒトにおいて、24 時間以内に放射能の最大 90%が尿中に検出された。メチルカルバモイル標識ジメトエートを用いた試験の報告から、投与した標識体の最大 18%が呼気中に排泄されることが示唆された。ラットおよびヒトにおいて、抗コリンエステラーゼ活性を有する 4 種類の代謝物が同定されている。1 つはチオノ酸化によって生じると考えられ、ジメトエートの酸素類似体であるオメトエートが生成する。この段階に続いて、加水分解が起こり、ラットおよびヒトでの主代謝物であると言われているチオカルボキシル化産物が生成する。

ジメトエートの急性経口毒性に関するデータから LD_{50} 値はラットで約 310 mg/kg 体重、マウスで 150 mg/kg 体重、ニワトリで 55 mg/kg 体重と規定されている。毒性徴候はコリンエステラーゼ阻害に特徴的なものであった。WHO はジメトエートを「中等度有害物質」に分類している（WHO、1996）。

短期および長期試験の飼料中濃度 75 ppm 以上において、体重増加および摂餌量の軽度低下が認められた。コリンエステラーゼ活性阻害以外に、血液または尿の組成に対してジメトエートが影響を及ぼすことはなかった。対照群の動物に比べて、高用量処置群で肝臓重量が低下する傾向が認められたが、顕微鏡的変化は認められず、この影響に毒性学的意味があるとは考えにくい。高用量で認められる毒性に関する研究は、コリンエステラーゼ阻害による影響があるため制限された。従って、概して脳または赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の低下に基づいて NOAEL が設定された。アセチルコリンエステラーゼ活性

の 10～20%という極わずかな低下に基づいて、用量 0、5、20 または 125 ppm を用いたイヌ 12 ヵ月間試験における NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日に相当する 5 ppm、用量 0、1、5、25 または 100 ppm を用いたラット生涯試験における NOAEL は 0.04 mg/kg 体重/日に相当する 1 ppm とされた。マウスでは、用量 0、25、100 または 200 ppm を用いた生涯試験の 52 週間処置後の全ての用量でコリンエステラーゼ活性が低下したことから、NOAEL は特定されなかった。

1986 年に報告されたマウス（0、25、100、200 ppm）およびラット（0、5、25、100 ppm）長期毒性および発がん性試験ならびに 1977 年に報告された試験の結果、ジメトエートが齧歯動物に対して発がん性作用を示さないことが示唆されている。

用量 0、1、15 または 65 ppm を用いて 1989～90 年に実施された多世代生殖毒性試験において、高用量でラット生殖能障害が認められた。生殖毒性に関する NOAEL は 15 ppm（1.2 mg/kg 体重/日に相当）、コリンエステラーゼ阻害に基づく親動物毒性に関する NOAEL は 1 ppm（0.08 mg/kg 体重/日に相当）であると考えられたが、当会議は、これより低い用量で生殖能力に影響が生じた可能性を示唆する徴候があることに注目した。用量 0、5、15 または 50 ppm を用いて 1965 年に実施されたマウス多世代試験において、コリン作動性毒性が認められる用量でも、生殖能に対する明白な影響は認められなかった。十分な情報が報告されていないウサギ試験において、LD_{50} の 10 分の 1 および 100 分の 1 に相当する用量で精子の数および質に有害な影響が認められた。

ラット（妊娠 6～15 日目に 0、3、6、18 mg/kg 体重/日）およびウサギ（妊娠 7～19 日目に 0、10、20、40 mg/kg 体重/日）を用いた発生毒性試験において、催奇形性作用を示す証拠は得られなかったが、ラットの高用量群およびウサギの高用量および中用量群で母動物毒性が認められた。

変異原性に関して入手されたデータについて調査した後、当会議は、ジメトエートに変異原性作用があることが in vitro 試験から示唆されているが、in vivo では変異原性作用が発現しないと考えられると結論した。

希釈していないジメトエート製剤はウサギの眼に対して刺激性を示した。皮膚刺激性は極軽度であり、軽度一過性紅斑に限られていた。モルモットにおいて、ジメトエートは皮膚感作反応を誘発しなかったが、32.7%乳剤はモルモット10匹中1匹に感作反応を誘発した。公表論文において、ヒト接触性皮膚炎症例4例でジメトエートが引用されており、これらの症例でパッチテストにより感作性が確認された。

用量55 mg/kg体重を単回皮下または経口投与したニワトリにおいて、ジメトエートは遅発性神経毒性を誘発しなかった。

男性および女性志願者9名を対象とした39日間試験において、コリンエステラーゼ阻害に関するNOAELは0.2 mg/kg体重/日であった。このNOAELは、それぞれ6～20名の志願者が参加して用量0.04～1.0 mg/kg体重/日を最大57日間にわたり投与した他の7試験で裏付けられた。

オメトエート

オメトエートをラットに経口投与したときのLD_{50}値は約25 mg/kg体重であった。オメトエート投与に対する反応徴候はコリンエステラーゼ阻害と一致するものであった。

短期および長期試験において、オメトエートの毒性はコリンエステラーゼ阻害が発現することで限定されたものとなった。用量0、0.025、0.12または0.62 mg/kg体重/日を強制経口投与したイヌ12ヵ月間毒性試験において、NOAELはアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に基づいて0.02 mg/kg体重/日とされた。ラット（0、0.3、1、3、10 ppm）およびマウス（0、1、3、10 ppm）を用いた生涯試験において、発がん性作用を示す証拠は認められなかった。アセチルコリンエステラーゼ活性の評価が行われなかったことから、マウス試験を用いてNOAELを導き出すのは不適切であると考えられた。ラットにおけるNOAELはアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に基づいて0.3 ppm(0.015 mg/kg体重/日)とされた。

ラットに飼料中濃度0、1、3または10 ppmを混餌投与した多世代試験において、濃度10 ppmに関連して児動物生育力の低下が認められた。この作用が3 ppm処置群の動物まで拡大し

て発現することが確認された。NOAEL は 1 ppm（0.05 mg/kg 体重/日に相当）であった。飲料水中濃度 0、0.5、3 または 18 ppm を用いた追加ラット多世代試験において、高用量群で精巣上体の空胞化および母動物当たりの児動物数減少が確認された。これらの児動物では、体重増加が抑制され、生育力が低かった。対照群と比較して、性交前時間は延長し、非妊娠雌動物数は増加した。生殖能力に関する NOAEL は 3 ppm（0.2 mg/kg 体重/日に相当）であったが、最低用量である 0.5 ppm でコリンエステラーゼ阻害が検出された。発生毒性試験において、妊娠 6～15 日目に 0、0.3、1 または 3 mg/kg 体重のオメトエートを投与したラット、または妊娠 6～18 日目に 0、0.1、0.3 または 1 mg/kg 体重のオメトエートを投与したウサギに催奇形性を示す証拠は認められなかった。

オメトエートに関する多数の in vitro および in vivo 変異原性試験が実施されている。オメトエートには明白な変異原性作用があるが、重要性に基づく in vivo 所見の評価は陰性であると当会議は結論した。しかしながら、マウス・スポット・テストで得られた陽性結果を完全に無視することはできない。

用量 20～300 mg/kg 体重のオメトエートをニワトリに単回経口投与した試験において、遅発性神経毒性が誘発されることはなかった。

結論

ラット生殖毒性試験で得られた生殖能力に関する 1.2 mg/kg 体重/日という見かけの NOAEL に基づき、安全係数 500 倍を用いて 0～0.002 mg/kg 体重という ADI を設定した。通常、この種の試験から ADI を導き出す際には、安全係数 100 倍が用いられるが、この試験において、1.2 mg/kg 体重/日で生殖能力に影響が生じた可能性があることを憂慮して、当会議は通常より高い安全係数を使用した。生殖能力に対する影響がコリンエステラーゼ阻害による二次的なものかどうかについて評価したデータは得られていない。当会議は、ヒトでは決定的エンドポイント（生殖能力）に関する評価が行われていないので、志願者試験の結果に基づいて ADI を設定するのは適切ではないと結論した。

通常、この ADI はジメトエート自身を摂取したときの評価のみに使用される。作物にジメ

トエートを使用すると、オメトエートが残留する懸念が生じること、また、オメトエート自身が殺虫剤として使用されてきたことから、過去の合同会議において、オメトエートのADIが設定されている。しかしながら、主要製造業者はもはやオメトエートを製造していない。当会議は、オメトエートはジメトエートに比べて毒性が相当強いが、作物にジメトエートを使用することで生じるオメトエートの残留量は低いと予想されることに注目した。しかしながら、作物へのジメトエート使用によって生じるオメトエートの残留値は低いようである。従って、当会議は、ジメトエート使用によって生じるジメトエートおよびオメトエート残留量をジメトエートとして表し、ジメトエートのADIと比較して評価することを推奨する。

主要製造業者はもはやオメトエートもホルモチオンも製造していないので、当会議がこれらの化合物に関する毒性学的データを入手することはなかった。従って、オメトエートの場合0～0.0003 mg/kg体重、ホルモチオンの場合0～0.02 mg/kg体重という過去のADIを取り下げた。

オメトエートが主要残留物であることが明らかになった場合、残留量の定期的調査およびジメトエートの分析面について評価した後、ジメトエートの毒性について再評価する必要があるかもしれない。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度（ジメトエート）

マウス：	1 ppm、0.04 mg/kg体重/日に相当（2年間毒性および発がん性試験）
	15 ppm、1.2 mg/kg体重/日に相当（生殖毒性試験における生殖能力）
	1 ppm、0.08 mg/kg体重/日に相当（生殖毒性試験における親動物毒性）
	6 mg/kg体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）
ウサギ：	10 mg/kg体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）
イヌ：	5 ppm、0.2 mg/kg体重/日に相当（52週間毒性試験）
ヒト：	0.2 mg/kg体重/日（39日間コリンエステラーゼ阻害試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.002 mg/kg 体重（ジメトエートとオメトエートの合計をジメトエートとして表す）

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. ジメトエートを用いた追加ラット多世代試験
2. ジメトエートを用いたマウス・スポット・テスト

271　臭素（臭化メチル）
JMPR
(P-JM-271-064) **135_ Methyl bromide (FAO-PL1968-M-9-1) (1969)**

コメント

臭化メチル自身の長期経口毒性に関する試験は実施されていない。しかしながら、通常の生産過程に従って臭化メチルを用いて薫蒸した食品中の残留物は、全てではないにしても、おそらく圧倒的大部分が無機臭化物であると考えられる。もしそうであれば、処理製品の安全性は単純に臭化物含量に基づいて評価することができる。

薫蒸剤と食品成分との間で起こるわずかな相互作用によって、栄養価が有意に低下したり、有毒化合物が生成したりすることはないかどうか、依然として疑問は残されている。この疑問に対する回答は、薫蒸処理を行った飼料を動物に摂取させる給餌試験によって得られるはずである。これらの実験は短期であり、3 種類の動物種がカバーされている。これらの実験から、商業的に採用されている割合で臭化メチルを用いて薫蒸した飼料が動物に対して有害な影響を及ぼさないことは明白である。

毒性学的評価

未変化臭化メチルの長期経口毒性に関する情報は何も得られていないので、残留量としての一日許容摂取量を設定することはできない。

穀物製品に関する研究から判断して、本化合物と食品との相互作用によって有害な結果が起こる可能性は低い。

成人における薬理学的最小有効量は一般的に KBr として約 900 mg/日（臭化物イオン 600 mg/日に相当）であるとされている。成人の体重が 60 kg であると仮定すると、この用量は約 10 mg/kg 体重/日となる。ヒトでの広範な治療的使用から得られている毒性学的情報を

考慮して、全ての食物源からの無機臭化物としての一日許容摂取量を推定することができる。

ヒトの無機臭化物の一日許容摂取量（ADI）の推定

0～1.0 mg/kg 体重

未変化臭化メチルに関して今後必要な研究

化学的性質および穀物以外の食品中での残留量

食品中で臭化メチルによって生じる変化に関する生化学試験

本報告書の発表後 3 年以内に上記の研究結果が得られるはずであり、その時点で、本化合物の再評価を行う予定である。

上記 2 試験の結果によっては、動物を用いた生化学試験、生殖試験および長期毒性試験のような追加試験が必要になるかもしれない。

275　シロマジン
JMPR
(P-JM-275-807) 807_ Cyromazine (Pesticide residues in food 1990 evaluations Toxicology) (1990)

コメント

ラット、サル、ヒツジまたはヤギにシロマジンを経口投与すると、速やかに吸収され、主に尿中に排泄される。ニワトリにおける吸収と排泄も迅速である。ラット、ヒツジおよびヤギの組織中濃度は肝臓で最も高く、その他の組織中濃度は低かった。シロマジンはヤギの乳汁および卵子に少量排泄された。

ラット、サル、ヒツジおよびヤギの尿に排泄された物質の大部分およびニワトリの排泄物に存在する物質の大部分が未変化シロマジンであった。これらの動物種全てにおいて、メラミンがシロマジンの主代謝物であることが明らかになった。その他の代謝物は同定されなかった。

WHO はシロマジンをその急性毒性に基づいて軽度有害物質に分類し、「通常の使用でシロマジンが急性ハザードを示す可能性は低い」と結論している（WHO、1990）。

ラットおよびイヌを用いた短期試験ならびにマウスおよびラットを用いた長期試験における最も一貫した作用は、処置期間中に高用量群で認められた体重増加抑制であった。この作用は、投与を中止するとほぼ回復する可逆的なものであると考えられた。3000 ppm 投与群の雄イヌで赤血球数およびヘモグロビン濃度が低下した。マウスおよびラットの両方において、高用量群（3000 ppm）で乳腺腺癌が認められる雌動物数がわずかに増加した。しかしながら、ラットの場合、他の用量水準における発生率から用量-反応関係が示唆されることはなく、マウスの発生率は既存対照範囲内であった。従って、この作用は処置に関連するものではないと考えられた。この他に処置による影響があると考えられる腫瘍発生は認められなかった。

遺伝毒性に関して10試験で陰性結果が得られ、1試験（マウス・スポット・テスト）で決定的でない結果が得られている。

ラット多世代試験において、シロマジンは受胎能に影響しなかったが、母動物毒性を誘発する用量で、周産期児動物死亡率の上昇および児動物体重の減少が認められた。ラット試験で催奇形性作用が立証されることはなかった。複数のウサギ催奇形性試験で得られたデータから、矛盾する結果が明らかになっているが、用量に比例した影響は認められていない。当会議は、ウサギで催奇形性を示す証拠はないと考えている。

当会議は、メラミンに関する毒性学的データがあることに気づいており、注目に値するものとして、米国国家毒性プログラムで実施されたマウスおよびラット発がん性試験が挙げられる。これらの試験の1つで認められたラットの膀胱腫瘍は、高用量のメラミンを投与したときに生じた膀胱結石に関連していた。これは、この種の動物種に限られた間接的発がんメカニズムであるため、食品中での残留メラミンに関連する懸念は軽減される。

安全係数100倍とラット長期試験（1.8 mg/kg体重/日）および生殖毒性試験（2 mg/kg体重/日）で得られたNOAELを利用して、ADIを推定した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　飼料中濃度50 ppm、6.5 mg/kg体重/日に相当

ラット：　飼料中濃度30 ppm、1.8 mg/kg体重/日に相当

ウサギ：　5 mg/kg体重/日

イヌ：　飼料中濃度300 ppm、9.1 mg/kg体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

- ヒトでの観察
- 未知代謝物の同定

276　スピノサド
JMPR
(P-JM-276-991) Pesticide Residues in food 2001 - Toxicological evaluations, SPINOSAD (2001)

コメント

スピノサドの2つの主要成分であるスピノシンAとDの薬物動態および代謝は非常に類似している。ラットにスピノシンAまたはDを経口投与したときの吸収は速やかであるが、吸収率は投与量の＞70%と不完全であった。最高血中放射能濃度到達時間は10 mg/kg体重投与時で1時間、100 mg/kg体重投与時で2～6時間であった。高用量で最高血中濃度到達時間が遅延するのは、吸収の飽和を反映していると考えられる。主として胆汁を介して糞中（70～90%）に排泄され、尿中回収率は＜10%であった。投与した放射能の大部分が24時間以内に回収された。放射性標識スピノシンAおよびDの半減期はそれぞれ25～42時間および29～33時間であった。糞中に排泄された物質の大部分は一旦吸収され、胆汁中に排泄されたものであり、主としてN-およびO-脱メチルスピノシンAおよびDのグルタチオン抱合体であった。$^{14}CO_2$として呼気中に排泄される割合は無視できる程度であった。残留物濃度が最も高かった組織は脂肪、肝臓、腎臓およびリンパ節であった。スピノシンAまたはDを投与してまもなくの甲状腺中濃度は、他の多くの組織に比べて高くなかったが、低下速度は遅く、最終的に消失速度の速い他の組織に比べて甲状腺中濃度が高くなった。吸収されたスピノシンAおよびDの大部分が代謝され、主代謝物はN-またはO-脱メチルスピノシンAまたはDのグルタチオン抱合体であった。

工業用スピノサドを経口、経皮または吸入投与しても急性毒性はほとんど認められず、ラットおよびマウスに経口投与した後のLD_{50}値は一貫して＞2000 mg/kg体重および全般的に≧5000 mg/kg体重であった。しかしながら、1試験において、用量5000 mg/kg体重を強制経口投与した雄性ラット5匹中4匹が死亡した。ウサギに経皮投与したときのLD_{50}値は＞5000 mg/kg体重、ラットに吸入投与したときのLC_{50}値は＞5.2 mg/lであった。

スピノサドはウサギの皮膚に対して刺激性を示さず、モルモットの皮膚に対する感作性も示さなかった。ウサギの眼に対して軽度の刺激反応を誘発したが、48 時間以内に消失した。

短期および長期反復投与試験で広範な作用が認められ、これらの作用はマウス、ラットおよびイヌで類似していた。マウス、ラットおよびイヌを用いた短期試験において、LOAEL で一貫した所見として組織空胞化が認められた。マウス 90 日間試験における総合的 NOAEL は 6 mg/kg 体重/日であり、LOAEL で肝臓重量の増加も観察された。ラットの総合的 NOAEL は、3 つの 90 日間試験で 8.6 mg/kg 体重/日、2 つの 28 日間試験で 21 mg/kg 体重/日であり、90 日間試験において、LOAEL で再び肝臓重量の増加が認められた。イヌの LOAEL は 28 日間試験で検討した最低用量である 6.5 mg/kg 体重/日であり、90 日間試験における NOAEL は 4.9 mg/kg 体重/日、12 ヵ月間試験における NOAEL は 2.7 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた 28 日間および 90 日間試験において、LOAEL 以上の用量で組織空胞化に加えて、甲状腺重量の増加が認められた。しかしながら、イヌのリンパ系は甲状腺に比べて空胞形成に対する感受性が高く、90 日間試験および 12 ヵ月間試験の両方において、LOAEL でリンパ系病変が発生した。

マウスおよびラットを用いた長期試験でも、LOAEL 以上の用量で組織空胞化やその他の組織学的変化が認められた。マウスの場合、NOAEL である 11 mg/kg 体重/日を超える用量で主に影響を受けた器官は、肺、リンパ節、胃および舌であった。主な組織学的所見は胃の慢性炎症、過形成、角化；副甲状腺、膵臓、卵巣、精巣上体上皮細胞の空胞形成；舌の筋障害であった。ラットの場合、2 年間試験における NOAEL は 2.4 mg/kg 体重/日であった。LOAEL である 9.5 mg/kg 体重/日以上で主に影響を受けた器官は甲状腺であり、より高用量では、肺、肝臓、喉頭および骨髄が影響を受けた。空胞化は甲状腺上皮細胞に限られており、甲状腺、肺および喉頭で炎症が認められた。骨髄過形成および肝臓洞様血管の軽度拡張も認められた。

他の毒性作用に関して、動物種間および短期試験と長期試験で強力な類似性が認められた。検討した高用量において、スピノサドはマウス、ラットおよびイヌの多数の臓器に対して毒性を示し、肝臓、筋肉および心臓酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチニンフォスフォ

キナーゼ）の血清中活性上昇、小赤血球性淡色性貧血、および脾臓、甲状腺、肝臓重量の増加が誘発された。広範な臓器で認められた組織学的変化は検討した全動物種で類似しており、主な病変は、細胞空胞化、炎症性変化（壊死を含む）、組織球増殖、再生性および変性性変化、血球新生亢進および骨格筋障害であった。ラット長期試験において、甲状腺が最も感受性の高い臓器であり、他の臓器に比べて低い用量で影響が生じ、治療中止後の回復も緩徐であった。

ラットを用いた短期試験および長期試験の両方で最も高感度な毒性学的エンドポイントである甲状腺の空胞形成が認められ、2つの試験、すなわち、雄ラットに120 mg/kg体重/日に相当する濃度を混餌投与した28日間試験および雌雄ラットに40～50 mg/kg体重/日に相当する濃度を混餌投与した13週間試験で可逆性が確認された。

短期毒性試験のラットおよびマウスから摘出した選択組織を用いて電子顕微鏡による検査を行ったところ、空胞形成に関連して、リソソーム貯蔵障害を反映する細胞質層状封入体が認められた。このような障害は、リソソームで通常処理される細胞成分の分解を抑制する種々のメカニズムを通して生じると考えられるが、スピノサドの場合、おそらく主としてその陽イオン性両親媒性構造（1つの分子内で親油性特性と親水性特性の両方を有する）に関連する物理化学的メカニズムを介して生じると考えられる。

ラットを用いた28日間混餌投与試験でスピノサド、スピノシンAおよびスピノシンDを比較した結果、スピノシンAとDの毒性プロファイルに顕著な差があることが明らかになった。スピノシンAの毒性作用はスピノサドと極めて類似していたが、スピノシンDはスピノサドまたはスピノシンAで認められる血液学的検査および生化学検査変化の大部分を誘発しなかった。従って、工業用活性成分中のスピノシンAおよびDの相対的割合がわずかに変化しても毒性学的プロファイルが有意に変化する可能性は低い。

マウスおよびラットを用いた長期試験において、それぞれ用量51および49 mg/kg体重/日までの混餌投与を行っても、スピノサドの発がん性を示す証拠は得られなかった。

一連の適切なin vivoおよびin vitro遺伝毒性試験において、スピノサドは陰性結果を示し

た。当会議は、スピノサドに遺伝毒性はないと結論した。

ラットおよびマウスを用いた適切な短期試験で遺伝毒性が認められず、また、長期試験で発がん性が認められなかったことから、当会議は、スピノサドがヒトに対して発がん性リスクを示す可能性は低いと結論した。

ラット二世代試験でスピノサドの生殖毒性について検討した。一定用量が投与されるように飼料中濃度を調節して混餌投与した場合、検討した最高用量である 100 mg/kg 体重/日のみで報告された同腹児当たりの児動物数減少および F_{1a} および F_2 児動物の臨床変化は、生殖系に対する特異的毒性作用というよりもむしろ、非特異的親動物毒性によるものであった。100 mg/kg 体重/日投与群の 3 世代の児動物それぞれで同腹児当たりの児動物数減少が認められた。ラット発生毒性試験の 200 mg/kg 体重/日群で類似した所見が認められなかったことから、この同腹児当たりの児動物数減少は着床前損失を反映していると考えられる。生殖毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。

ラット発生毒性試験において、母動物に最高 200 mg/kg 体重/日の用量まで投与した。最高用量において、軽度の母動物体重増加抑制が認められた。200 mg/kg 体重/日投与群の別の同腹児の胎児 2 匹および 50 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 匹の外表検査で片側小眼球が認められた。これはラットで稀に発現する自然奇形であるが、以下の 2 つの理由から、処置に付随して偶発的に集中発生した作用として割り引いて判断した。第一に、数年にわたり同じ実験施設で同じラットの系統を用いて実施した試験の対照群およびその他の群でこの奇形が偶発的に類似した発生率で発生していること、第二に、通常、治療に関連する奇形発生率の上昇に伴って生じる他の発生作用が認められることなく、これが発生したこと、である。生殖毒性試験において、用量 100 mg/kg 体重/日まで、眼奇形が発生しなかったことからもこの結論がさらに裏付けられる。これに基づいて、ラットの母動物毒性に関する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日、発生毒性に関する NOAEL は検討した最高用量である 200 mg/kg 体重/日とされた。ウサギを用いた発生毒性試験において、妊娠 7～19 日目に用量 50 mg/kg 体重/日のスピノサドを投与しても、胚または胎児作用を示す証拠は認められなかったが、最高用量で体重減少、流産および臨床徴候から構成される母動物毒性が認められた。母動物毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であり、胚および胎児毒性に関する NOAEL

は検討した最高用量である 50 mg/kg 体重/日であった。

ラットに 2000 mg/kg 体重の単回投与、43 mg/kg 体重/日の 3 ヵ月間投与または 49 mg/kg 体重/日の 12 ヵ月間投与を実施して神経毒性について検討した。包括的な行動および組織病理学的検査から神経毒性の証拠が明らかになることはなかった。

毒性学的評価

当会議は、胎児、乳児および小児に対するスピノサドのハザード評価に十分なデータベースが得られていると結論した。

ラット 2 年間混餌投与毒性および発がん性試験における最も高感度な包括的毒性学的エンドポイントは甲状腺の空胞化であった。この試験で得られた 2.4 mg/kg 体重/日という NOAEL と安全係数 100 倍に基づいて、当会議は、0～0.02 mg/kg 体重という ADI を設定した。

スピノサドの急性毒性は極わずかである。反復投与試験において、急性参照用量を設定する必要性を示唆するような急性毒性警報は認められなかった。

リスク評価に関連する濃度

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	18 ヵ月間毒性および発がん性試験 [a]	毒性	80 ppm（11 mg/kg 体重/日に相当）	360 ppm（51 mg/kg 体重/日に相当）
		発がん性	360 ppm（51 mg/kg 体重/日に相当）[b]	—
ラット	2 年間毒性および発がん性試験 [a]	毒性	50 ppm（2.4 mg/kg 体重/日に相当）	200 ppm（9.5 mg/kg 体重/日に相当）

		発がん性	200 ppm（9.5 mg/kg 体重/日に相当）[b]	—
	12 ヵ月間神経毒性試験[a]	神経毒性	1000 ppm (49 mg/kg 体重/日に相当）[b]	
	二世代生殖毒性試験[a]	親動物および後世代動物毒性	10 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日
	発生毒性試験[c]	母動物毒性	50 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日
		胚および胎児毒性	200 mg/kg 体重/日[b]	—
ウサギ	発生毒性試験[c]	母動物毒性	10 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日
		胚および胎児毒性	50 mg/kg 体重/日[b]	—
イヌ	12 ヵ月間毒性試験[a]	毒性	100/120 ppm（2.7 mg/kg 体重/日に相当）	300 ppm（8.2 mg/kg 体重/日に相当）

a　混餌投与

b　検討した最高用量

c　強制経口投与

ヒトの一日許容摂取量の推定

0～0.02 mg/kg 体重

急性参照用量の推定

不要

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの観察

組織空胞形成メカニズムに関する追加試験

321　ダイアジノン
JMPR
(P-JM-321-858) 858_ Diazinon (Pesticide residues in food 1993 evaluations Part II Toxicology) (1993)

コメント

ラットにダイアジノンを経口投与すると、ほぼ完全に吸収され、主として尿中に排泄される。

主な分解経路はオキシダーゼ/ヒドロラーゼが媒介するエステル結合の開裂によるピリミジノール誘導体 2-isopropyl-6-methyl-4(1H)-pyrimidinone の生成であり、これはより極性の高い代謝物へとさらに酸化される。

ダイアジノンはマウスおよびラットに対して中等度の急性経口毒性を示す。観察される臨床徴候はコリンエステラーゼ阻害と一致したものであり、鎮静、振戦、痙攣、失調などであった。WHO はダイアジノンを中等度有害物質に分類している。

飼料中濃度 0、0.5、5、250 または 2500 ppm を用いる 90 日間ラット混餌投与試験において、250 ppm 以上で認められた赤血球および脳コリンエステラーゼ阻害に基づいて、NOAEL は 5 ppm（0.4 mg/kg 体重/日に相当）とされた。

イヌ短期試験において、飼料中濃度 0、0.1、0.5、150 または 300 ppm のダイアジノンを 90 日間または 52 週間投与した。両試験における NOAEL は、150 ppm 以上で認められた赤血球および脳コリンエステラーゼ阻害に基づいて、0.5 ppm（0.02mg/kg 体重/日に相当）とされた。

マウス発がん性試験において、飼料中濃度 0、100 または 200 ppm のダイアジノンを 103 週間にわたり投与した。発がん性を示す証拠は認められなかった。

ラット発がん性試験において、飼料中濃度 0、400 または 800 ppm のダイアジノンを 103 週間にわたり投与した。発がん性を示す証拠は認められなかった。

ラット長期毒性/発がん性試験において、濃度 0、0.1、1.5、125 または 250 ppm のダイアジノンを最大 99 週間にわたり混餌投与した。NOAEL は 125 ppm 以上で認められた赤血球および脳コリンエステラーゼ阻害に基づいて、0.07mg/kg 体重/日に相当する 1.5 ppm とされた。発がん性を示す証拠は認められなかった。

飼料中濃度 0、10、100 または 500 ppm を用いたラット多世代試験が実施された。NOAEL は 100 ppm で認められた F_1 親動物の体重増加抑制および F_1 児動物の生存率低下および体重減少に基づいて、10 ppm（0.5mg/kg 体重/日に相当）とされた。

ラット催奇形性試験において、用量 0、10、20 または 100 mg/kg 体重/日のダイアジノンを経口投与した。100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少と相関する体重減少によって示唆される母動物毒性が明白になった。この用量水準において、胎児に対する影響として、骨化遅延および痕跡肋骨発生率上昇が認められた。NOAEL は母動物毒性および胎児毒性に基づいて 20 mg/kg 体重/日とされた。催奇形性の証拠は認められなかった。

用量 0、7、25 または 100 mg/kg 体重/日のダイアジノンを経口投与したウサギ催奇形性試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で臨床的母動物毒性徴候、死亡率上昇および体重増加抑制が明らかになった。NOAEL は 25 mg/kg 体重/日であった。催奇形性の証拠は認められなかった。

用量水準 13 または 28 mg/kg 体重/日で実施したニワトリ神経毒性試験（アトロピン前処置により保護）において、遅発性神経毒性の証拠は認められなかった。

一連の遺伝毒性試験を実施して、ダイアジノンに関する十分な評価が行われている。培養哺乳動物細胞で染色体異常が誘発されたが、この他に遺伝毒性を示唆する徴候は認められなかった。当会議は、ダイアジノンに遺伝毒性作用はないと結論した。

男性志願者4名に0.025 mg/kg体重/日のダイアジノンを34～36日間カプセル投与して評価した。血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性、血液生化学検査または尿検査に対する処置関連の一貫した影響は認められなかった。NOAELは0.025 mg/kg体重/日であった。

ヒト試験における0.025 mg/kg体重/日というNOAELと安全係数10倍を用いて設定された0～0.002 mg/kg体重というADIが保持された。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

ラット：　5 ppm、0.4 mg/kg体重/日に相当（90日間試験）
　　1.5 ppm、0.07 mg/kg体重/日に相当（99週間試験）
　　10 ppm、0.5 mg/kg体重/日に相当（生殖試験）
　　20 mg/kg体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）
ウサギ：　25 mg/kg体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）
イヌ：　0.5 ppm、0.02 mg/kg体重/日に相当（1年間試験）
ヒト：　0.025 mg/kg体重/日（34～36日間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

337　ディルドリン及びアルドリン
JMPR
(P-JM-337-380) **Aldrin-dieldrin (Pesticide residues in food 1977 evaluations)**

コメント

異なる動物種を用いた必要な催奇形性試験が提出され、ディルドリンは催奇形性薬でないことを示した。妊娠マウスに反復低用量で被験物質を投与したいくつかの試験では、催奇形性は検出されなかった。しかし、マウスに 15mg/kg (1/2 LD_{50}) 又はハムスターに 30mg/kg のディルドリンの高用量を単回投すると、母動物毒性が見られた。

マウス及びその他の哺乳類の動物種における種々の癌原性試験結果から、ディルドリン及びアルドリンのマウス肝臓に及ぼす種特異的影響が見られ、この動物種のみで肝腫瘍の発生頻度の増加を示した。試験全動物 (マウス、ラット、ウサギ、アカゲザル、チンパンジー) において、12-ヒドロキシディルドリン及び 4、5-アルドリン－トランスージヒドロジオールは主要な代謝物であった。これらの 2 種の代謝物比に関して、マウスではエポキシド環の開環によって主として被験物質が代謝されると考えられる。一方、この代謝経路および試験したその他の動物種により高い代謝率からマウス肝臓中の 4、5-アルドリン－トランスージヒドロジオールは比較的高い濃度であった。

ディルドリン及びその他の塩素系農薬は、ミクロゾーム酵素の強力な誘導物質である。高代謝率から、マウスは特にこういった影響 (セクション 3.1 を参照) を受けやすい。その動物種と比較して、ディルドリンはマウスでは不規則に反応し、従って、マウスはこの場合ヒトに対する適当なモデルでないかもしれない。酵素誘導の延長した結果、細胞中の小胞体の増殖、肝臓の肥大及び過形成が生じた。慢性的に高負荷し損傷した細胞に対して腫瘍が発生する前に投与を中止すると、これらの変化は全く可逆的である。同様の影響がフェノバルビタールでも見られる。

亜細胞レベルにおけるマウス肝臓のディルドリンの腫瘍形成能の生じうるメカニズムに関する試験の異なった実験結果は一致しない。

多くの in vitro 及び in vivo 変異原性試験が実施されている。これらの試験のいずれにおいても、ディルドリンは変異原性を示さなかった。

これらの新規の所見は、本会議が利用可能な知見を基にディルドリン及びアルドリンはともに発がん性物質ではないとした意見を支持する。従って、ヒトに対する既存の ADI は変更する必要はないと考えられる。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

ラット：飼料中 0.5mg/kg　(0.025mg/kg 体重に相当)

イヌ：飼料中 1mg/kg　(0.025mg/kg 体重に相当)

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.0001 mg/kg 体重*

追加の研究又は情報

* 両化合物がともに含まれる場合、ADI は、アルドリンとディルドリンの個別か、合計に適用される。

要望事項

1. マウス肝臓に及ぼす腫瘍形成性の腫瘍形成能の生じうるメカニズムの更なる試験。

346　テブコナゾール
JMPR
(P-JM-346-884) **884_ Tebuconazole (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology) (1994)**

コメント

テブコナゾールをラットに経口投与すると、投与量の 65～80%が胆汁および糞を介して排泄される一方、尿中排泄率は約 16～35%であった。雄ラットの方が雌ラットに比べて胆汁および糞中排泄率が高かった。酸化反応による生体内変換で、トリアゾールに加えて、水酸化体、カルボキシ体、トリオール体、ケト酸代謝物および抱合体が生成した。

ラットに急性投与すると、鎮静、歩行異常および羸痩が誘発された。テブコナゾールの急性毒性は軽微であり、WHO（1992）は通常の使用で急性ハザードを示す可能性は低いと分類している。

ラット 13 試験において、濃度 0、100、400 または 1600 ppm のテブコナゾールを混餌投与した。NOAEL は高用量で認められた体重増加抑制および副腎の病理組織学的変化に基づいて 9 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。

飼料中濃度 0、40、200、1000 ppm または 0、100、150 ppm を用いた 2 つのイヌ 1 年間試験において、150 ppm 以上で認められた副腎の病理組織学的変化および 200 ppm 以上で認められた白内障誘発に基づいて、2 試験を総合して、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。

飼料中濃度 0、20、60、180 ppm または 0、500、1500 ppm を用いて、2 つのマウス 21 ヵ月間毒性および発がん性試験を実施した。肝臓の脂肪化に基づいて、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日に相当する 20 ppm とされた。1500 ppm において、顕著な肝毒性および肝臓腫瘍発生率の上昇が認められた。この発がん性作用はヒトにとって意味のあるものではないと考えら

れた。

飼料中濃度 0、100、300 または 1000 ppm を混餌投与したラット 2 年間毒性および発がん性試験における NOAEL は、高用量で認められた体重増加抑制に基づいて、5 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。発がん性を示す証拠は認められなかった。

飼料中濃度 0、100、300 または 1000 ppm を混餌投与したラット二世代試験における NOAEL は、高用量で認められた親世代の体重増加抑制および児動物に対する有害作用に基づいて、22 mg/kg 体重/日に相当する 300 ppm とされた。

マウス、ラットおよびウサギを用いて催奇形性の評価が行われた。マウス試験では、用量 0、10、20、30 または 100 mg/kg 体重/日が投与された。全用量で肝酵素活性上昇が認められたが、用量比例性はなく、従って母動物毒性に関する明白な NOAEL は得られなかった。用量 0、10、30 または 100 mg/kg 体重/日を投与したマウス試験では、30 mg/kg 体重/日以上で成長阻害動物の発生率が上昇し、100 mg/kg 体重/日で奇形（主として口蓋裂）発生率が上昇した。従って、胚毒性および催奇形性に関する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。

用量 0、10、30、100 mg/kg 体重/日または 0、30、60、120 mg/kg 体重/日を投与したラット試験において、母動物毒性に関する NOAEL は、高用量で認められた体重増加抑制に基づいて 10 mg/kg 体重/日であった。100 mg/kg 体重/日以上で胚毒性および奇形（主として小眼球）や内臓・骨格変異の発生率上昇が認められたことから、胚毒性および催奇形性に関する NOAEL は 60 mg/kg 体重/日とされた。

用量 0、3、10、30 mg/kg 体重/日または 0、10、30、100 mg/kg 体重/日を投与したウサギ試験において、母動物毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、胚毒性および催奇形性に関する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。100 mg/kg 体重/日において、胚毒性および外表奇形（主として奇肢）の発生率上昇が認められた。

テブコナゾールに関する一連の in vivo および in vitro 遺伝毒性試験が実施された。当会議は、遺伝毒性の証拠は認められないと結論した。

イヌ1年間試験で得られた100 ppmというNOAELと安全係数100倍に基づいてADIを設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：　20 ppm、6 mg/kg体重/日に相当（21ヵ月間毒性および発がん性試験）
　＜10 mg/kg体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）
　10 mg/kg体重/日（催奇形性試験における胚毒性）

ラット：　100 ppm、5 mg/kg体重/日に相当（2年間毒性および発がん性試験）
　10 mg/kg体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）
　60 mg/kg体重/日（催奇形性試験における胚毒性）

ウサギ：　10 mg/kg体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）
　30 mg/kg体重/日（催奇形性試験における胚毒性）

イヌ：　100 ppm、3 mg/kg体重/日に相当（1年間試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.03 mg/kg体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

348　テブフェノジド
JMPR
(P-JM-348-921) 921_ Tebufenozide (Pesticide residues in food 1996 evaluations Part II Toxicological) (1996)

コメント

ラットに3または250 mg/kg体重の^{14}C-標識テブフェノジドを単回経口投与すると、速やかに吸収された後、尿および糞中に排泄され、呼気中に回収された放射能は極微量であった。^{14}C-標識位置、用量、性別または飼料中濃度30 ppmの非標識テブフェノジドを2週間にわたり前投与したかどうかに関係なく、排泄プロファイルは類似していた。平均で投与した放射能の87～104%が48時間以内に排泄された。糞を介した排泄が90%を占める主要経路であり、尿中排泄率は低く（1～8%）、呼気中に排泄された放射能は痕跡程度（0.1～0.4%）であった。3 mg/kg体重投与群の動物では、投与した放射能の35～39%が吸収され、30～34%が胆汁中に排泄され、約5%が尿中に排泄された。250 mg/kg体重投与群のラットでは、投与した放射能の約4%しか吸収・代謝されなかった。投与0.5～12時間後に血中放射能濃度は最高値に達し、循環血からの放射能の消失は速やかであった。組織中での放射能の滞留量が少なかったことから、体内でテブフェノジドはほとんどあるいは全く蓄積しないことが示唆された。

糞中に排泄された放射能の大部分は吸収されなかった未変化テブフェノジドであり、3または250 mg/kg体重投与群のそれぞれ約60%および90%を占めていた。尿中に未変化テブフェノジドは検出されなかった。ラットにおいて、吸収された^{14}C-テブフェノジドの大部分が代謝された。^{14}C-標識位置、用量、性別または非標識テブフェノジドを前投与したかどうかに関係なく、代謝プロファイルに有意な定性的差異は認められなかった。一般に、尿、糞および胆汁中で同定された13～15個の代謝物が同じであった。テブフェノジドの主代謝経路はベンジル炭素（AまたはB環）の酸化であると考えられ、3つの酸化炭素中心の酸化状態が種々の組み合わせになった数種の代謝物が生じた。また、ベンジル炭素以外のA環エチル基末端炭素の酸化によって代謝物1種が生成した。

テブフェノジドをマウスに経口投与、ラットに経口、経皮、吸入投与したときの急性毒性は軽微であった。マウスおよびラットに経口投与したときの LD_{50} は＞5000 mg/kg 体重、ラットに経皮投与したときの LD_{50} は＞5000 mg/kg 体重、ラットに吸入投与したときの LC_{50} は＞4.3 mg/l であった。代謝物をマウスに経口投与したときの急性毒性も軽微であった。テブフェノジドは皮膚刺激性を示さず、雄ウサギの眼に対して極軽度の刺激性を示した。モルモット皮膚感作試験でテブフェノジドは感作反応を誘発しなかった。WHO はテブフェノジドに急性毒性はないと分類している。

マウス（2 および 13 週間）、ラット（2、4、13 週間）およびイヌ（2、6、13、52 週間）を用いたテブフェノジドの短期反復経口投与試験において、主として血液毒性作用（再生性溶血性貧血および造血組織由来の代償性反応）が生じた。これらの作用に関する NOAEL は、マウス 13 週間試験（0、20、200、2000、20,000 ppm）で 35 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm、ラット 13 週間試験（0、20、200、2000、20,000 ppm）で 13.1 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm、イヌ 13 週間試験（0、50、500、5000 ppm）で 2 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm、イヌ 1 年間試験（0、15、50、250、1500 ppm）で 1.8 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm であった。ラットにテブフェノジドを 4 週間にわたり経皮投与しても、1000 mg/kg 体重/日以下の用量で全身毒性が誘発されることはなかった。短期毒性および長期毒性のいずれについても、イヌは最も感受性の高い動物種であると考えられた。

マウスに飼料中濃度 0、5、50、500 または 1000 ppm のテブフェノジドを投与した 18 ヵ月間毒性および発がん性試験において、全身毒性に関する NOAEL は、高用量群で認められた軽度生存率低下および軽度再生性溶血性貧血に基づいて、7.8 mg/kg 体重/日に相当する 50 ppm とされた。ラットに飼料中濃度 0、10、100、1000 または 2000 ppm のテブフェノジドを投与した 2 年間毒性および発がん性試験における NOAEL は、高用量群で認められた体重減少、摂餌量低下および軽度再生性溶血性貧血に基づいて、4.8 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。これらの試験条件下において、テブフェノジドはマウスまたはラットで発がん性作用を示さなかった。

一連の in vitro および in vivo 遺伝毒性を実施して、テブフェノジドおよび代謝物の適切な

評価が行われている。当会議は、テブフェノジドおよびその代謝物に遺伝毒性作用はないと結論した。

世代当たり一同腹児のラット二世代生殖毒性試験2試験において、用量0、10、150、2000 ppm および 0、25、200、2000 ppm のテブフェノジドを投与した。全身毒性（親動物）に関する NOAEL は、高用量群（200 および 2000 ppm）で認められた F_0 および F_1 親動物における脾臓の肉眼および病理組織学的病変（うっ血、色素沈着、髄外造血）発生率の一貫した上昇に基づいて、1.6 mg/kg 体重/日に相当する 25 ppm とされた。生殖毒性に関する NOAEL は、最初の試験の 2000 ppm 投与群の母動物で認められた軽度生殖作用（平均着床部位数の低下、長期在胎、総吸収胚頻度の軽度上昇、分娩中に死亡した母動物数の軽度増加）および2番目の試験の哺乳中の児動物で認められた作用（哺育 14 および 21 日目の平均体重増加抑制）に基づいて、13 mg/kg 体重/日とされた。

ラットおよびウサギ発生毒性試験において、用量0、50、250 または 1000 mg/kg 体重/日を投与した。催奇形性作用を示す証拠は認められなかった。母動物毒性、胚毒性、胎児毒性および催奇形性に関する NOAEL は、いずれの動物種においても、検討した最高用量である 1000 mg/kg 体重/日であった。

ラット急性神経毒性試験において、用量0、500、1000 または 2000 mg/kg 体重/日を単回投与しても処置に関連した作用は認められなかった。急性神経毒性および神経病理作用に関する NOAEL は検討した最高用量である 2000 mg/kg 体重/日であった。

要約すると、テブフェノジドを経口投与すると、主として血液毒性が誘発される。この作用の主な標的は末梢造血系である。検討した全ての動物種で一貫して認められた毒性学的に問題となる重要エンドポイントは、造血組織に由来する代償性反応を伴う軽度再生性溶血性貧血である。

イヌ1年間試験で得られた 1.8 mg/kg 体重/日およびラット二世代生殖毒性試験で得られた 1.6 mg/kg 体重/日という血液毒性に関する NOAEL に基づき、安全係数 100 倍を用いて、0～0.02 mg/kg 体重という ADI を設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：　200 ppm、35 mg/kg 体重/日に相当（13 週間毒性試験）

50 ppm、7.8 mg/kg 体重/日に相当（18 ヵ月間毒性および発がん性試験における血液毒性）

ラット：　200 ppm、13 mg/kg 体重/日に相当（13 週間毒性試験）

100 ppm、4.8 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における血液毒性）

25 ppm、1.6 mg/kg 体重/日に相当（二世代生殖毒性試験における母動物血液毒性）

200 ppm、13 mg/kg 体重/日に相当（二世代試験における生殖毒性）

1000 ppm、検討した最高用量（発生毒性試験における母動物、胚、胎児毒性および催奇形性）

ウサギ：　1000 mg/kg 体重/日、検討した最高用量（発生毒性試験における母動物、胚、胎児毒性および催奇形性）

イヌ：　50 ppm、1.8 mg/kg 体重/日に相当（1 年間毒性試験における血液毒性）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. ヒトでの観察
2. 血液毒性メカニズムに関する試験

352　テフルベンズロン
JMPR
(P-JM-352-886) 886_ Teflubenzuron (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology) (1994)

コメント

ラットにテフルベンズロンを経口投与した場合、消化管から部分的にしか吸収されず、吸収は用量依存性および飽和性を示す。吸収されたテフルベンズロンは主として糞中に未変化体として排泄され、尿中排泄は副次的排泄経路に過ぎない。吸収されたテフルベンズロンおよび吸収されなかったテフルベンズロンの主要排泄経路は糞中排泄である。臓器または組織中での蓄積を示す証拠は得られていない。

テフルベンズロンは主として糞中に未変化体として排泄されるが、数種の同定されていない副次的代謝物が存在する。尿中にテフルベンズロンの水酸化代謝物が少量存在する。3,5-dichloro-2,4-difluorophenylurea およびこれに対応する置換アニリンが尿中に検出されたことから、ベンゾイルウレア部分の開裂が起こることが示唆された。胆汁中にこれらの代謝物の抱合体および非抱合 3,5-dichloro-2,4-difluorophenylurea が検出された。

テフルベンズロンを経口、経皮および吸入投与したときの急性毒性は軽微であり、腹腔内投与したときの急性毒性はより重度である。WHO（1992）は通常の使用でテフルベンズロンが急性ハザードを示す可能性は低いと分類している。

マウス、ラットおよびイヌに反復混餌投与したときの主要標的臓器は肝臓であった。肝毒性の病理学的所見および臨床化学的所見は種、用量および投与期間によって異なっていた。肝毒性の指標には、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素およびアルカリフォスファターゼ活性の上昇、肝臓重量の増加、肝細胞壊死、脂肪化、肥大および過形成などが含まれていた。一般的に、血液学的パラメータは処置による影響を受けず維持された。

濃度 0、100、1000 または 10,000 ppm を用いたマウス 13 週間混餌投与毒性試験において、1000 および 10,000 ppm で肝毒性を示唆する影響が認められた。NOAEL は 11.9 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm であった。28 週間用量設定試験および 13 週間毒性試験において、ラットに濃度 0、100、1000 または 10,000 ppm のテフルベンズロンを含む飼料を摂取させた。NOAEL は肝毒性の徴候に基づいて、それぞれ 11.7 および 8.0 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。濃度 0、100、1000、10,000 ppm および 0、30、100 ppm のテフルベンズロンを含む飼料を摂取させた 2 つのイヌ 13 週間試験において、最初の試験で 1000 ppm 処置を受けたイヌで認められた巣状胃炎に基づいて、NOAEL は 4.1 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm とされた。13 週間試験で得られたこの NOAEL は、最高用量である 500 ppm を混餌投与した雄で肝臓重量増加が認められたイヌ 52 週間試験で得られた 3.2 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm という NOAEL と一致している。

濃度 0、15、75 または 375 ppm を用いたマウス 18 ヵ月間混餌投与発がん性試験において、全ての用量で非腫瘍性肝毒性が明らかになった。最低用量群のマウスの肝臓で認められた変化の発生率は、対照群での発生率を上回っていたが、重症度が上昇することはなかった。最低用量である 2.1 mg/kg 体重/日に相当する 15 ppm が LOAEL であった。病理組織学的検査から、75 および 375 ppm 投与群の雄マウスで肝細胞腺腫の発生率が同時対照および既存対照に比べて上昇することが示唆された。マウスで認められたこの発がん性作用はヒトにとって意味のあるものではないと考えられた。

ラット 120 週間毒性および発がん性試験において、濃度 0、20、100 または 500 ppm のテフルベンズロンを含む飼料を摂取させた。NOAEL は雄ラットで認められた血清酵素活性上昇および肝臓重量増加に基づいて、4.8 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm であった。補足試験において、ラットに 0、2500 または 10,000 ppm のテフルベンズロンを含む飼料を 111 週間にわたり摂取させた。両用量で非腫瘍性肝臓変化および血清酵素活性上昇が認められたことから、NOAEL を設定することができなかった。発がん性の証拠は認められなかった。

飼料中濃度 0、20、100 または 500 ppm を用いたラット二世代（世代当たり一同腹児）生

殖毒性試験において、毒性または生殖能力に対する影響が認められなかったことから、NOAEL は 40 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm とされた。

2 つのラット強制経口投与催奇形性試験から、250 または 1000 mg/kg 体重/日まで、母動物毒性、胎児毒性または催奇形性を示す証拠は認められないことが明らかになった。ウサギ催奇形性試験において、用量 0、10、50 または 250 mg/kg 体重/日で母動物毒性、胎児毒性または催奇形性を示す証拠は認められなかった。0 または 1000 mg/kg 体重/日の強制経口投与を行った 2 番目のウサギ催奇形性試験において、胎児毒性または催奇形性を示す証拠は認められなかった。剖検時点で 1000 mg/kg 体重/日投与群の一部の母動物の肝臓に処置に関連する可能性のある影響が認められた。別の試験において、最大 500 mg/kg 体重/日の強制経口投与を行った妊娠ウサギで肝酵素誘導の証拠は認められなかった。

一連の in vitro および in vivo 遺伝毒性試験を実施して、テフルベンズロンの適切な評価が行われている。当会議は、テフルベンズロンに遺伝毒性はないと結論した。

18 ヵ月間マウス発がん性試験で得られた 2.1 mg/kg 体重/日に相当する 15 ppm という LOAEL に基づいて ADI を設定した。この試験で NOAEL が特定されなかったことから、安全係数 200 倍を適用した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：	100 ppm、11.9 mg/kg 体重/日に相当（13 週間毒性試験）
ラット：	100 ppm、4.8 mg/kg 体重/日に相当（120 週間毒性および発がん性試験）
	500 ppm、40 mg/kg 体重/日に相当（二世代生殖毒性試験）
	1000 mg/kg 体重/日（催奇形性試験、母動物および胎児毒性）
ウサギ：	1000 mg/kg 体重/日（催奇形性試験における胎児毒性）
	250 mg/kg 体重/日（催奇形性試験における母動物毒性）
イヌ：	100 ppm、3.2 mg/kg 体重/日に相当（1 年間毒性試験）

最小毒性量

マウス：　　15 ppm、2.1 mg/kg 体重/日に相当（18 ヵ月間発がん性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.01 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

355　デルタメトリン及びトラロメトリン
JMPR
(P-JM-355-973) **DELTAMETHRIN**

コメント

デルタメトリンは、合成ピレスロイド殺虫剤である。その殺虫剤の作用は、合成ピレスロイドのように標的とする動物種の軸索のイオンチャネルとの相互作用による。

[^{14}C]デルタメトリンの代謝は、ラット、授乳中のウシ及び産卵中の雌ニワトリを用いて試験した。本化合物は、経口投与後、ラット及び産卵中の雌ニワトリでは速やかに吸収、分布、排泄されたが、ウシの腸からは十分に吸収されていないらしい。ラットでは、デルタメトリンは速やかに代謝され、約 6 時間の血液中半減期で、排泄された。尿中では、代謝物のみが検出されたが、糞便中では、少量の未変化体も検出された。

基本的代謝反応は、酸化及び／又は加水分解によりエステル結合が開裂し、引き続き遊離した酸及びアルコール部分が酸化される。酸部分である 3-(2,2-ジブロモービニル)-2,2-ジメチルシクロ-プロパンカルボン酸は、主としてグルクロニド抱合体に変換され、尿に排泄される。次々と抱合及び排泄された gem-メチル基のうち一つで水酸化される。不安定なアルコール部分は、アルデヒドを介し 3-フェノキシ安息香酸に変換され、さらに芳香族環において水酸化によって更に酸化を受ける。その後、主に 4'-水酸化硫酸として尿中に大量に排泄泄される。急速なエステル開裂はデルタメトリンの代謝における重要な解毒ステップであり、未変化体は唯一の毒性学的懸念のある残留物であることを示唆する。

タイプ II のピレスロイドとして、デルタメトリンは、舞踏アテトーゼ運動に特徴付けられる「中枢性症候群」(粗大振戦から曲がりくねってのたうつことへ進行)、鎮静、流涎、呼吸困難及び／又は間代性発作、時には全身の振戦及び衰弱を呈する。デルタメトリンを投与した種々の動物種で認められたこれらの中毒性症状は、デルタメトリンと神経膜のナトリウムチャネルとの間の特異的相互作用から生じた神経系に対する強い興奮作用として特徴付けられる。一連の神経インパルスは、ナトリウムに対する膜透過性の変化の結果（反復的

影響）として誘発される。神経系のその他の部分も影響を受けるが、感覚器官の神経終末は特に感受性が高い。

デルタメトリンの毒性は、溶媒によって影響を受ける。従って、デルタメトリンを油性の懸濁液として投与すると、ラットの経口 LD_{50} 値は 30～140mg/kg 体重であるが、油性の溶媒を用いて投与すると、5000mg/kg 体重以上である。キシレンを用いて投与すると、ラットの皮膚 LD_{50} 値は 800mg/kg 体重以上であるが、メチルセルロースを用いて投与すると、この用量でも毒性症状を発現しなかった。すなわち、この溶媒を用いた投与後の LD_{50} 値は、2940mg/kg 体重以上であった。デルタメトリンエアゾールのラットの LC_{50} 値は、790mg/m^3 であった。デルタメトリンには皮膚及び眼に刺激性はなく、感作性は示唆されていない。WHO は、デルタメトリンを「中等度の危険性がある」と分類した（1999 年）。

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌに対する吸入、経口及び経皮反復投与試験では、デルタメトリンは主として不穏、過敏症、運動失調及び体重増加量の減少を示した。LOAEC が 56mg/m^3 であったラットを用いた 3 週間試験における NOAEC は 9.6mg/m^3（約 2.6mg/kg 体重に相当）であった。イヌでは、10mg/kg 体重/日で行動の変化及び液状糞便を示したことから、NOAEL はカプセルを用いて投与した 1 年間試験では 1mg/kg 体重/日であった。2 年間混餌投与試験では、NOAEL は 1mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。ウサギに水溶性溶媒（PEG 400）を用いたデルタメトリン懸濁液を 21 日間経皮投与すると、NOAEL は 1000mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。

別の試験実施施設で行った 2 系統のマウス（CD-1 及び C57BL/6 系）を用いた 3 件の長期試験では、デルタメトリンは発がん性を示さなかった。1000ppm（160mg/kg 体重/日に相当）ではデルタメトリンの薬理学的作用に基づく引っかき傷及び刺激性に引き続く皮膚の潰瘍が見られたことから、長期毒性に対する NOAEL は 100ppm（16mg /kg 体重/日に相当）であった。ラットでは、別の試験実施施設で行った異なる系統（CD、BDV1 及び Crl：CD(SD) 系）を用いた 3 件の試験から得られた重要な所見からデルタメトリンは発がん性がないことが示唆された。これらの試験のうちの 1 試験で見られた甲状腺腫瘍の発現頻度の増加は用量に相関せず、その他の 2 試験では発生頻度の増加は認められなかった。125ppm（5.4mg/体重/日に相当）では軽微な肝毒性を示したため、ラットにおける長期毒性に対する NOAEL

は 25ppm（1.1mg/kg 体重/日に相当）であった。

デルタメトリンは、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験は十分な範囲で試験されたが、遺伝毒性を示さなかった。

ラット及びマウスの長期試験では発がん性が見られなかったため、本会議はデルタメトリンへの曝露はヒトに対する発がん性の危険性を示す可能性はないと結論した。

ラットを用いた多世代生殖毒性試験では、320ppm（18mg/kg 体重/日に相当）において妊娠期間中及び授乳期間中の雌動物の一般状態、摂餌量及び体重増加量の減少、死亡率の増加が認められたため、全身毒性に対する NOAEL は 80ppm (4.2mg/ kg 体重/日に相当) であり、18 日までの離乳前後の体重増加量の減少、一般状態の変化及び死亡率の増加が見られたので新生児毒性に対する NOAEL は 80ppm（11mg kg 体重/日に相当）であった。交配及び生殖能に対する有害作用はなく、生殖毒性に対する NOAEL は 320ppm （18mg /kg 体重/日に相当）（試験高用量）であった。

マウスを用いた発生毒性試験では、6mg/kg 体重/日において体重増加量の減少及び痙攣が見られたので、母動物毒性に対する NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。催奇形性及び発生変異は認められず、発生毒性に対する NOAEL は 12mg/kg 体重/日（試験高用量）であった。ラットを用いた発生毒性試験では、一般状態の変化、体重増加量の減少及び死亡率の増加が見られたので、母動物毒性に対する NOAEL は、3.3mg/kg 体重/日であった。高用量で催奇形性がなく、胎児の発生変異が見られたので、発生毒性に対する NOAEL は 11mg/kg 体重/日であった。ラットの出生後及び出産後の毒性試験では、5.0mg/kg 体重/日において新生児の体重増加量の減少が見られたので、周産期の発生に対する NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた発生毒性試験では、全投与量で母動物毒性の症状はなかったが、100mg/kg 体重/日では 16 例中雌 1 例が死亡したため母動物毒性に対する NOAEL は 25mg/kg 体重/日であった。100mg/kg 体重/日で骨化遅延が見られたので、発生毒性に対する NOAEL は 25mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた急性及び 90 日間神経毒性試験結果並び雌ニワトリを用いた急性遅延神経毒

性試験結果から、デルタメトリンは神経病理学的変化を誘発しないことが示された。15mg/kg 体重/日における機能及び自発運動に対するバッテリー試験で影響が見られることから、単回投与量強制経口したラット試験における神経毒性に対する NOAEL は、5mg/kg 体重であった。800ppm（54mg/kg 体重/日と相当）（試験高用量）におけるバッテリー試験での機能に対する影響が見られたことから、ラットの 90 日間試験における全身毒性及び神経毒性に対する NOAEL は 200ppm（14mg/kg 体重/日に相当）であった。

知覚障害が曝露された作業者に観察されたが、その症状は曝露中止することによって可逆性を示した。

本会議は、既存のデータベースが胎児、乳児及び小児に対するデルタメトリンの潜在的な危険性を明らかにするために十分であると結論した。デルタメトリンは成人に対して神経毒性を示すことが知られているが、本会議は、出生前又は出生後に曝露された新生児は同じ実験で成人より感受性が高いという所見が見られなかったことから、発生に対する神経毒性試験を実施するよう勧告しなかった。

イヌにカプセル投与した 1 年間試験、イヌに混餌投与した 2 年間試験及びラットに混餌投与した 2 件の 2 年間試験における 1mg/kg 体重/日の NOAEL 及び 100 の安全係数から、デルタメトリンの ADI は 0～0.01mg/kg 体重と設定した。

本会議は、ラットの急性神経毒性試験における 5mg/kg 体重の NOAEL 及び 100 の安全係数から、急性 RfD を 0.05mg/kg 体重と設定した。

リスク評価に関連する用量

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	97 週間毒性試験及び発がん性試験 [a]	毒性	100ppm 、 16mg/kg 体重/日に相当	1000ppm、160mg/kg 体重/日に相当

		発がん性	2000ppm、320mg/kg 体重/日に相当[b]	-
	生殖毒性	母動物毒性	3mg/kg 体重/日	6mg/kg 体重/日
	発生毒性		12mg/kg 体重/日[b]	-
ラット	104 週間毒性試験及び発がん性試験[a]	毒性	20ppm、16mg/kg 体重/日に相当	50ppm、2.5mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	800ppm 、 36mg/kg 体重/日に相当[b]	-
	2 世代生殖毒性試験	母動物及び新生児毒性	80ppm、4.2mg/kg 体重/日に相当	320ppm 、 18mg/kg 体重/日に相当
		生殖毒性	320ppm 、 18mg/kg 体重/日に相当[b]	
	発生毒性[c]	母動物及び新生児毒性	2.5mg/kg 体重/日	5mg/kg 体重/日
	急性神経毒性[c]	神経毒性	5mg/kg 体重/日	15mg/kg 体重/日
	13 週間神経毒性試験[a]	神経毒性	200ppm 、 14mg/kg 体重/日に相当	800ppm 、 54mg/kg 体重/日に相当
ウサギ	発生毒性試験[c]	母動物、胚・胎児毒性	25mg/kg 体重/日	100mg/kg 体重/日
イヌ	1年間及び2年間毒性試験[e]	毒性	1mg/kg 体重/日	10mg/kg 体重/日

a 混餌投与

b 試験高用量

c 強制経口投与

d カプセル

<u>ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値</u>

0～0.01 mg/kg 体重

急性参照投与量の推定値

0.05 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

*ヒトの更なる観察

358　テルブホス
JMPR
(P-JM-358-815) Terbufos（Pesticide residues in food 1990 evaluations Toxicology）

コメント

テルブホスは、親化合物と同様であるかより低い毒性を有する代謝物に速やかに分解される。主として尿中に排泄される。ラットを用いた 1 年間混餌投与試験では、用いたすべての用量（1ppm 以下）では死亡率が上昇する所見はなかった。軽度の毒性症状として、1ppm では、軽度であるが統計学的に有意な脳コリンエステラーゼ（ChE）活性の阻害が認められた。腫瘍病変の発生頻度は増加しなかった。脳 ChE 活性が阻害されたことから、NOAEL は飼料中 0.5ppm（0.028mg/kg 体重/日に相当）であった。

イヌを用いた 1 年間試験では、0.12mg/kg 体重/日以上の用量を経口投与すると、ChE を阻害する所見が見られた。0.06mg/kg 体重/日以下の用量では、赤血球 ChE に対して影響が見られなかった。赤血球 ChE 阻害に対する NOAEL は、0.06mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた発がん性試験では、12ppm を混餌投与すると、体重増加量の減少及び腫瘍性病変の発生頻度が増加を伴わない軽度の死亡率上昇等の毒性が見られた（ChE 活性は測定しなかった)。NOAEL は、飼料中 6ppm（0.9mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 2 年間混餌投与試験では、1ppm では、雄の死亡率上昇、雌の脳 ChE 活性の低下、雌雄の赤血球 ChE 活性の低下が、2～8 ppm では、ChE 阻害の徴候、気管支肺炎、胃潰瘍及び眼球突出の発生頻度の増加、死亡率の上昇並びに器官重量の減少が見られた。テルブホスは、本試験では発がん性は認められなかった。NOAEL は、飼料中 0.25ppm（0.01mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 2 世代（1 世代当たり 2 匹の同腹仔による）生殖試験では、新生児の死亡を伴う同腹仔百分率の上昇が 1ppm で観察された。NOAEL は、飼料中 0.25ppm（0.016mg/kg 体重/日に相当）であった。

0.20mg/kg 体重/日以下の用量を投与したラットでは、胚・胎児毒性所見は見られなかったが、0.40mg/kg 体重/日以上の母動物全例が死亡するか切迫屠殺した。ウサギでは、テルブホスは、母動物に毒性を示した 0.5mg/kg 体重/日以上の用量を投与すると、催奇形性を示さなかった。LD_{50} 値と同等の用量を投与すると、テルブホスは雌ニワトリでは遅延神経毒性の症状を生じなかった。

利用可能なすべての in vitro 及び in vivo 試験について検討した後に、本会議は、テルブホスには遺伝毒性はないと結論した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさない用量

マウス：飼料中 6ppm（0.9mg/kg 体重/日に相当）（ChE 活性は測定しなかった）
ラット：飼料中 0.25ppm（0.016mg/kg 体重/日に相当）
イヌ：0.06mg/kg 体重/日

ヒトにおける暫定的許容 1 日摂取量の推定値

0～0.0002 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価にとって貴重な情報を提供する試験

ヒトでの観察

363　トリアジメノール
JMPR
(P-JM-363-798) Triadimenol（Pesticide residues in food 1989 evaluations Part II Toxicology）

コメント

トリアジメノールの 2 つの光学異性体はともに速やかに吸収、排泄され、両異性体は雌より雄の方が僅かに多く尿中に排泄された。tert-ブチル部分の水酸化、次いでカルボン酸への酸化が主要代謝経路である。2 つの特異的異性体のうち一つの異性体はもう一方の異性体より急性毒性は約 10 倍強かったが、ラットに 80：20 及び 60:40 の比率で混合して試験を実施すると短期毒性の差は見られなかった。

トリアジメノールは、試験動物種では低急性毒性を示した。

いくつかのラット短期毒性試験が実施された。高用量では、肝臓重量の増加及び肝臓肥大が見られた。NOAEL は、120ppm（8mg/kg 体重/日に相当）であった。

3 件のイヌ短期試験が実施された。高用量で肝毒性が見られたため、NOAEL は飼料中 100ppm（7.5mg/kg 体重/日に相当）であった。

長期毒性試験は、マウスを用いて実施された。2000ppm（300mg/kg 体重/日に相当）雌では、肝臓の過形成小結節の発生頻度が増加した。500 及び 2000ppm（それぞれ、75 及び 300mg/kg 体重/日に相当）雌では、肝臓腫瘍の発生頻度が増加した。全投与量でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが用量依存的に上昇したため、本試験では NOAEL は設定できなかった。

ラットの長期混餌投与試験では、腫瘍タイプの増加は全く観察されなかった。500ppm 以上で、肝毒性が観察された。NOAEL は、125ppm（7mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた2世代（1世代当たり2匹の同腹仔による）生殖試験では、NOAELは、飼料中125ppm（5mg /kg体重/日に相当）であった。500ppmの用量では親の新生児体重が減少した。催奇形性試験は、ラット及びウサギを用いて実施された。ラットを用いた試験（120mg/kg 体重/日）及びウサギを用いた試験（200mg/kg 体重/日）の高用量では吸収率が増加した。胚・胎児毒性に対するNOAELは、ラットでは60mg/kg体重/日、ウサギでは40mg/kg体重/日であった。

利用可能なすべてのin vitro及びin vivo試験について検討した後に、本会議は、テルブフォスには遺伝毒性はないと結論した。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中125ppm（5mg/kg体重/日に相当）（生殖毒性に基づく）

イヌ：飼料中100ppm（7.5mg/kg体重/日に相当）

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値

0～0.05 mg/kg体重

化合物の継続的な評価にとって情報を提供する試験

ヒトでの観察

364　トリアジメホン
JMPR
(P-JM-364-733) 733_ Triadimefon (Pesticide residues in food 1985 evaluations Part II Toxicology) (1985)

コメント

マウス、ラットおよびイヌ混餌投与慢性毒性試験において、トリアジメホンによって血清肝アルカリフォスファターゼおよびトランスアミナーゼ活性上昇を伴う用量に比例した肝臓重量増加が誘発された。ラットの感受性が最も高かったが、投与を中止すると、酵素誘導は速やかに可逆的に消失した。検討した動物種の中でマウスのみが過形成性肝臓小結節を伴う問題となる病理組織学的変化を示したが、この所見は検討した最高用量水準である1800 ppm のみで認められた（JMPR、1981）。

トリアジメホンの混餌投与試験において、イヌ、ラットおよびマウスで肝臓重量が増加し、イヌおよびマウスでは、これに相関して高用量で肝毒性の生化学的証拠が認められた。さらに、ラットおよびマウスで可逆的な肝ミクロソーム酵素誘導も発現した。肝ミクロソーム酵素の誘導に伴って、代償性肝肥大が起こることが知られている。ミクロソーム酵素誘導に関して最も感受性の高い動物種であるラットにおいて、これらの関連した作用は完全に可逆的なものであった。

過去の in vitro 試験から、トリアジメホンが肝チトクローム P-450 に結合し、ミクロソーム酵素活性の中等度阻害剤であることが明らかになっている。追加試験から、ラット肝ホモジネートがトリアジメホンを対応するアルコールであるトリアジメノールに還元すること、また、大腸菌を用いた Pol test で示唆されているように、トリアジメホンが DNA に有害な影響を及ぼさないことが明らかになっている。

1984 年の合同会議において、肝ミクロソーム酵素を誘導する高用量の農薬を投与したときに発現するものを含めて、マウスでの肝臓腫瘍の毒性学的意味について検討した。ここで得られた見解から考察して、今回の会議において、トリアジメホンのマウス長期混餌投与

試験で認められた過形成性肝臓小結節の毒性学的意義は十分明らかになったと判断した。

従って、当会議でADIを推定した。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　　飼料中濃度 300 ppm、40 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　　飼料中濃度 50 ppm、2.5 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　　飼料中濃度 230 ppm、8.25 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.03 mg/kg 体重

今後望まれる研究または情報

ヒトでの観察

366　トリアゾホス
JMPR
（P-JM-366-1006） **Pesticide residues in food 2002 - TRIAZOPHOS**

コメント

ラット及びイヌに[^{14}C]トリアゾホスを単回強制経口投与した試験では、吸収は急速であり完全であった。放射能のほとんどが、48～96 時間以内で排泄され、両動物種ともに血中半減期は約 3.5 時間であり、主として尿中に排泄された。ラット及びイヌの代謝は、質的に同等であり、性差はないと考えられた。分析組織において、残留放射能は、ほとんど検出されなかった。トリアゾホスは 1-フェニル-3-ヒドロキシ-[1H]-1,2,4-トリアゾールに代謝され、そのグルクロニド及び硫酸エステル抱合体は尿中の主要化合物であり、投与用量の大部分を占める。12 日間反復投与試験では、トリアゾホスは生体蓄積のほとんど示さなかった。その他のホスホロチオエート有機リン化合物と類似していることで、トリアゾホスはオクソンに代謝的に活性化される可能性があり、アセチルコリンエステラーゼ作用を阻害する。

マウス、ラット及びモルモットでは、急性経口 LD_{50} 値は、26 から 82mg/kg 体重までの範囲にあるが、イヌではこれより高い値であった（雌では約 500mg/kg 体重、雄で 800mg/kg 体重以上)。ラットを用いた急性皮膚及び吸入曝露試験では、雌は雄より感受性が高かった（急性皮膚 LD_{50} 値は、1000～2000mg/kg 体重以上の範囲にあり、急性吸入 LC_{50} 値（鼻のみ 4 時間吸入）は 0.45～0.61mg/l の範囲にあった。経口投与数分後から数日後に死亡が見られた。一般状態は、動物種に応じて振戦、強直性痙攣、呼吸亢進・労作性呼吸・歯車様呼吸、流涙、流涎、跳躍性痙攣、平衡失調、後肢麻痺、嘔吐・悪心、下痢及び縮瞳を示した。WHO（2000）は、トリアゾホスを「非常に危険性が高い」と分類した。

ウサギでは、トリアゾホスは眼及び皮膚に刺激性はなかったが、未希釈被験物質を経皮及び眼により少ない量で投与すると、数例の死亡が見られた。トリアゾホスは、Buehler 又は Magnusson・Kligman のマキシマイゼーション試験ではモルモットの皮膚感作性を示さなかった。

トリアゾホスの投与後、観察される最も感受性の高い影響は、赤血球コリンエステラーゼ作用の阻害である。経口投与した数種の動物種における短期及び長期試験では、コリンエステラーゼは末梢的に優先的に阻害され、脳コリンエステラーゼ活性の阻害は一般状態の変化が観察された用量より高い用量で見られた。従って、赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害は、末梢神経系の潜在的な影響に対する適切な代償であると考えられた。

コリンエステラーゼ活性の阻害以外の全身的影響は、生じることがあれば、げっ歯動物の短期試験の試験高用量にのみ認められ、通常、血液学的及び血液化学的パラメータの軽度の変動からなる。ラットを用いた 43 週間試験で説明されない死亡した 1 例を除き、これらの試験では死亡及び一般状態の変化は見られなかった。赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL は、投与期間に応じて 1～20ppm（0.08～3mg/kg 体重/日）であった。イヌを用いた 13 週間試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害以外の影響は、高用量のみ認められ、一方の性又は雌雄でコリン作動性毒性に一致した一般状態の変化（流涎、下痢、嘔吐及び振戦等）、摂餌量及び体重の減少、血液学的及び血液化学的変化、全動物における十二指腸壁の肥大、及び雄動物の頬骨腺におけると変性又は炎症性病変等が見られた。赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が見られたことから、本試験の NOAEL は 0.3ppm（0.01mg/kg 体重/日に相当）であった。

イヌを用いた 52 週間試験では、数例の動物において気管支肺炎及びその他の疾病徴候に罹ったことが報告され、結果の解釈を混乱させたかもしれない。高用量の多くの動物及び中用量の雄 1 例で持続性の下痢が見られた。これらの所見が投与に関連する可能性は、無視できなかった。中用量雄では赤血球コリンエステラーゼ活性が低下した（24～32%）。赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が見られたことから、NOAEL は 0.4ppm（0.012mg kg 体重/日に相当）であった。

マウスを用いた長期毒性試験では、コリンエステラーゼ活性の阻害以外の影響は見られなかった。赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が見られたことから、NOAEL は 6ppm（0.83mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 2 年間毒性試験では、2 つの高用量において、赤血球コリンエステラーゼ活

性は 20%以上有意に阻害された。これらの用量の一方の性又は雌雄で見られた血液学及び血液化学パラメータの軽度の変動は、投与に関連があるが、代償的変化であると考えられた。2 つの高用量の雄における膵臓の腺房細胞の過形成の発生頻度の増加は、投与に関連すると考えられた。NOAEL は 3ppm、(0.15mg/kg 体重/日に相当) であった。

マウス及びラットを用いた長期毒性試験及び発がん性試験では、トリアゾホスには腫瘍タイプの発生頻度の有意な又は一貫した増加が認められなかった。本会議は、トリアゾホスにはマウス及びラットでは発がん性がないと結論した。

トリアゾホスの遺伝毒性は、in vitro の十分な範囲及び in vivo のマウスを用いた小核試験で評価された。本会議は、トリアゾホスは in vivo の遺伝毒性の危険性を示す可能性がないと結論した。

マウス及びラットにおいて発がん性がなかったこと及び遺伝毒性試験から全般的に重要な所見がなかったことから、本会議は、トリアゾホスはヒトに対して発がん性の危険性を示す可能性がないと結論した。

ラットを用いた発生毒性試験では、試験高用量において親動物及び新生児に対する影響は 240ppm (12mg/kg 体重/日に相当) のみに認められた。両世代の親動物では、毒性症状、攻撃的行動、体重及び摂餌量の減少が見られ、F_1 親動物に投与に関連した数例の死亡が認められた。授乳期間中に、数例の新生児損失及び新生児体重の減少が見られた。親動物の毒性及び生殖毒性に対する NOAEL は 27ppm (1mg/kg 体重/日に相当) であった。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、用量の選択及び／又は投与とは無関係な疾患の発生のために解釈することが困難だった。ウサギでは、高用量における体重及び摂餌量の軽度の減少並びに一般状態の変化が見られたことから、用量設定試験及び主試験を合わせた母動物毒性に対する NOAEL は、4mg/kg 体重/日であった。高用量で妊娠結果に関する生じうる影響が見られたことから、発生毒性に対する NOAEL は 4mg/kg 体重/日であった。主試験のウサギ (8mg/kg 体重/日) 及びラット (22mg/kg 体重/日) の高用量では、奇形は見られなかった。

雌ニワトリの遅延性多発神経障害のトリアゾホスの誘発能を評価するために、単回強制経口投与した数試験を実施した。トリアゾホスの 12mg/kg 体重以下の用量で、コリン作動作用に対する薬理学的予防し、3 週間後にトリアゾホスを再投与すると、遅延性多発神経障害の行動学的及び形態学的症状は認められなかった。50mg/kg 体重では、脊髄に特異的ではない神経病理学的所見が数例に、遅延性自発運動が 2 例の動物に観察された。脳コリンエステラーゼ活性及び神経障害標的エステラーゼ活性は、解毒予防をすることなく 10mg/kg 体重の経口用量では影響を受けなかった。反復経口投与後の 0、50、110 及び 250ppm の摂餌用量では、トリアゾホスの遅発性多発神経障害誘発能は、雌ニワトリを用いて評価された。廃棄と周期的な摂餌習慣のため、摂餌量には変動が見られた。その結果は、別の試験でトリ-オルソ-クレシルリン酸で見られる結果と比較した。トリアゾホスの高用量では、脊髄及び末梢の遅延性自発運動量及び典型的ではない神経障害症状が報告された。病理組織学的所見は、特に有機リン化合物によって誘発された遅延性多発神経障害に関連する古典的な Wallerian 変性を示さず、一般状態がコリンエステラーゼ活性の阻害によるかは確認できなかった。神経障害標的エステラーゼは主試験で測定しなかったが、別の 20 日間混餌投与試験で評価すると、200ppm（10mg/kg 体重/日に相当）以下の用量では阻害は観察されなかった。主試験の 2、3 例の動物では、遅延性多発神経障害と一致した症状を示したが、これらの症状は、コリンエステラーゼ活性の阻害延長及び/又は体重の減少又は疾患による神経系の自然病変の発生頻度の増加によるものであった。本会議は、ヒト食物で到達する用量では、トリアゾホスによる遅延性多発神経障害を誘発する懸念はないと結論した。

トリアゾホス志願者に 0.0125～0.0625mg/kg 体重の用量で 3 週間まで投与した数試験が実施された。当時の標準（トリアゾホスを 5 日/週、3 週間、0.0125mg/kg 体重/日で投与）に従って実施された主試験では、赤血球コリンエステラーゼ活性に対して影響はなかった。コリンエステラーゼ活性阻害に対応した症状・徴候は一部の志願者には報告されたが、これらの症状は赤血球コリンエステラーゼ活性阻害がない場合、胃腸管ウィルスタイプ感染又は社会心理的相互作用等の非投与に関連した原因に関連すると考えられた。NOAEL は試験した唯一の用量である 0.0125mg/kg 体重/日であった。

トリアゾホスの主要代謝物である 1-フェニル-3 ヒドロキシ-[1H]-1,2,4-トリアゾールは、ラ

ットでは低い急性経口毒性（LD_{50}：5000mg >/kg 体重））を示し、ウサギの眼に対してほとんど刺激性を示さなかった。遺伝毒性試験からの得られた重要な所見は、この代謝物が遺伝毒性の懸念がないことを示唆した。

文献上、ヒト中毒の症例は見られず、有害事象はスポンサーのトリアゾホス製造工場の作業者では報告されなかった。

本会議は、既存のデータベースは胎児、乳児及び小児に対してトリアゾホスの潜在的な危険性を明らかにするのに十分であると結論した。

本会議は、赤血球コリンエステラーゼ活性及び一般状態に対する影響が観察されなかった志願者を用いた3週間試験で試験した唯一の用量である0.0125mg/kg体重/日がNOAELであり、安全性係数が10であったことからADIを0～0.001mg/ kg体重と設定した。動物での当該の影響もコリンエステラーゼ活性の阻害と関連性があったので、ヒトに関するデータを用いた。志願者での本試験の投与期間は、コリンエステラーゼ活性の最大阻害を得るのに十分であると考えられた。ADI は、遅延性多発神経障害等の化合物のすべての神経毒性に対して十分に保護するものであると考えられた。

本会議は、ヒトの3週間試験における0.0125mg/kg体重/日のNOAEL及び安全係数10から、急性RfDを0.001mg/kg体重に設定した。

毒性学的評価

リスク評価に関連する容量				
動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	2 年間毒性試験及び発がん性試験[a]	赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害	6ppm、0.83mg/kg 体重/日に相当	30ppm、4.2mg/kg 体重/日に相当

		発がん性	150ppm 、 20mg/kg 体重/日に相当 [b]	-
ラット	2 年間毒性試験及び発がん性試験 [a]	赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害	3ppm、0.15mg/kg 体重/日に相当	27ppm、1.3mg/kg 体重/日に相当 [b]
		発がん性	240ppm 、 12mg/kg 体重/日に相当 [b]	-
	多世代生殖毒性試験	母動物及び新生児毒性	27ppm、1mg/kg 体重/日に相当	240ppm 、 12mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性 [a]	母動物毒性	250ppm 、 22mg/kg 体重/日に相当 [b]	-
		胚・胎児毒性	250ppm 、 22mg/kg 体重/日に相当 [b]	-
ウサギ	発生毒性試験 [c]	母動物毒性	4mg/kg 体重/日	8mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	4mg/kg 体重/日	8mg/kg 体重/日
イヌ	1 年間毒性試験 [a]	赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害	0.4ppm、0.012mg/kg 体重/日に相当	4ppm、0.13mg/kg 体重/日に相当
ヒト	3 週間試験 [d]	赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害	0.0125mg/kg 体重/日 [e]	-

a 混餌投与

b 試験高用量

c 強制経口投与

d 経口投与

e 唯一の試験用量

ヒトにおける暫定的許容1日摂取量の推定値

0～0.001 mg/kg 体重

急性参照投与量の推定値

0.001 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

- ヒトの更なる観察
- ヒト摂餌量に関連する上記用量での遅延性多発性神経障害を生じる可能性の評価

385　トリホリン
JMPR
(P-JM-385-938) **938_ Triforine (Pesticide residues in food 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1997)**

コメント

工業用トリホリンに関する一連の急性毒性試験から、経口および経皮投与の両方において、軽度有害物質であることが明らかになり、LD_{50} 値はそれぞれ＞5000 および＞2000 mg/kg 体重であった。ラットを吸入投与したときの LC_{50} 値は＞5.1 mg/L であった。トリホリンは齧歯動物の皮膚に対して刺激性または感作性を示さず、ウサギの眼に対して極軽度の刺激性を示した。WHO は通常の使用でトリホリンが急性ハザードを示す可能性は低いと分類している（WHO、1996）。

工業用トリホリンを 4 または 13 週間にわたり混餌投与した試験において、脾臓や肝臓の二次的作用を伴う軽度溶血性貧血によって示唆されるように、造血系が標的であることが明らかになった。マウス、ラットおよびイヌを用いた 2 年間試験で同様の結果が得られており、脾臓や肝臓重量の増加を伴う血液学的変化が認められた。さらに、マウス 105 週間混餌投与試験において、肥厚、肥大、炎症および潰瘍形成などの特徴を示す大腸変化が認められた。また、イヌ 2 年間混餌投与試験では、肝臓および骨髄において、赤血球生成亢進およびヘモジデリン沈着が認められた。濃度 0、500、2500 または 12,500 ppm を用いたラット 4 週間混餌投与試験において、NOAEL は明らかにならなかった。濃度 0、200、1000 または 5000 ppm を用いたマウス 4 週間混餌投与試験において、NOAEL は 200 mg/kg 体重/日に相当する 1000 ppm であった。濃度 0、100 または 500 ppm を用いたラット 13 週間試験における NOAEL は 25 mg/kg 体重/日に相当する 500 ppm であった。0、25、120、620 または 3100 ppm を混餌投与したラット 6 ヵ月間試験において、NOAEL は 6 mg/kg 体重/日に相当する 120 ppm であった。ラット（0、200、2000、20,000 ppm）、マウス（0、70、700、7000 ppm）およびイヌ（0、10、40、100、1000 ppm）を用いた 2 年間混餌投与試験におい

て、NOAEL はそれぞれ 10 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm、11 mg/kg 体重/日に相当する 70 ppm および 2.4 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm であった。

上記で要約した試験で観察された重要な毒性作用は貧血であった。この作用は軽度であり、投与を受けた全てまたは多数の動物で発生した（用量によって異なる）。ラットおよびイヌにおける作用は可逆的であり、数臓器でヘモジデリン沈着が認められ、骨髄抑制の証拠はなく、末梢循環に入る未熟細胞数が増加し、免疫系臓器に対する影響がないという特徴を示した。イヌの場合、実際には赤血球生成が亢進していた。赤血球が正常に機能している動物では、酸化的溶血が可能性の高いメカニズムであると考えられ、投与を中止すると速やかに消失すると考えられた。また、メトヘモグロビン生成、ハインツ小体含有細胞の増加あるいは循環血中の変形赤血球増加を示す証拠は認められなかった。

適切な一連の in vitro および in vivo 変異原性および染色体異常誘発試験において、遺伝毒性作用は認められなかった。当会議は、トリホリンに遺伝毒性作用はないと結論した。

ADI を設定するのに重要な試験の結果を以下に示す。このリストには、マウス 81 週間経口投与試験は含まれておらず、この試験では、剖検時点で腫瘍性病変であると判断されるものに病理組織学的検査が限られていたため、評価には不適切であると考えられた。

ラットに濃度 0、25、125、625 または 3120 ppm を混餌投与した 1 試験および 0、200、2000 または 20,000 ppm を混餌投与した別の 1 試験で発がん性作用は認められなかった。トリホリンによって、7000 ppm 投与群の雌マウスで肺腫瘍の発生率が上昇し、発がん性に関する NOAEL は 160 mg/kg 体重/日に相当する 700 ppm であった。当会議は、マウスの反応には特定されていない非遺伝毒性メカニズムが関与し、マウスで見られた発がん性作用が、予想されるトリホリン曝露レベルでヒトに対して発がん性リスクを示すことを示唆するものである可能性は低いと結論した。

ラット二世代生殖毒性試験において、飼料中濃度 0、500、3000 または 20,000 ppm のトリホリンは生殖能力に影響せず、NOAEL は検討した最高用量である 1500 mg/kg 体重/日に相当する 20,000 ppm であった。親動物毒性に関する NOAEL および後世代動物の成長や発生

に関するNOAELは、次に高い用量である3000 ppmで認められた摂餌量低下、体重増加抑制、F_1児動物の体重減少および相対的脾臓重量増加に基づいて、40 mg/kg体重/日に相当する500 ppmとされた。

用量0、5、25または125 mg/kg体重/日を経口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NOAELは25 mg/kg体重/日で認められた摂餌量低下および体重減少に基づいて、5 mg/kg体重/日とされ、発生毒性に関するNOAELは125 mg/kg体重/日とされた。用量0、6、30または150 mg/kg体重/日を経口投与したその後のウサギ発生毒性試験では、母動物毒性に関するNOAELは150 mg/kg体重/日で認められた摂餌量低下および体重増加抑制に基づいて、30 mg/kg体重/日とされ、発生毒性に関するNOAELは150 mg/kg体重/日とされた。用量0、250、500、1000 mg/kg体重/日または0、1000 mg/kg体重/日のトリホリンをウサギに経口投与したその後の2試験において、1000 mg/kg体重/日投与群で母動物毒性および（胎児体重減少として明らかになる）胚毒性が発生した。ウサギ発生毒性試験において、母動物毒性を示す1000 mg/kg体重/日で胎児体重減少および骨化遅延が認められた。従って、ウサギ発生毒性は、母動物毒性も認められる用量のみで発生した。用量0、200、500または1000 mg/kg体重/日のトリホリンを経口投与したラット発生毒性試験において、用量1000 mg/kg体重/日まで、母動物または胎児のいずれについても、有害な影響は認められなかった。当会議は、トリホリンに特異的な発生毒性または生殖毒性作用はないと結論した。

3つの製造工場の労働者を対象としたモニタリングで、トリホリン曝露に関連すると考えられる健康に対する影響が明らかになることはなかった。

イヌ2年間毒性試験で得られた2.4 mg/kg体重/日というNOAELに基づき、安全係数100倍を用いて0～0.02 mg/kg体重というADIを設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：　　70 ppm、11 mg/kg体重/日に相当（105週間毒性および発がん性試験）

ラット：　200 ppm、10 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験）

500 ppm、40 mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性試験における親動物および胎児毒性）

1000 mg/kg 体重/日（発生毒性試験）

ウサギ：　5 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

イヌ：　100 ppm、2.4 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性試験）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.02 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

402　二臭化エチレン
JMPR
（P-JM-402-063） **Ethylene dibromide（FAO-PLCP-15）, 1966**

コメント

二臭化エチレンを食品に対して燻蒸剤として使用する場合、少量の本化合物は食品と反応して無機臭素に変換されると考えられるが、大部分が一定期間未変化体として食物に吸着されたままである。

その成分に対する二臭化エチレンの作用によって、食品中で化学的に生じた限定された変化は、その栄養価の重要な変化あるいは毒性物質の生成することが原因と考えられる理由はほとんどない。

動物に燻蒸食品を給餌することにより実験的に観察される毒性は、未変化体二臭化エチレンの残留物に起因する可能性がある。

直接投与するか燻蒸後の残留物として投与する、二臭化エチレンを用いた混餌投与試験を主として家禽を用いて実施された。限定されるがその他の動物の実験からは、ほとんど毒性は見られなかったので、家禽は本化合物に特に感受性があると考えられる。家禽に対する二臭化エチレンのこの作用は、ホルモンバランスに対する妨害と考えられる。

毒性学的評価

ヒト成人における最小の薬理学的に有効な投与量は、通常、約 900mg の臭化カリウム（KBr）（600mg の臭素イオンに相当）であると記載されている。成人体重を 60kg と仮定すると、ヒトへのこの投与量は約 10mg/kg 体重/日である。ヒトの大規模な治療使用から得られる利用可能な毒性学的情報に照らすと、全ての食物源から得られた無機臭素をヒトにおける許容 1 日摂取量が推定できる。

無機臭素のヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～1.0 mg/kg 体重

得られた毒性所見に基づき、二臭化エチレンは、未変化体化合物の残留物が消費者に到達しないという状態下でのみ、食物の燻蒸に使用しなければならない。

未変化体二臭化エチレンに必要な追加の業務

食物中の残留二臭化エチレンに対する処理及び料理の影響の追加の検討

2種の哺乳類の動物種を用いた短期混餌投与試験

2種以上の動物種を用いた3世代生殖毒性試験

本化合物を再評価する場合には、上記の試験結果は、本報告書の公表 3 年後以内に得られるようにしなければならない。

420　パクロブトラゾール
JMPR
(P-JM-420-778) **778_ Paclobutrazol (Pesticide residues in food 1988 evaluations Part II Toxicology) (1988)**

コメント

パクロブトラゾールをラットおよびイヌに経口投与すると、速やかに吸収され、尿および糞中に排泄された。単回または反復投与後、組織残留物は肝臓および腎臓のみで検出され、速やかに低下した。

ラットでは、大部分が代謝物として排泄された。代謝経路は三級ブチル部分の 2 段階酸化過程であった。Diol-5-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentane-1,3-diol への酸化後に排泄されるか、5-(4-chlorophenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentanoic acid へとさらに酸化された。パクロブトラゾールの酸化能は雌に比べて雄の方が高かった。

マウス、ラット、モルモットおよびウサギに対して、パクロブトラゾールは軽度～中等度の急性毒性を示す。

イヌ 1 年間試験において、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制および肝臓作用が認められた。75 mg/kg 体重/日投与群で認められた唯一の影響は、順応性肝臓変化であった。ラット 2 年間試験において、検討した最高用量である 1250 ppm で体重増加抑制および肝臓作用が認められた。マウス 2 年間試験でも、検討した最高用量である 750 ppm で肝臓作用が認められた。ラットまたはマウスのいずれにおいても、発がん性を示す証拠は認められなかった。

変異原性試験に関して、4 試験で陰性（in vitro 試験 2、in vivo 試験 2）結果が、2 試験で疑陽性結果が得られた。不確かな結果となった試験はマウス小核試験とラット in vivo 細胞遺伝学的試験であり、いずれも骨髄を用いる分析系である。

パクロブトラゾールは母動物毒性を誘発する用量でラットの受胎能または生殖能力に影響しなかった。ラットおよびウサギ両方の催奇形性試験で不確かな結果が得られ、240～250 mg/kg 体重投与群のラットで口蓋裂が（2 試験）、125 mg/kg 体重投与群のウサギで骨格奇形（多発性椎骨異常および前肢湾曲）が認められた。両動物種で無影響量が確認された。

毒性学的評価

マウス：　　飼料中濃度 125 ppm、15 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　　10 mg/kg 体重/日（胎児毒性に基づく）

イヌ：　　75 mg/kg 体重/日

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.1 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの観察

422　バミドチオン
JMPR
(P-JM-422-781) 781_ Vamidothion (Pesticide residues in food 1988 evaluations Part II Toxicology) (1988)

コメント

ラット二世代生殖毒性試験において、バミドチオンは生殖能力、生存率、成長または発生に影響を及ぼさなかった。この試験において、処置に関連して、5.0 および 0.5 μg/kg 体重投与群の親ラットの血漿コリンエステラーゼおよび赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。5.0 mg/kg 体重投与群の F_1 離乳ラットがこれらの作用を示した。5.0 mg/kg 体重投与群の親動物で脳アセチルコリンエステラーゼ阻害が認められた。

イヌ 1 年間毒性試験において、5.0 mg/kg 体重/日投与群で脳アセチルコリンエステラーゼ阻害が認められた。5.0 および 0.5 mg/kg 体重投与群で血漿コリンエステラーゼおよび赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。

1973 年の JMPR でヒト志願者を対象とした試験の評価を行った。この試験において、用量 0.123 mg/kg 体重/日を週 5 日、5 週間にわたり投与すると、赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害が認められた。このヒトデータに基づいて ADI を設定した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：　飼料中濃度 1 ppm、0.137 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　飼料中濃度 1 ppm、0.054 mg/kg 体重/日に相当

イヌ：　0.5 mg/kg 体重/日

ヒト：　0.08 mg/kg 体重/日

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.008 mg/kg 体重

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

423　パラコート
JMPR
(P-JM-423-748) 748_ Paraquat (Pesticide residues in food 1986 evaluations Part II Toxicology) (1986)

コメント

パラコートをラット、モルモット、イヌ、サルおよびヒトに経口投与すると、少量が消化管から速やかに吸収され､経口投与したパラコートの大部分が未変化体として排泄される。種々の経路でパラコートを動物に投与すると、大部分の組織に速やかに分布し、肺および腎臓で最高濃度が検出された。本化合物はプトレシンの取り込みにも関与するエネルギー依存性過程によって取り込まれるため、徐々に肺に蓄積する。肺によるパラコート取り込みの飽和動態はラットとヒトで類似していることが明らかになっている。肺蓄積のため、吸収されたパラコートの排泄は二相性を示し、主に未変化体として尿中に排泄されるが、限られた量が胆汁中にも排泄される。腸内細菌叢によるパラコートの代謝能および代謝量については議論があるが、検討した全ての動物種において（ラット、モルモット、イヌ、ニワトリ、ブタ、ヤギ、ヒツジ)、吸収されたパラコートの生体内変換は概して非常に不良であった。代謝は脱メチル化（モノメチルジピリドンイオン）または酸化（パラコートピリドンイオンおよびパラコートジピリドンイオン）を介して起こる。

パラコートの毒性メカニズムについて詳細な研究が行われているが、まだ完全に解明されていない。入手されている証拠から、パラコートが生体系で酸化還元サイクルを経て、スーパーオキシドアニオンラジカルが生じ、細胞内 NADPH が酸化されることにより、毒性が生じることが示唆されている。これらの作用によって、この他にも毒性の高い酸素分子種が生成し、重要な防御メカニズムが低下することがあり、いずれの事象もさらなる病的過程に転換し、I 型および II 型肺細胞に損傷を来たす可能性がある。

マウスおよびラットを用いた 2 つの催奇形性試験から、用量 10 mg/kg 体重/日まで、パラコートが催奇形性を示さないことが明らかになった。用量 5 および 10 mg/kg 体重/日において、マウスで軽度の母毒物毒性が認められるとともに、ラットで重度の母動物毒性およ

びある程度の胎児毒性が認められた。ラット三世代生殖毒性試験の催奇形性部分群において、パラコートは催奇形性を示さなかったが、検討した 3 用量水準全てにおいて (72、145、290 ppm パラコートカチオン)、骨化遅延が認められた。

過去に実施された in vitro 変異原性試験で陽性結果と陰性結果の両方が得られており、通常、変異原性に伴って高い細胞毒性が見られた。最近実施された試験から、代謝活性化系存在下および非存在下の両方において、エームス試験、マウス小核試験、不定期 DNA 合成試験、Rec assay（DNA 修復試験）および Host-mediated assay（宿主経由試験）で変異原性がないことが明らかになっている。マウスリンパ腫細胞試験では決定的でない結果が得られた。細胞毒性用量のパラコートは in vitro ヒトリンパ球に対して染色体異常誘発能を示し、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞で姉妹染色分体交換を誘発した。

2 つのラット三世代生殖毒性試験において、パラコートはラットの生殖能力または生殖器官の発生に影響しなかった。これらの試験の 1 つにおいて、290 ppm パラコートカチオンで哺育率の低下が認められた。

モルモット、サル、ウシおよびヒトにおけるパラコートの急性経口毒性はラットや鳥類に比べて高い。LD_{50} 値の信頼区間は狭い。ラットまたはハウスにパラコートを経口、皮下または腹腔内投与したときの LD_{50} 値に有意な性差は認められない。パラコートはマウス、ラット、イヌおよびサルの肺に特徴的な用量比例的線維形成変化を誘発するが、ウサギ、モルモットまたはハムスターではそのような変化は認められない。ラットおよびヒトにおけるパラコートの急性肺毒性は二相性を示す。初期の破壊段階で肺胞上皮細胞が相当の障害を受ける。肺水腫により数日以内に死亡することもある。後期の増殖段階では、生存している動物およびヒトの肺で線維芽細胞やコラーゲンが蓄積し、線維症に至る可能性がある。

マウス短期試験において、処置に関連して肺、体重および臓器重量変化が認められた。別のラット短期試験において、パラコートが原因で肺病変やその他の軽度変化が生じることが示唆された。1 群当たり雌雄各 3 匹のイヌを用いた短期試験において、パラコートに依存して肺および腎臓病変が認められた。

イヌ1年間混餌投与試験において、高用量2群でパラコートによって肺変化が誘発され、この試験における無影響量は雄で0.45 mg/kg体重/日、雌で0.48 mg/kg体重/日に相当する15 ppm（パラコートカチオンとして）であった。

マウスおよびラットを用いた2つの長期混餌投与試験において、両動物種で血液学的検査および血液生化学検査変化が認められた。これらの変化が過去に報告されたことはなく、毒性学的意義はあまりないと考えられた。

マウスを用いた生涯混餌投与試験でパラコートに発がん性は認められなかったが、対照群のマウスに比べて、高用量群の瀕死動物で79～98週目の間に肺腫瘍発生率の軽度上昇が認められた。雄で観察された腎臓病変に基づいて、この試験の無影響量は1.4 mg/kg体重/日に相当する12.5 ppm（パラコートカチオンとして）とされた。

F344ラットを用いた長期混餌投与試験において、217 ppmのパラコートを104週間にわたり投与すると、雌ラットで肺腺腫発生率が有意に上昇した。この発生率（8.7%）は同じ試験施設の既存対照で認められた発生率（2.2%）に比べて有意に高かった。雄および雌ラットの両方でパラコートに白内障誘発作用があることも明らかになった。肺および眼の変化に基づいて、この試験の無影響量は0.77 mg/kg体重/日に相当する22 ppm（パラコートカチオンとして）とされた。

F344ラットを用いた別の長期試験において、高用量群の雌ラットで増殖性良性肺病変が誘発され、これについて、病理学者1名は腫瘍性であると判断し、別の2名は非腫瘍性であると判断した（雌ラットにおける肺腺腫総発生率は0/70～8/70の範囲であった）。大部分の事例で肺病変に関する十分詳細な病理組織学的記載がなかったため、このような矛盾が生じた理由は不明である。この試験を実施した試験施設における既存対照雌F344ラットの肺腺腫発生率は1.1%であると報告され、文献で報告されている発生率は雌で1.4%、雄で1.9%または0%であった。これらの試験結果から、パラコートには、雌F344ラットの肺に良性増殖性変化を誘発する弱い臓器特異的性別関連作用があることが示唆された。

当合同会議で以下の所見について検討した。

a) 大部分の in vitro 試験および見かけ上全ての in vivo 試験でパラコートに変異原性がないことが明らかになった。

b) 肺がラットの急性および慢性毒性両方の標的臓器である。

c) F344 系雌ラットのみで処置に関連した良性腫瘍性病変が誘発され、F344 系雄ラットでは誘発されなかった。

d) ラットで増殖性変化が認められたが、マウスでは認められなかった。

e) パラコートは肺細胞によるポリアミンの取り込みを選択的に阻害する。

ポリアミンは細胞分裂や細胞増殖において重要な役割を果たしている内因性基質である。これらの知見から、パラコートの肺細胞増殖誘発能はホルモン活性、細胞増殖、防御および修復機構のような動物種、性別および臓器依存性因子によって調節されていることが示唆される。いずれの投与群でも 24 ppm で肺変化は認められず、これらの試験において、対照群に比べていずれかの処置群で肺腺癌発生率が有意に上昇することはなかった。

偶発的中毒または自殺中毒に関する報告を含むヒトでの知見から、実験動物で観察されている急性および亜急性毒性が確認されている。パラコートの経口吸収後および一部の事例では高用量の経皮吸収後の死亡が認められている。主に影響を受ける臓器は肺と腎臓であり、これより軽度ではあるが、腸管、肝臓、膵臓、副腎、中枢神経系も影響を受ける。ヒトにおけるパラコートの最小致死量は約 35 mg/kg 体重であると推定される。パラコートの長期職業曝露を受けた被験者で皮膚、爪および眼病変が認められている。高噴霧濃度を用いる労働者の尿中に有意な濃度（最大 10 mg/l）のパラコートが検出されたが、保護された労働者では検出されなかった。皮膚接触による病変を予防するのに、保護対策を講じることが有効であることが証明されている。

毒性学的評価

毒性学的影響を誘発しない濃度

マウス：　雄で飼料中濃度 13 ppm（パラコートカチオンとして）、17 ppm（パラコートジクロリドとして）、1.9 mg/kg 体重/日に相当；雌で飼料中濃度 38 ppm（パラコートカチオンとして）、52 ppm（パラコートジクロリドとし

て)、5.9 mg/kg 体重/日に相当

ラット：　a) 飼料中濃度 22 ppm（パラコートカチオンとして)、30 ppm（パラコートジクロリドとして)、雄で 1.1 mg/kg 体重/日に相当、雌で 1.2 mg/kg 体重/日に相当（白内障）

b) 飼料中濃度 25 ppm（パラコートカチオンとして)、35 ppm（パラコートジクロリドとして)、雄で 1.4 mg/kg 体重/日に相当、雌で 1.7 mg/kg 体重/日に相当（増殖性肺変化）

イヌ：　飼料中濃度 15 ppm（パラコートカチオンとして)、20 ppm（パラコートジクロリドとして)、雄で 0.62 mg/kg 体重/日に相当、雌で 0.66 mg/kg 体重/日に相当

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.004 mg/kg 体重、パラコートカチオンとして（0～0.006 mg/kg 体重、パラコートジクロリドとして)

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

1. ヒトでの継続観察
2. パラコートの増殖性肺変化誘発メカニズムに関する試験

424　パラチオン
JMPR
(P-JM-424-901) Parathion (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological Environmental)

コメント

パラチオンは、呼吸器及び消化器から速やかに吸収され、主として尿中に排泄される。この代謝について 2 つの仮説が提唱されたが、代謝スペクトルは、いずれも同様である。パラチオンは、パラオキソン及びジエチルホスホロジチオ酸に代謝される。パラオキソンは更に代謝され、ラットに経口投与後ではジエチルリン酸エステル、ジエチルホスホロジチオ酸、デエチルパラオキソン及びパラニトロフェノールが尿中に検出された。ウシでは、ルーメン微生物がアミノパラチオン及びアミノパラオキソンの生成の原因であると考えられる。

パラチオンは、経口投与（LD_{50}＝2mg/kg 体重）又は吸入投与（4 時間 LC_{50} = 0.03mg/l）すると非常に危険であり、経皮投与（LD_{50} =73mg /kg 体重）すると、中等度の危険性を示す。パラチオンは、実験動物を用いた試験では皮膚及び眼に対して軽度の刺激性物質及び非感作性物質であることが分かった。その他の有機リン系農薬とともにパラチオンを投与しても、その毒性は増強されなかった。WHO はパラチオンを「非常に危険性がある」と分類した。

ウサギを用いた 3 週間経皮投与試験では、2mg/kg 体重/日で血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性が抑制されたことから、NOAEL は 0.1mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた 3 週間吸入投与試験では、脳、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性が減少したことから NOAEL は 0.9mg/l であった。イヌを用いた試験では、パラチオンを 0、1.5、3 及び 6mg/kg 体重/日の用量で経口投与した。臨床的コリン作動性症状が試験低用量で観察されたため、NOAEL は得られなかった。コリンエステラーゼ活性は、本試験ではモニターされなかった。イヌに 0、0.3、1 及び 3mg/kg 体重/日の用量で 90 日間投与した試験では、NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。コリンエステラーゼ活性は、測定されなかった。

マウスに 0、100、200 及び 400ppm（15、30 及び 60mg/kg 体重/日に相当）の用量で投与した 29 日間試験では、毒性学的一般状態が、全投与量群で報告された。コリンエステラーゼ活性は測定されず、NOAEL は得られなかった。マウスに 0、15、50 及び 100ppm の用量混餌投与した 90 日間試験では、雄動物で体重が減少したため、NOAEL は 50ppm（7.5mg/kg 体重/日に相当）であった。コリンエステラーゼ活性は、モニターされなかった。ラットにパラチオンを 0、2.5、25 及び 75ppm の用量で、90 日間混餌投与すると、脳アセチルコリンエステラーゼが抑制されたため、NOAEL は 2.5ppm（0.2mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 2 年間試験では、0、0.5、5 及び 50ppm の用量で混餌投与すると、パラチオンは発がん性を示さなかった。脳、血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の減少、網膜萎縮、坐骨神経の変性の重症度の悪化が見られたため、全身毒性に対する NOAEL は、5ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）であった。ラットを用いた別の試験では、0、2、8 及び 32ppm の用量で 2 年間混餌投与すると、発がん性所見は見られなかった。脳アセチルコリンエステラーゼ活性の減少及び網膜萎縮が見られたため、全身毒性に対する NOAEL は、8ppm（0.4mg/kg 体重/日に相当）であった。坐骨神経に対する影響は、試験高用量で報告されなかった。

マウスにパラチオンを 0、60、100 及び 140ppm の用量で混餌投与した 18 ヵ月間試験では、コリン作動性症状が全投与量で見られたため、NOAEL は得られなかった。

2 件の発生毒性試験が、ラットを用いて実施された。最初の試験では、パラチオンを妊娠日 6～19 日目に 0、0.25、1 及びは 1.5mg/kg 体重の用量で強制経口投与した。死亡率が上昇したため、母動物毒性に対する NOAEL は 1mg/kg 体重/日であり、発生毒性に対する NOAEL は 1.5mg/kg 体重/日であった。第二の試験では、パラチオンを妊娠 6～18 日目に 0、0.1、0.3 及び 1mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。死亡率の上昇及び一般状態の変化が見られたため、発生毒性に対する NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日であり、母動物毒性に対する NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

2 件の発生毒性試験が、ウサギを用いて実施された。最初の試験では、パラチオンを妊娠日 7～19 日目に 1、4 及び 16mg/kg 体重/日で強制経口投与した。体重増加量が減少したしたた

め、発生毒性に対する NOAEL は 16mg/kg 体重/日であり、母動物毒性に対する NOAEL は 4mg/kg 体重/日であった。第二の試験では、パラチオンを妊娠 6～15 日目に 0、0.03、0.1 及び 0.3mg/kg 体重/日で強制経口投与した。母動物及び発生毒性に対する NOAEL は、0.3mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験では、0、0.5、5 及び 25ppm の用量で混餌投与した。高用量の母動物では、振戦が見られ、交配前、妊娠期間中及び授乳期間中に体重減少が見られた。F_0 及び F_1 雌動物に振戦が認められたことから、生殖毒性に対する NOAEL は 25ppm（1.2mg/kg 体重/日に相当）であり、母動物毒性に対する NOAEL は 5ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）であった。第二の試験では、パラチオンを 0、1、10 及び 20ppm の用量で混餌投与した。体重減少が見られたため、生殖毒性に対する NOAEL は 20ppm（1mg/kg 体重/日に相当）、周産期の毒性に対する NOAEL は 10ppm（1mg/kg 体重/日に相当）であり、脳アセチルコリンエステラーゼ活性が減少したことから、母動物毒性に対する NOAEL は 1ppm（0.05mg/kg 体重/日に相当）であった。

パラチオンの眼毒性を評価するために特別な試験が実施された。パラチオンをイヌに 0、0.002、0.008 及び 0.8mg/kg 体重/日の用量で 6 ヵ月間投与すると、眼の機能障害は観察されなかった。脳及び網膜アセチルコリンエステラーゼ活性が抑制されたため、NOAEL は 0.008mg/kg 体重/日であった。雌ラットを用いた 3 ヵ月毒性試験では、パラチオンを 0、0.04、0.4 及び 4mg/kg 体重/日の用量で投与した。脳アセチルコリンエステラーゼ作用が抑制されたことから NOAEL は 0.4mg/kg 体重/日であった。眼毒性に関する重要な影響は、いずれの投与量にも報告されなかった。

雌ニワトリでは、パラチオンは有機リン化合物誘発性遅延神経毒性を示さなかったが、50ppm（2.5mg/kg 体重/日に相当）の混餌投与用量でラットの末梢神経において脱髄を生じた。NOAEL は 0.25mg/kg 体重/日であった。

ヒトで以前に実施された試験では、赤血球アセチルコリンエステラーゼに対する影響がなかったため、NOAEL は 7.5mg/日と設定した。

パラチオンは、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験は十分な範囲で試験された。本会議は、パラチオンには遺伝毒性はないと結論した。

ラットの 2 年間試験において高用量で網膜萎縮及び脳アセチルコリンエステラーゼの阻害が見られたため NOAEL を 0.4mg/kg 体重/日と設定したことから、ADI を 0～0.004 mg/kg 体重とした。安全係数 100 を用いた。ヒトにおける赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害に対する NOAEL（0.1mg/kg 体重/日）を用いたため、動物における赤血球又は脳アセチルコリンエステラーゼの阻害のみ基づく NOAEL は低値であると考えられた。

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：50ppm（7.5mg/kg 体重/日に相当）（90 日間毒性試験）

ラット：1ppm（0.05mg/kg 体重/日に相当）（生殖毒性試験）

2.5ppm（0.18mg /kg 体重/日に相当）（90 日間毒性試験）

8ppm（0.4mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

イヌ：0.008mg/kg 体重/日（6 ヵ月間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.004 mg/kg 体重

急性参照投与量の推定値

0.01mg/kg 体重の急性参照投与量は、ヒトで約 0.1mg/kg 体重/日に相当する 7.5mg/日（経口高用量）の通常の 10 倍の安全係数を NOAEL に適用することで得られた。これは、赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害がないことに基づいた。

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトでの更なる観察

425　パラチオンメチル
JMPR
(P-JM-425-902) Parathion-methyl (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological Environmental)

コメント

パラチオンメチルは、皮膚を介して呼吸器及び消化器から吸収される。その経口毒性と静脈毒性との間に観察された差は、肝臓では初回通過効果を伴うと考えられる。パラチオンメチルは、速やかに排泄される。すなわち、48 時間後には標識用量のごく僅かな濃度しか血液、組織及び器官中には存在しなかった。ラットに経口投与すると数分以内にパラチオンメチルはパラオキソンメチルへ変換される。パラニトロフェノールに O-脱メチル化または加水分解によって解毒される。ヒトでは、主要尿代謝物は、パラニトロフェノール及びジメチルリン酸塩であった。

経口投与（LD_{50} =4mg/kg 体重）又は吸入投与（LC_{50} = 0.13mg/l）すると。パラチオンメチルは、低用量で急性毒性を示す。パラチオンメチルは僅かに皮膚及び眼に対して刺激性を示すが、感作性物質ではない。WHO はパラチオンメチルを「非常に危険性がある」と分類した。

マウスに 0、10、30 及び 60ppm の用量で混餌投与した 90 日間試験では、精巣の絶対的及び相対的重量が有意に減少したため、NOAEL は 10ppm（1.5mg/kg 体重/日に相当）であった。コリンエステラーゼ活性は、本試験で測定されなかった。ラットを用いた 90 日間試験では、25ppm（1.2mg/kg 体重/日に相当）で血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性が有意に減少したため、NOAEL は 2.5ppm（0.12mg/kg 体重/日に相当）であった。

2 件の 13 週試験はイヌを用いて実施された。1 試験では、パラチオンメチルを 0、0.3、1 及び 3mg/kg 体重/日の用量で、もう一方の試験では、0、0.03、0.3 及び 3mg/kg 体重/日で混餌投与した。両試験とも、赤血球、血漿及び脳コリンエステラーゼ活性が減少したので、LOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。NOAEL は、それぞれ 1 及び 0.3mg/kg 体重/日であった。イヌ

を用いた1年間試験でも、NOAELは0.3mg/kg体重/日（試験高用量）であった。

パラチオンメチルの眼及び神経毒性を測定するラットを用いた1年間試験では、0、0.5、2.5、12及び50ppmの用量で混餌投与した。眼毒性は観察されなかった。坐骨神経の変性変化及び脱髄と一致したその拡張は、2つの高用量で観察された。LOAELは12ppm（0.5mg /kg体重/日に相当）であった。NOAELは、2.5ppm（0.1mg /kg体重/日に相当）であった。

マウスを用いた2年間試験では、パラチオンメチルは50ppm（9.2mg /kg体重/日に相当）以下の混餌用量では発がん性を示さなかった。赤血球、血漿及び脳コリンエステラーゼ活性が有意に減少したため、NOAELは1.6mg（7ppm /kg体重/日に相当）であった。ラットに0、2、10及び50ppmの用量で混餌投与した毒性試験及び発がん性試験では、パラチオンメチルには発がん性所見は見られなかった。脳アセチルコリンエステラーゼ活性が減少したため、NOAELは2ppm（0.1mg/kg体重/日に相当）であり、LOAELは10ppm（0.5mg/kg体重/日に相当）であった。ラットを用いた別の2年間試験では、パラチオンメチルは発がん性を誘発しなかった。50ppm（2.5mg/kg体重/日に相当）雌雄動物で振戦、肛門性器の汚れ、体重減少、網膜変性、坐骨神経の変性、並びに血小板、ヘモグロビン及び赤血球の減、及び脳コリンエステラーゼ活性の減少が見られたので、NOAELは5ppm（0.25mg/kg体重/日に相当）であった。

2件の発生毒性試験が、ラットを用いて実施した。1つの試験では、ラットにパラチオンメチルを0、0.3、1及び3mg/kg体重/日の用量で強制経口した。母動物で死亡数の増加、失調様歩行及び呼吸困難及び胎児で骨化遅延が見られたので、母動物及び発生毒性に対するNOAELは1mg/kg体重/日であった。別の試験では、1mg/kg体重/日で投与期間中及び妊娠期間中に母動物の体重増加量の有意な減少及び発育が阻害された胎児数の発生頻度の増加が見られたので、母動物及び発生毒性に対するNOAELは0.3mg/kg体重/日であった。ウサギを用いた発生毒性試験では、強制経口した母動物の赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性の減少が3mg/kg体重/日で報告された。パラチオンメチルの投与に関連する発生に対する影響は報告されなかった。母動物毒性に対するNOAELは1mg/kg体重であり、発生毒性に対するNOAELは3mg/kg体重であった。

ラットを用いた多世代試験では、0、2、10 及び 50ppm の用量で、混餌投与した。新生児の生存率に対する軽度の影響は 10ppm（0.5mg/kg 体重/日に相当）を投与した動物に報告された。NOAEL は 2ppm （0.1mg/kg 体重/日に相当）であった。0、0.5、5 及び 25ppm の用量で混餌投与した別の試験では、25ppm で授乳期間中に母動物体重の減少が観察された。NOAEL は 5ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）であった。生殖毒性の 2 試験における全般的 NOAEL は 5ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）であった。

パラチオンメチルは細菌を用いた復帰突然変異試験では陽性であったが、哺乳類細胞を用いた試験系では遺伝毒性の所見は見られなかった。

赤血球及び血漿コリンエステラーゼ活性が抑制されたことから、ヒトで実施したいくつかの試験を合わせた結果から NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。

ラットの 2 年間試験において網膜萎縮、体重の減少、貧血及び脳アセチルコリンエステラーゼの低下が見られたため、NOAEL を 5ppm（0.25mg 体重/日に相当）と設定したことに基づき、ADI を 0～0.003 mg/kg 体重とした。安全係数 100 を用いた。動物において見られる毒性学的エンドポイントはアセチルコリンエステラーゼ阻害以外であったので、安全係数 10 はヒトでは NOAEL に適用できなかった。

毒性学的評価

<u>毒性を生じない用量</u>

マウス：7ppm（1.6mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

ラット：5ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）
5ppm（0.25mg kg 体重/日に相当）（生殖毒性試験）
0.3 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物、胚・胎児毒性及び催奇形性）

ウサギ：1mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）
3mg /kg 体重/日（発生毒性試験において胚・胎児毒性及び催奇形がない）

イヌ：0.3mg/kg 体重/日（1 年間試験毒性及び発がん性試験）

ヒト：0.3mg/kg 体重/日

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.003 mg/kg 体重

急性参照投与量の推定値

0.03mg/kg 体重の急性参照投与量は、ヒトで約 0.3mg/kg 体重/日に相当する 19mg/日（経口高用量）の通常の 10 倍の安全係数を NOAEL に適用することで得られた。これは、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害がないことに基づいた。

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトでの観察、中毒事象に関する特別な報告及び／又は潜在的な長期神経学的及び行動の影響の評価

434　ビオレスメトリン
JMPR
(P-JM-434-820) **Bioresmethrin (Pesticide residues in food 1991 evaluations Part II Toxicology)**

コメント

ビオレスメトリンは、経口投与後速やかに吸収され分布し、分子の種々の部位で酸化及び加水分解によって急速に代謝された。ビオレスメトリンはゆるやかに完全な消失が生じた。腸肝循環系が消失に関連した。ビオレスメトリンへの(+)－シス異性体への異性化する所見はない。

一般に、ビオレスメトリンは経口投与後低い急性毒性を有する。哺乳類において、シス異性体は、対応するトランス異性体より一般的に毒性が強い。ビオレスメトリンの数種の代謝物は親化合物より毒性が強い。

ラットにビオレスメトリンを 1000ppm の用量で混餌投与した短期試験では、ラットの肝臓重量の軽度の増加及び胸腺体重の減少が見られた。ラットに 0、400、1200 及び 8000ppm の用量で混餌投与した 90 日間混餌投与試験では、ビオレスメトリンは 1200ppm 以上の用量で肝臓障害の指標である血中酵素（血清アルカリホスファターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）の変動を伴う肝臓重量の増加及び脂肪肝を生じた。イヌを用いた 90 日間強制経口投与試験では、ビオレスメトリンは 250mg/kg 体重/日以上の用量で赤血球数、ヘモグロビン量及びと血小板数を減少した。

マウスにレスメスリンを 250、500 及び 1000ppm（最低 30%のビオレスメトリンを含む）の用量で 85 週間混餌投与した発がん性試験では、発がん性を示さなかった。しかし、レスメスリンは 1000ppm で雌雄マウスともに生存率が低下し、500 及び 1000ppm 雄では副腎重量は有意に増加した。レスメスリンに対する NOAEL は 250ppm（レスメスリンでは 38mg/kg 体重/日に相当、ビオレスメトリンでは 11mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットに 0、50、250 及び 1250ppm の用量を混餌投与した長期発がん性試験では、ビオレス

メトリンは腫瘍の発生頻度の増加を生じなかった。しかし、250 及び 1250ppm 雄でアルカリホスファターゼの上昇、1250ppm 雄でコレステロールの減少を示した。ビオレスメトリンは、250ppm 雄及び 1250ppm 雌雄における肝細胞の蒼白化及び肥大を含む非腫瘍性肝臓変化の発生頻度が増加した。これらの所見に基づいて、慢性毒性に対する NOAEL は 50ppm（3.0mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットに 0、80、250、750 及び 2250ppm の用量で混餌投与した 2 世代生殖試験では、ビオレスメトリンは、750 及び 2250ppm では生殖毒性を示したが、250ppm 以下の用量では生殖行動に影響を及ぼさなかった。250ppm で観察された親動物の体重の減少及び肝毒性から、本試験に対する NOAEL は 80ppm （4mg/kg/日に相当）であった。

ラット及びウサギを用いたビオレスメトリンの発生毒性試験では、それぞれ 200 及び 240mg/kg 体重/日までの用量では毒性を示さなかった。

ビオレスメトリンを用いたすべての利用可能な in vitro 及び in vivo 短期試験を検討した結果、本会議は遺伝毒性はないと結論した。

安全係数 100 を用いるラット長期/発がん性試験に基づいて ADI を設定した。

毒性学的評価

<u>毒性影響を引き起こさない用量</u>

ラット：飼料中 50ppm（3.0mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：80mg/kg 体重/日

<u>ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値</u>

0～0.03 mg/kg 体重

<u>化合物の継続的な評価において、有用な情報を提供する試験</u>

ヒトでの観察

439　ビテルタノール
JMPR
(P-JM-439-946) 946_ Bitertanol (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological) (1998)

コメント

ビテルタノールを経口投与すると、大部分（約 84%）が速やかに吸収され、体内に分布する。排泄も速やかであり（ラットでは 72 時間以内にほぼ完全に排泄される）、親物質が親油性の性質を有するため、胆汁排泄を介して主として糞中に排泄される（約 90%）。雌雄両方のラットにおいて、肝臓と腎臓が主な蓄積組織である。ある程度の統計的に有意な性差が認められているが、生理学的重要性はあまりない。本物質の皮膚透過性は比較的低い。代謝プロファイルは検討した種々の用量で類似していた。主代謝経路はフェニル環パラ位の水酸化および三級ブチル部分の酸化であり、これによって、ビテルタノールアルコールおよび対応するカルボン酸が生成する。これら 2 つの経路が複合して生じる代謝物も検出されている。代謝物は遊離型と抱合型の両方が存在する。尿または胆汁中に親化合物は検出されなかった。植物中での代謝プロファイルに関して毒性学的問題は認められていない。

ビテルタノールをラット、マウスおよびイヌに経口投与、経皮投与または吸入投与した後の急性毒性は非常に軽微であった。ラットおよびマウスに腹腔内投与したときの毒性は軽度～中等度であった。一部の試験のみであるが、雄に比べて雌の感受性がやや高いと考えられた。これはおそらく経口投与後に見られるように、動物の雄と雌で吸収特性がやや異なることによるものであると考えられる。毒性徴候（呼吸障害、鎮静、痙攣、振戦）や薬理学的スクリーニング所見から考えて、ビテルタノールに中枢神経系作用があると推測される。しかしながら、アンフェタミン作用の増強、レセルピン眼瞼下垂に対する拮抗作用、またはヘキソバルビタール麻酔に対する影響のような特異的薬理作用は認められなかった。

ビテルタノールの皮膚刺激性は全くないか、極軽度であった。ビテルタノールは軽度～中等度の眼粘膜反応を誘発するが、角膜や虹彩に影響を及ぼすことはない。いずれの試験に

おいても、感作性を示す証拠は認められていない。

WHO は、通常の使用でビテルタノールが急性ハザードを示す可能性は低いと分類している（WHO、1996）。

中期および長期毒性試験において、イヌおよびラットのそれぞれ 1.2 および 28 mg/kg 体重/日以上で肝臓が主要毒性標的器官であると考えられた。肝重量が最も高感度の指標であることが明らかになった。ラットおよびイヌにおいて、対応する肝機能阻害パターンが認められた。血清中のトランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼおよびグルタミン酸デヒドロゲナーゼ活性が上昇した。さらに、ラットを用いた数試験の用量 61 mg/kg 体重/日以上でコレステロール濃度上昇も認められた。両動物種において、ビテルタノールの混合機能オキシダーゼ誘導作用が確認された。従って、本質的に用量 100 mg/kg 体重/日以上における肝細胞小胞体の肥大が肝重量に対する影響に起因している可能性が高い。比較的高用量のみで、肝細胞腫脹、胆管増殖、小葉周囲脂肪変性、好酸球性病巣および線維性構造などから構成される肝臓の形態学的変化が認められた。誘発された作用は胆管が関与する中毒性肝臓障害に対応していた。

ラットにおいて、用量 28 mg/kg 体重/日以上で肝毒性の証拠が認められた。これは末梢赤血球集団に対する影響と分類することができ、赤血球数、ヘモグロビン濃度、赤血球沈層容積の低下および網状赤血球数の代償性上昇がこの解釈を証明する証拠となる。造血器官の障害を示す証拠は認められなかった。

少数の試験において、用量 61 mg/kg 体重/日以上のラットで白血球数の軽度増加も認められた。白血球数が増加した試験および用量で炎症性過程も認められたことから、白血球数の増加はおそらく炎症性過程に起因するものであると考えられる。ラットにおいて、食道上皮や腺胃の角質増殖および/または腺胃のびらん、さらには胃壁の角化も認められた。影響を受けた動物で認められた病理組織像は、上皮細胞の膨張、乳頭体の軽度内向き増殖、上皮や上皮下層の細胞性浸潤などであった。これらの変化はおそらく活性成分による粘膜刺激によるものであると考えられた。

イヌ、ヒツジおよびラットで皮膚に対する影響が認められた。用量 5 mg/kg 体重/日以上のイヌで認められた作用は、発赤、局所炎症、鱗屑状剥離、脱毛、口腔や眼の粘膜の発赤亢進や軽度炎症性反応などであった。組織学的検査から、上皮層の肥厚、角化亢進および軽度びらんが明らかになった。見かけ上、皮膚作用に伴ってそう痒が発現すると考えられた。イヌで認められた角膜炎は結膜炎による二次的なものであると考えられた。ラットおよびヒツジに用量 300 mg/kg 体重/日以上のビテルタノールをカプセル投与または強制経口投与したときに、脱毛も認められ、これは全身作用であると考えられた。

イヌおよびラットのそれぞれ 1.2 および 81 mg/kg 体重/日以上で、特に副腎網状帯および束状帯において、副腎皮質細胞の腫脹および脂肪変性からなる病理学的変化が認められた。これらの変化はトリアゾール誘導体によるステロール生合成の阻害によるものであると考えられた。本物質の生物学的抗真菌作用をも代表するこの作用によって皮質ホルモン代謝に影響が生じ、副腎皮質細胞に対応する影響が生じる可能性が高いと考えられた。

イヌ混餌投与試験において、用量 4.9 mg/kg 体重/日以上で認められた水晶体混濁は処置に関連するものであると考えられた。他の試験または動物種では、ビテルタノール投与に起因する水晶体変化は認められなかった。現在のところ、トリアゾール系抗真菌薬の長期投与によって生じる白内障の正確な発現メカニズムは不明である。水晶体は自身で新規コレステロール合成を行っており、このコレステロールは血液中に循環するリポ蛋白質から単離される。コレステロール合成を阻害する他の物質も白内障を誘発する。

ラットおよびマウスを用いた長期混餌投与毒性および発がん性試験において、ビテルタノールの発がん性作用を示す証拠は認められなかった。検討した最高用量はマウスで 130 mg/kg 体重/日、ラットで 26 mg/kg 体重/日であった。

下等生物または哺乳動物の細胞または組織を用いた一連の in vitro および in vivo 試験において、ビテルタノールは遺伝毒性作用を示さなかった。

ラット三世代生殖毒性試験において、親動物の毒性用量である 5 または 25 mg/kg 体重/日に相当する 100 または 500 ppm で、児動物に対する有害な影響（4 週間の授乳期間中の生

存率の低下、出生時体重の減少および発育遅延）が認められた。NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験において、ビテルタノールを投与すると、動物種、投与経路および用量に応じて、いくつかの胚毒性および催奇形性作用が誘発された。ラットに用量 10 mg/kg 体重/日を経口投与したときの忍容性は良好であり、有害な影響が認められることはなかった。用量 25 mg/kg 体重/日以上で発育遅延および変異が誘発された（例えば、第 14 肋骨発生率の上昇）。明白な母動物毒性が誘発される 100 mg/kg 体重/日以上の経口投与で奇形が認められた。妊娠ラットに空気中濃度 27 mg/m^3 以上のビテルタノールを吸入曝露すると、発育遅延作用が誘発されたが、奇形は認められなかった。ウサギの場合、50 mg/kg 体重/日以上で母動物毒性が認められ、100 mg/kg 体重/日以上で胎児毒性作用が認められた。ヒマラヤウサギの場合、用量 100 mg/kg 体重/日で催奇形性作用が認められたが、2 番目の系統（チンチラウサギ）では、250 mg/kg 体重/日でも奇形が誘発されることはなかった。

イヌ 2 年間試験および 1 年間試験から得られた複合的 NOAEL に基づいて 1988 年の会議で設定された 0～0.01 mg/kg 体重という ADI が維持された。この ADI はラット三世代生殖毒性試験で得られた 20 ppm（1 mg/kg 体重/日に相当）という NOAEL によって裏付けられている。

通常の使用でビテルタノールが急性ハザードを示す可能性は低いと WHO が分類していること、また、ADI を設定するのに用いた長期および短期試験で得られた意味のある最低 NOAEL の 100 倍を単回投与しても特異的な有害作用（催奇形性、神経毒性）が認められなかったことから、急性 RfD は設定しなかった。従って、当会議は、残留物を急性摂取しても消費者にリスクが生じる可能性は低いと結論した。

毒性学的評価

毒性作用を誘発しない濃度

マウス：　100 ppm、25 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における毒性）

ラット：　100 ppm、4.9 mg/kg 体重/日に相当（2 年間毒性および発がん性試験における毒性）

20 ppm、1 mg/kg 体重/日に相当（三世代試験における生殖毒性および親動物毒性）

10 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性および発生毒性）

イヌ：　1 mg/kg 体重/日（1 年間および 2 年間毒性試験における総合的 NOAEL）

ウサギ：　50 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性および発生毒性）

ヒトの一日許容摂取量（ADI）の推定

0～0.01 mg/kg 体重

急性参照用量の推定

設定せず（不必要）

本化合物の継続評価に有用な情報が提供されると考えられる試験

ヒトでの継続観察

444　ビフェントリン
JMPR
(P-JM-444-838) **838_ Bifenthrin (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)**

コメント

ラットに対するビフェントリンの経口投与後、本化合物は吸収されて、主に糞便中に排泄された（48 時間以内で 70～80%）。尿中への排泄は投与量の 5～10%であった。胆汁中への排泄は 20～30%の範囲であった。生体内変化の主な段階は、加水分解と水酸化であった。

ビフェントリンには中等度の急性毒性があり、WHO は中等度の危険性があると分類している（WHO、1992）。

ラットを用いてビフェントリン 0、12、50、100、200 ppm を食餌投与した 90 日間試験では、投与に関連する作用は 200 ppm での振戦のみであった。NOAEL は 100 ppm であり、5 mg/kg 体重/日に相当した。

イヌを用いてビフェントリンカプセル 0、2.5、5.0、10、20 mg/kg 体重/日を投与した 13 週間の経口毒性試験では、振戦が 5.0 mg/kg 体重/日以上の用量で発現したことから、NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いてビフェントリンカプセル 0、0.75、1.5、3.0、5.0 mg/kg 体重/日を投与した 1 年間の経口毒性試験では、同じく振戦の臨床徴候が発現したことから、NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いて 0、50、200、500、600 ppm を 20 ヶ月以上投与した生涯の食餌試験では、NOAEL（振戦の発現がオスで 200 ppm、メスで 500 ppm）は、オスでは 50 ppm で 7.6 mg/kg 体重/日に相当し、メスでは 200 ppm で 37 mg/kg 体重/日に相当した。103 mg/kg 体重/日に相当する 600 ppm の投与では、オス膀胱内の粘膜下腫瘍（血管腫）の発生率が上昇した。この所見の統計学的有意差はわずかであったが、ビフェントリンに腫瘍原性がある可能性は除外されない。

ラットを用いて 0、12、50、100、200 ppm を食餌投与した 2 年間試験では、NOAEL は、オスでは 100 ppm で 4 mg/kg 体重/日に相当し、メスでは 7.5 mg/kg 体重/日であった。高用量では振戦および体重増加の抑制がみられた。ラットでは、ビフェントリンの発がん性はみられなかった。

ラットを用いて 0、30、60、100 ppm を食餌投与した複数世代試験では、100 ppm で脳重量が変化したことから、NOAEL は 60 ppm で 3 mg/kg 体重/日に相当した。投与による生殖への障害はなかった。

ラットを用いて 0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日を強制経口投与した催奇形性試験では、2 mg/kg 体重で母動物に振戦が発現したことから、NOAEL は 1 mg/kg 体重であった。催奇形性を示す証拠はみられなかった。

ウサギを用いて 0、2.7、4、8 mg/kg 体重/日を強制経口投与した催奇形性試験では、NOAEL は 2.7 mg/kg 体重/日であった。4 および 8 mg/kg 体重/日では振戦と痙攣が生じた。催奇形性、胎児毒性、胎芽毒性作用はみられなかった。

利用可能な遺伝毒性データの検討から、ビフェントリンに遺伝毒性の危険性がある可能性は低いと本会議は結論した。

ラットおよびマウスを用いた長期試験や、遺伝毒性の評価を目的とした一連の試験の結果では、ヒトに対して発がん性の危険性があるとは考えにくいことが示された。

イヌを用いた 1 年間試験の NOAEL1.5 mg/kg 体重/日に 100 倍の安全係数を用いて、ADI が設定された。ラットを用いた奇形性試験の同レベルの NOAEL でもこの結果は支持されたが、後者の試験では食餌投与ではなく強制経口投与で行われた。

毒性評価

毒性作用を起こさないレベル

マウス：　50 ppm、7.6 mg/kg 体重/日に相当（20 ヶ月食餌試験）

ラット：　100 ppm、4 mg/kg 体重/日に相当（2 年間食餌試験）

1 mg/kg 体重/日（催奇形性試験）

60 ppm、3 mg/kg 体重/日に相当（複数世代生殖試験）

ウサギ：　2.7 mg/kg 体重/日（催奇形性試験）

イヌ：　1.5 mg/kg 体重/日（1 年間試験）

ヒトの推定 1 日摂取許容量

0～0.02 mg/kg 体重

本化合物の評価を継続するうえで価値がある情報を提供すると思われる試験

ヒトでの観察

446　ピペロニルブトキシド
JMPR
(P-JM-446-903) **Piperonyl butoxide (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological Environmental)**

コメント

ピペロニルブトキシドは、メチレンジオキシフェニル部分のメチレン基が酸化され二酸化炭素に代謝される。分子残基は、更に分解され、主として尿中に排泄される。ピペロニルブトキシドは、ミクロゾームのチトクローム P450 系に対して代替の基質（従って、競合的阻害剤）であるため、数種の薬物と農薬の代謝を阻害する。この阻害の作用機序は、いくつかの試験で解明された。

雄ラットに[メチレン-アルファ ^{14}C]-ピペロニルブトキシドを約 500mg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、その放射能は 3～12 時間後の血液中でピークに達し、24 時間.以内に約 50%に低下した。放射能は胃腸管及びその内容物において最高濃度で検出され、腸肝循環することが示唆された。放射能濃度は、肺、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺及び精嚢でも高濃度であった。ピペロニルブトキシドを 14 回の反復投与後でも排泄パターンは変化しなかった。

ピペロニルブトキシドはごくわずかに急性毒性を有し、WHO は通常の使用では「ほとんど急性の危険性を示すことはない」と分類した。

短期及び長期試験では、ピペロニルブトキシドの毒性の標的臓器は肝臓であることが示唆された。雄動物は、雌動物より僅かに感受性が高かった。げっ歯動物を用いた多くの短期試験では、肝臓毒性として対応する肝細胞の肥大、巣状壊死及び、同時に、いくつかの臨床化学パラメータの変動を伴う肝臓の腫大が特徴付けられた。肝臓毒性に対する NOAEL は約 100mg/kg 体重/日であった。

ラットにピペロニルブトキシドを 0、15、74、155 及び 512mg/m^3 の用量で 6 時間 13 週間（週 5 日間）吸入投与すると、高用量の肝臓に影響が見られた。喉頭の扁平上皮化生を伴う上気

道の刺激性は、全ての投与量で見られた。

イヌにピペロニルブトキシドを 0、100、600 及び 2000ppm の用量で混餌投与した 1 年間試験では、2000ppm において体重増加量の減少、肝細胞の肥大を伴う肝臓重量の増加及びいくつかの臨床化学パラメータの変動が見られた。本試験での NOAEL は、600ppm（16mg/kg 体重/日に相当）であった。

マウス及びラットを用いたいくつかの発がん性試験が実施されたが、不適当であると考えられる試験もあった。112 週間試験では、マウスにピペロニルブトキシドを 5000 及び 10 000ppm の用量で 1～30 週に混餌投与し、500 及び 2000ppm を 31～112 週に投与した。腫瘍の発生頻度の増加は観察されなかった。マウスに 0、30、100 及び 300mg/kg 体重の用量で 78 週間毎日混餌投与した。好酸球性細胞を伴う好酸球性病巣及び腺腫が、中用量の雌雄及び高用量の雄の肝臓に高頻度で認められた。肝臓に影響が見られたことから、本試験における NOAEL は 30mg/kg 体重/日であった。

肝臓の 12 ヵ月間発がん性試験では、雄マウスに、ピペロニルブトキシドを 0、6000 及び 12 00 ppm の用量で混餌投与した。体重は、用量に相関して減少し、高用量で死亡率が高くなった。肝細胞腺腫及び癌が投与群で観察された。ピペロニルブトキシドは、肝臓に毒性を示し、一般毒性的変化を生じた用量では発がん性を示した。

ラットに 0、30、100 及び 500mg/kg 体重/日に調整した用量で混餌投与した 2 年間試験では、100 及び 500mg/kg 体重/日において、対応する肝細胞の過形成及び肥大、形態学的変化並びに内分泌及びホルモンに感受性のある器官の病変を伴う肝臓重量の増加が見られた。これらの影響は、ピペロニルブトキシドが肝臓チトクローム P450 酵素の誘導能の二次的反応であると考えられた。本試験では、ピペロニルブトキシドは発がん性を示さなかった。
1992 年に JMPR が既に評価した本試験の精巣に関するデータを再検討後に、その他の長期試験の結果を考慮し、本会議は、肝臓に影響が見られたことから NOAEL は 30mg/kg 体重/日であると結論した。

2 件の発がん性試験では、ラットにピペロニルブトキシドを 0、5000 及び 10 000 ppm の用

量で混餌投与した。腫瘍形成の発生頻度の有意な増加は、投与したラットでは検出されなかった。体重及び死亡率に対する影響は、高用量で観察された。1 件の試験では、回腸盲腸の病変は、両群で観察された。別の発がん性試験では、ラットに 0、6000、12 000 及び 24 000 ppm の用量で混餌投与した。中用量雌で、死亡率が増加した。低用量雌及び高用量雌雄で、肝臓の絶対重量が増加した。投与群の動物において肝臓の結節性病変が見られ、その発生頻度及び程度は用量に相関した。中用量及び高用量の動物において、肝細胞腺腫及び癌が観察された。投与群の動物において胃及び盲腸の出血、腎臓病変、貧血並びに血小板数の変動が見られた。ピペロニルブトキシドは、一般毒性的変化を生じた用量では発がん性を示した。

ラットを用いた 104 週間試験では、ピペロニルブトキシドを 400ppm のピレトリンと併用して 2000ppm の用量で混餌投与した。投与群雌の体重の軽度の減少が観察された唯一の毒性であった。

マウスを用いた 2 世代生殖毒性試験（1 世代当たり 1 匹の同腹仔を使用）では、ピペロニルブトキシド 0、1000、2000、4000 及び 8000ppm の用量で混餌投与した。全投与量で新生児の体重が減少したため、NOAEL はなかった。高用量では、新生児の生存能が低下した。2 匹の同腹仔を用いた 2 世代生殖毒性試験では、ラットに 0、300、1000 及び 5000ppm の用量で混餌投与した。5000ppm で体重が減少したため、親動物の毒性及び新生児発生に対する NOAEL は 1000ppm（68mg/kg 体重/日に相当）であった。マウスに妊娠 9 日目にピペロニルブトキシドを 0、1070、1390 及び 1800mg/kg 体重の用量で単回経口投与すると、胚・胎児毒性が見られた。

ラット及びウサギでは、ピペロニルブトキシドには胚毒性及び催奇形はなかった。母動物毒性は、500mg/kg 体重/日以上を投与したラットで見られた。ウサギに 0、50、100 及び 200mg/kg 体重/日を強制経口した発生毒性試験では NOAEL は 200mg/kg 体重/日であった。全投与群で、全肋骨及び 27 個以上の前仙椎骨等の共通した発生変異の発生頻度が増加した。明らかに用量相関性が見られなかったので、投与によるこの所見の関連性は不明であると考えられた。母動物毒性に対する NOAEL は 50mg/kg 体重/日であった。

ピペロニルブトキシドは、ウサギでは軽度の皮膚及び眼に刺激性を示したが皮膚感作性はなかった。

ピペロニルブトキシドは、in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験の十分な範囲で試験された。本会議は、ピペロニルブトキシドには遺伝毒性はないと結論した。

ピペロニルブトキシド を 0.71mg/kg 体重の用量で単回投与すると、ヒトではアンチピリン代謝は変化しなかった。3%のピペロニルブトキシドを含む製剤を成人男性志願者の腹面の前腕に塗布した試験では、適用用量の約 8%がヒトの頭皮を通して吸収されていることが示され。これらのデータは、直接 ADI の設定に役に立たなかった。

イヌの 1 年間試験の 600ppm（16mg/kg 体重/日に相当）の NOAEL 及び安全係数 100 から、ADI を 0～0.2 mg/kg 体重に設定された。

毒性学的評価

<u>毒性を生じない用量</u>

マウス：30mg/kg 体重/日（78 週混餌投与毒性試験及び発がん性試験）

ラット：30mg/kg 体重/日（2 年間混餌投与発がん性試験）
200mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）
500mg/kg 体重/日（発生毒性試験における胚・胎児毒性）
1000ppm（68mg/kg 体重/日に相当）（生殖毒性試験）

ウサギ：50mg/kg 体重/日（発生毒性試験）
200mg/kg 体重/日（発生毒性試験における胚・胎児毒性及び催奇形性）

イヌ：600ppm（16mg/kg 体重/日に相当）（1 年間毒性試験）

<u>ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値</u>

0～0.2 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

1. ヒトでの更なる観察
2. ヒト曝露に関連する比率でピペロニルブトキシドとその他の有効成分の混合物を用いた短期試験

462　ピリプロキシフェン
JMPR
(P-JM-462-968) **Pesticide Residues in food 1999 - Toxicological evaluations, PYRIPROXYFEN (1999)**

コメント

ラットに対する[^{14}C]ピリプロキシフェンの経口投与では、本物質の吸収は緩徐（血漿中ピーク濃度まで 8 時間）かつ不完全（投与量の≦50%）であったが、48 時間後には主として糞便中（90%）に迅速に排泄され、尿中への排泄は 4～11%のみであった。吸収されたピリプロキシフェンは、主に胆汁中に排泄された（48 時間で投与量の 34～37%）。ピリプロキシフェンの代謝は、ラット、マウス、授乳中のヤギ、産卵期のニワトリで質的に同程度であった。多数の代謝物が検出されており、生体内変化の主経路は 4'位ヒドロキシル基である。他の経路は、ピリジン環の水酸化、エーテル開裂、抱合である。マウスでは、ラットよりも抱合の割合が高い。脂肪以外の組織のピリプロキシフェン濃度は、非常に低かった（全体では、72 時間後にはグラム当たり< 0.01μg に相当；脂肪ではグラム当たり< 0.1μg に相当）。血液および脂肪を含めて、組織内の放射能標識の半減時間は 8～36 時間であった。ピリプロキシフェンの皮膚吸収は検討されていない。

ピリプロキシフェンの急性経口毒性は低く、マウス、ラット、イヌの LD_{50} 値は> 5000 mg/kg 体重である。急性皮膚毒性も低く、マウスおよびラットの LD_{50} 値は> 2000 mg/kg 体重であり、マウスおよびラットの吸入曝露後の LD_{50} 値は> 1.3 mg/l である。WHO（1999）はピリプロキシフェンを「通常使用では急性毒性の危険性は低い」と分類している。ピリプロキシフェンのウサギ眼への刺激性は軽度であったが、ウサギ皮膚への刺激性はなかった。maximization 試験でも Hartley 系モルモットに対する皮膚感作性はなかった。

マウス、ラット、イヌを用いてピリプロキシフェンの作用を評価した短期および長期試験では肝臓が主要な毒性標的であり、120 mg/kg 体重/日で、さらにラットではこれ以上の用量で、肝臓重量の増加および血漿脂質濃度の変化、特にコレステロール濃度の変化がみられた。マウス、ラット、イヌに対する高用量の投与では、わずかに貧血を起こす可能性を

示す証拠がある。マウスを用いてピリプロキシフェンを食餌投与した 3 ヶ月間試験では、さらに死亡率の上昇、腎臓の組織病理学的変化、体重減少などの作用がみられた。NOAEL は、マウスでは 150 mg/kg 体重/日、ラットでは 23 mg/kg 体重/日（2 試験）、ピリプロキシフェンを 3 ヶ月間食餌投与したイヌでは 100 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた長期毒性試験では、全身性アミロイドーシスの発症が用量に依存して増加し、これに伴って死亡率も上昇した。NOAEL は 120 ppm であり、16 mg/kg 体重/日に相当した。ラットではさらに体重増加抑制のみがみられ、NOAEL は 600 ppm で 27 mg/kg 体重/日に相当した。イヌを用いた 1 年間の 2 試験では、ピリプロキシフェンをカプセル投与した。相対肝臓重量の増加および総血漿コレステロール濃度の上昇がオスでみられたことから、全体的な NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。少なくともイヌでは、ピリプロキシフェンが肝酵素誘発物質として作用することを示す証拠がいくつかある。ラットに対してピリプロキシフェンを 1000 mg/kg 体重/日まで 21 日間にわたって経皮的投与しても、毒性はみられなかった。ピリプロキシフェン 4 時間/日の 28 日間にわたる吸入では、ラットでは 10000 mg/m^3 でわずかな作用（初期の唾液分泌、散発的な体重増加の抑制、血清乳酸脱水素酵素の軽度上昇）のみがみられた。NOAEL は 480 mg/m^3 であった。

マウスを用いてピリプロキシフェン 420 mg/kg 体重/日までを食餌投与した試験、またはラットを用いて 140 mg/kg 体重/日まで食餌投与した試験では、発がん性はみられなかった。イヌを用いた 1000 mg/kg 体重/日までの 1 年間試験では、ピリプロキシフェンの発がん性を示す証拠はみられなかった。ピリプロキシフェンには、ヒトに対する発がん性の危険性はないと本会議は結論した。

in vitro および in vivo にて変異原性および細胞発生原性を評価した試験では、充分な範囲の試験からピリプロキシフェンによる遺伝毒性はみられなかった。ピリプロキシフェンには遺伝毒性はないと本会議は結論した。

ラットに対するピリプロキシフェンの生殖毒性は、オスおよび妊娠前と妊娠早期（segment 1）のメスに対する試験、胎児期および授乳期（segment 3）の試験を行った 2 世代生殖毒性試験で調査されている。母体毒性に関する NOAEL は、2 世代試験では 1000 ppm で 98 mg/kg 体重/日に相当し、segment 3 試験では 100 mg/kg 体重/日であった。生殖毒性は

segment 3 試験でのみ確認されており、500 mg/kg 体重/日での F_0 世代の死産数の増加、着床数および F_1 世代の平均生存胎児数の減少であった。生殖毒性に関する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であった。2 世代試験では生殖毒性はみられず、NOAEL は 340 mg/kg 体重/日に相当する最高用量の 5000 ppm、あるいは segment 1 試験の最高用量である 1000 mg/kg 体重/日であった。

ピリプロキシフェンの発生毒性は、ラットおよびウサギで調査されている。ラットでは最低用量である 100 mg/kg 体重/日で体重増加の抑制がみられたことから、母体毒性に関する NOAEL は特定されなかった。ピリプロキシフェンには発生毒性はほとんどなく、催奇形性はなかった。segment 3 試験では、行動検査、運動や感覚機能の検査、学習脳力の検査などの身体指標を含めて、F_1 子動物を用いて神経毒性の可能性に対する一連の発生試験を行った。≧300 mg/kg 体重/日では成長へのある程度の作用がみられたが、最高用量である 500 mg/kg 体重/日では発生神経毒性はみられなかった。臓器異常（腎盂拡張）が≧300 mg/kg 体重/日で確認された。高用量で身体発達の遅延および臓器異常がみられたことから、発生毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いたより一般的な発生毒性試験では、最高用量である 1000 mg/kg 体重/日を含めて、1000 mg/kg 体重/日まで成長遅延または発生神経毒性を示す証拠はみられなかった。300 mg/kg 体重/日では、胎児の骨格異形成（第 7 頚椎の横穿孔の開口）の頻度が上昇した。臓器異常の頻度は、出生後数週間の F_1 子動物で有意に上昇していた。1000 mg/kg 体重/日で F_1 子動物の内臓異常とともに骨格異形成の頻度が増加したことから、発生毒性に関する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた発生毒性試験では、≧300 mg/kg 体重/日で母体毒性の徴候（流産および早産）が明らかであった（NOAEL は 100 mg/kg 体重/日）。発生毒性はみられず、NOAEL は最高用量である 1000 mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 1 年間毒性試験の NOAEL10 mg/kg 体重/日と安全係数 100 を用いて、本会議は ADI を 0.01 mg/kg 体重と設定した。

ピリプロキシフェンの急性毒性は低いため、本会議は急性参照値の設定は不必要であると結論した。

毒性評価

毒性作用を起こさないレベル

マウス：　120 ppm、16 mg/kg 体重/日に相当（18 ヶ月間の発がん性試験）

ラット：　600 ppm、27 mg/kg 体重/日に相当（2 年間の毒性および発がん性試験）

5000 ppm、345 mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性、生殖毒性に関する 2 世代試験、最高用量）

100 mg/kg 体重/日（発生毒性に関する segment 3 試験の発生毒性）

ウサギ：　100 mg/kg 体重/日（発生毒性に関する試験の母体および生殖毒性）

1000 mg/kg 体重/日（発生毒性に関する発生毒性試験、最高用量）

イヌ：　10 mg/kg 体重/日（1 年間毒性試験）

ヒトの推定 1 日摂取許容量

0～0.1 mg/kg 体重

推定急性参照値

不要

本化合物の評価を継続するうえで価値がある情報を提供すると思われる試験

ヒトでの観察

463　ピリミカルブ
JMPR
(P-JM-463-559) **599_ Pirimicarb (Pesticide residues in food 1982 evaluations) (1982)**

コメント

JMPR が最後にピリミカルブの評価を行ったのは 1978 年であり、ラットおよびマウスを用いた過去の発がん性試験に懸念を表明したときであった。長期的評価の追加が求められており、現在も提出、検討中である。げっ歯類を用いた試験では、その試験の条件下ではピリミカルブには発がん性はないと結論された。

一連の in vivo および in vitro 試験において、ピリミカルブの変異原性作用も評価されており、結果はいずれも陰性であった。変異原性および発がん性試験で陽性所見が得られなかったことから、過去に示された懸念は解消されて ADI が設定された。

毒性評価

毒性作用を起こさないレベル

サル：　2 mg/kg 体重/日

ラット：　食餌中で 175 ppm、9 mg/kg 体重に相当

イヌ：　1.8 mg/kg 体重/日

ヒトの推定一日摂取許容量

0-0.02 mg/kg 体重/日

465　ピリミホスメチル
JMPR
(P-JM-465-850) 850_ Pirimiphos-methyl (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology) (1992)

コメント

オスラットに対するピリミホスメチルの経口投与では、24 時間以内に投与量の 80.7%および 7.3%が、それぞれ尿中および糞便中に排泄された。イヌに対する 18.4 mg/kg 体重または 16.7 mg/kg 体重の投与では、投与から 48 時間後の尿中への排泄は 64.4%または 82.5%、糞便中への排泄は 17.3%または 13.3%であった。

代謝データによると、ピリミホスメチルの P-O-C 結合は直ちに開裂され、ピリミジン脱離基の次の代謝段階は、N-脱-エチル化と抱合のいずれか、または両方であった。尿中代謝物中にはピリミホスメチルの酸素類似体は検出されなかったが、in vivo でコリンエステラーゼ阻害がみられたことから、酸素類似体も生成されており、特定されている尿中物質に至る中間段階である可能性が示唆される。

ラットおよびイヌでは、2-エチルアミノ-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジンが主な代謝物であった（投与量の 30%）。

ピリミホスメチルの経口毒性は低い。WHO は本化合物の危険性はわずかであると分類している（WHO、1992）。

急性短期試験または長期試験で一貫して観察された生化学的作用は、コリンエステラーゼ阻害のみであった。

ラットを用いて、0、8、80、360 ppm を 3 ヶ月間、0、10、250、500、1000 ppm を 28

日間、200 mg/kg 体重を 5 回/週で 14 日間、0、5、8、10、50 ppm を 28 日間（若いラット）にわたってそれぞれ投与した一連の短期試験では、80 ppm で赤血球コリンエステラーゼおよび脳のアセチルコリンエステラーゼへの作用がみられ、全体的な NOAEL は 10 ppm（0.5 mg/kg 体重/日に相当）であった。高用量（200 mg/kg 体重、5 回/週を 2 週間）では、赤血球形態への作用がみられた。28 日後には 50 ppm で脳（赤血球ではなく）のアセチルコリンエステラーゼが抑制されたことから、若いラットの NOAEL も 10 ppm であった。

イヌを用いた 2 試験（0、2、10、25 mg/kg 体重/日のカプセルを 13 週間、0、0.5、2、10 mg/kg 体重/日のカプセルを 2 年間）では、脳のアセチルコリンエステラーゼ阻害が生じたことから、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いて 0、5、250、500 ppm を食餌投与した 80 週間試験では、血中のコリンエステラーゼ抑制がみられたことから、NOAEL は 5 ppm（0.5 mg/kg 体重/日に相当）であった（血中コリンエステラーゼは 250 ppm では測定しておらず、5 ppm および 500 ppm のみで測定した）。マウスでは、ピリミホスメチルによる発がん性はなかった。

ラットを用いて 0、10、50、300 ppm を食餌投与した 2 年間試験では、腫瘍の発生率は対照群と同等であった。高用量で脳のアセチルコリンエステラーゼ阻害がみられたことから、NOAEL は 10 ppm（0.5 mg/kg 体重/日に相当）であった。ラットでは、ピリミホスメチルによる発がん性はなかった。

ラットを用いて、食餌中の名目濃度で 0、20、200 ppm を投与した 4 世代生殖試験では、200 ppm で妊娠率の低下および交尾行動の低下が用量に関連してみられた。食餌の分析では、20 ppm の食餌は 9 ppm のピリミホスメチルを含むにすぎなかった。この試験では NOAEL は示されなかった。

0、5、10、100 ppm を 3 世代（1 同腹児/世代）に食餌投与した反復試験では、いずれの用量でも生殖パラメータへの有害な影響はみられなかった。生殖作用に関する NOAEL は 100 ppm（5 mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた奇形性試験2件、すなわち、0、10、200 ppmを食餌投与した1件および0、1.5、15、150 mg/kg体重/日を投与した1件では、胚形成期までの投与、または胚形成期を超えた投与では、催奇形性を示す証拠はみられなかった。200 ppm（10 mg/kg体重/日に相当）および150 mg/kg体重/日で胎児毒性が観察された。NOAELは、母体毒性（15 mg/kg体重/日）、胚芽毒性（15 mg/kg体重/日）、催奇形性（≦150 mg/kg体重/日）が確認された。

ウサギを用いて0、1、16 mg/kg体重/日を妊娠第1～28日目に投与した催奇形性試験では、催奇形性作用を示す証拠はみられなかった。胎児毒性およびに催奇形性に関するNOAELは16 mg/kg体重/日であった。

メスのニワトリを用いた4試験では、ピリミホスメチルによる遅発性の神経毒性はないと示された。

in vitroおよびin vivoの遺伝毒性に関して利用できるデータを考慮した結果、本会議はピリミホスメチルによる遺伝毒性はないと結論した。

ヒトのボランティアを対象として28日間および56日間実施した実験的試験2件では、両試験の最高用量（0.25 mg/kg 体重/日）では、いずれの試験でも赤血球コリンエステラーゼ阻害を誘発しなかった。

ADIの設定にあたっては、ラットを用いた最初の複数世代試験は食餌中濃度が不確定であり、確認された有害作用（妊娠率と交尾行動の低下）も有機リン酸エステルに関するこうした生殖試験で通常みられる典型的所見（子動物の体重増加抑制と子動物の授乳初期の死亡）とは異なったため、この試験は破棄した。反復試験では、NOAELは100 ppm（5 mg/kg体重/日に相当、最高用量）であると明らかに示された。

マウス、ラット、イヌを用いた試験では、NOAELは0.5 mg/kg体重/日以上であった。ヒトでの試験では、0.25 mg/kg 体重/日（最高用量）でコリンエステラーゼ阻害はみられな

かった。こうしたことから、ヒト試験での NOAEL と 10 倍の安全係数を用いて、本会議は ADI を 0.03 mg/kg 体重であると改訂した。

毒性評価

毒性作用を起こさないレベル

マウス：	5 ppm、0.5 mg/kg 体重/日に相当（80 週間試験）
ラット：	10 ppm、0.5 mg/kg 体重/日に相当（2 年間試験）
	100 ppm、5 mg/kg 体重/日に相当（3 世代生殖試験）
イヌ：	2 mg/kg 体重/日（2 年間試験）
ヒト：	0.25 mg/kg 体重/日

ヒトの推定 1 日摂取許容量

0～0.03 mg/kg 体重

本化合物の評価を継続するうえで価値がある情報を提供すると思われる試験

さらなるヒトでの観察

469　ピレトリン
JMPR
(P-JM-469-967) Pesticide Residues in food 1999 - Toxicological evaluations,　PYRETHRUM EXTRACT (PYRETHRINS) (addendum) (1999)

コメント

ラットにおいて吸収、分布、排泄が調査されているのはピレトリンＩのみである。ピレトリンＩの低用量の経口投与後には、90%以上が吸収され、血中の放射標識濃度は 5～8 時間でピークに達した。放射標識された残留成分は分析した器官に広く分布しており、メスでは脂肪中の濃度が最高であった。オスおよびメスのピレトリンＩの排泄半減期は、およそ 6 時間であった。放射標識の尿中平均比率は、オスで 32～47%、メスで 50～57%の範囲であり、残りは糞便中に排泄された。

本物質は広範に代謝され、糞便中および尿中に残留する親化合物は 10%にすぎない。6 つの代謝物が確認されており、2 つの主要な代謝経路、すなわち、二重結合およびメチル基のいずれかかこの両方の酸化を含む最初の経路と、エステル結合の加水分解を含む 2 番目の経路が示唆された。ピレトリンＩは主として酸化過程を経て代謝され、ピレトリンⅡは加水分解過程と酸化過程の組み合わせにより代謝される。

ピレトリンによる急性毒性はほとんどなく、ラットへの経口投与における LD_{50} は >1200 mg/kg 体重であり、臨床徴候に関する NOAEL はオスでは 710 mg/kg 体重、メスでは 320 mg/kg 体重であり、ウサギの皮膚 LD_{50} は >2000 mg/kg 体重、ラットの吸収 LC_{50} は 3.4 mg/L であった。本化合物の皮膚および眼への刺激性は最小であり、皮膚感作性がある可能性は示されていない。WHO はピレスラム抽出物による急性毒性の分類を行っていない。

マウス、ラット、イヌを用いた毒性に関する短期試験では、経口投与後の最低 NOAEL は各動物で 1000、1000、600 ppm であり、それぞれ 160、57、18 mg/kg 体重/日に相当した。ほとんどまたはすべての試験の高用量で、平均体重または体重増加の統計学的に有意

な減少が観察された。

マウス、ラット、イヌでは肝臓が主要な標的臓器であり、肝臓重量の増加は血清トランスアミナーゼ活性の変化を頻繁に伴っていた。マウスでは、肝臓重量の増加は肝細胞肥大の発生率の上昇と関連していた。ラットおよびイヌでは、肝臓において概して顕著ではない組織病理学的変化が観察された。ラットにおける 85 mg/kg 体重/日以上の用量では、ピレトリン 20%を含有するピレスラム抽出物により、ミクロソーム酵素の誘導がみられた。さらに 3000 ppm 以上では、ラットおよびイヌで貧血が観察された。ラットのみ腎臓がもう一つの標的臓器であった。ラットを用いた 13 週間試験では、1000 ppm を超える用量で腎臓重量の増加がみられ、尿細管の変性と腎皮質の再生を伴っていた。

ラットを用いて吸入曝露した 13 週間試験では、全身毒性に関する NOAEL は 0.011 mg/L であった。肝臓重量の増加は明らかに曝露と関連しており、血清トランスアミナーゼ活性の変化を伴っていた。再生不良性貧血も観察された。腎臓と肺の重量は、体重に比例して増加した。光学顕微鏡では、咽頭、鼻甲介、上咽頭、肺の形態異常が観察され、投与に伴う作用であることを示す局所反応であると考えられた。

ウサギに対してピレトリンを 1000 mg/kg 体重/日まで 21 日間にわたって経皮投与したところ、全身毒性は生じなかった。

ラットを用いた 2 年間の毒性および発がん性試験およびマウスを用いた 18 ヶ月間の発がん性試験では、両動物の NOAEL は 100 ppm であり、マウスおよびラットでそれぞれ 14 および 4 mg/kg 体重/日に相当した。肝臓が主要な標的であった。マウスでは肺腫瘍の発生に対して投与に関連する作用が確認され、ラットでは皮膚、肝臓、甲状腺に良性腫瘍が観察された。肝細胞腺腫の発生率の上昇は、チトクロム P450 酵素の持続的誘導と肝細胞肥大に関連しており、ピレトリンによる肝増殖的な発がん性は、げっ歯類に特異的であることが示唆される。甲状腺ホルモンのクリアランス増加につながる酵素誘導は、濾胞過形成および濾胞腺腫の発生率の上昇とも一致しているようであった。しかしながら、肝臓および甲状腺腫瘍の形成機序に関するさらなる試験が必要である。ピレトリンによる腫瘍発生率の上昇は、ヒトでの曝露では無視できる低用量での閾値現象であると本会議は結論した

（本モノグラフ補遺の付録 1 を参照）。

代謝活性化した場合のネズミチフス菌ではピレトリンによる復帰変異原性は生じず、チャイニーズハムスター卵巣細胞では染色体異常は生じず、ラット初代肝細胞では不定期 DNA 合成を生じなかった。ピレトリンによる遺伝毒性または変異原性がある可能性はないが、ほ乳類の細胞を用いた遺伝子変異に対する試験は不充分であると本会議は結論した。

ラットまたはウサギでは、それぞれ 75 および 250 mg/kg 体重/日に相当する母体毒性の最高用量では、ピレトリンによる発生毒性はみられなかった。ラットを用いた 2 世代の生殖毒性試験では、親動物の毒性用量である 1000 および 3000 ppm で、子動物への作用として体重減少のみが観察され、NOAEL は 100 ppm で 10 mg/kg 体重/日に相当した。

ラットを用いて単回経口投与を行った神経毒性試験では、急性神経障害（振戦、泌尿性器部の湿り、流涎、鼻周囲の痂皮、過剰な驚愕反応、握力低下、後脚の開き）および行動への影響（運動活動の増加、立ち上がりおよび歩行の低下）がみられ、NOAEL は 20 mg/kg 体重であった。

ヒトに関する利用可能なデータでは、現行のピレトリン含有製品への曝露と、有意な有害健康作用との因果関係は示されなかった。

ラットを用いた毒性および発がん性に関する長期試験で得られた 4 mg/kg 体重/日に相当する 100 ppm の NOAEL、および安全係数 100 に基づいて、精製ピレスラム抽出物の混合物に関する ADI は 0～0.04 mg/kg 体重であると設定された。この数字は、ラットを用いた長期試験で得られた 10 mg/kg 体重/日に相当する 200 ppm の NOAEL、および安全係数 250 に基づいて、JMPR が 1972 年に算出した ADI と同等である。

ピレトリンの急性毒性と長期毒性の相違は顕著である。ピレトリン経口投与による急性毒性は、神経毒性作用として発現する。長期毒性は、主として肝臓への作用に基づく。このため、試験した精製ピレスラム混合物に関する急性参照値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた 20 mg/kg 体重の NOAEL、および安全係数 100 に基づいて、0.2 mg/kg

体重と設定された。

毒性評価

毒性作用を起こさないレベル

マウス：　100 ppm、14 mg/kg 体重/日に相当（発がん性に関する 18 ヶ月間試験）

ラット：　20 mg/kg（急性神経毒性に関する試験）

100 ppm、4 mg/kg 体重/日に相当（発がん性に関する 2 年間試験）

100 ppm、10 mg/kg 体重/日に相当（生殖毒性に関する 2 世代試験の親動物および生殖毒性）

75 mg/kg 体重/日（催奇形性に関する 2 試験の母体毒性、催奇形性試験の最高用量では発生毒性はみられず）

ウサギ：　25 mg/kg 体重/日（催奇形性試験の母体毒性、催奇形性試験の最高用量では発生毒性はみられず）

イヌ：　500 ppm、14 mg/kg 体重/日に相当（1 年間試験の毒性）

ヒトの推定 1 日摂取許容量

0～0.04 mg/kg 体重

推定急性参照値

0.2 mg/kg 体重

本化合物の評価を継続するうえで価値がある情報を提供すると思われる試験

1. ほ乳類の細胞を用いた遺伝子突然変異試験（2001 年までに WHO への提出が要求されている）
2. 肝臓および甲状腺の腫瘍形成に関する力学的試験（付録 1 を参照；2001 年までに WHO への提出が要求されている）
3. ヒトでのさらなる観察

474　フィプロニル
JMPR
(P-JM-474-976) **Pesticide residues in food 2000 - FIPRONIL (addendum) (2000)**

コメント

フィプロニル

神経毒性試験では、ラットを用いてフィプロニル 0、2.5、7.5、25 mg/kg 体重を単回で強制経口投与した。7.5 および 25 mg/kg 体重の投与から 7 時間後にオスで後脚の開きの減少が観察され、メスでは同用量で毛づくろいの減少、体重増加および摂食量の減少、食餌効率の低下がみられた。NOAEL は 2.5 mg/kg 体重であった。1997 年に JMPR が検討した別の神経毒性試験では、5 mg/kg 体重の投与から 7 時間後に後脚開きの減少がみられたことから、NOAEL は 0.5 mg/kg 体重であった。

用量設定試験では、マウスを用いてフィプロニル 0、15、40、110、300、800 ppm を 6 週間にわたって混餌投与した。神経毒性を示す臨床徴候（活動亢進および過敏）が 40 ppm でメス 1 匹にみられ、さらに高用量ではオスおよびメスに一貫して観察された。15 ppm 以上の用量のオスでは、体重と摂食量の減少がみられた。15 ppm 以上では、オスおよびメスで絶対的肝臓重量または相対的肝臓重量、あるいはこの両方が増加した。この試験は用量設定試験であり、長期試験における最大許容量は、15～40 ppm で 2.4～6.5 mg/kg 体重/日に相当すると考えられた。

fipronil-desulfinyl

1997 年に JMPR が評価した試験では、マウスに対して fipronil-desulfinyl 0、0.5、2、10 ppm を 90 日間にわたって混餌投与した。歴史的対照から重要な毒性所見が発生したとの追加情報を考慮して、本会議はこの試験の再評価を行った。NOAEL は 0.5 ppm で 0.08 mg/kg 体重/日に相当すると、本会議は結論した。

JMPR はラットを用いた 90 日間毒性試験の評価も 1997 年に行っており、この試験では fipronil-desulfinyl 0、0.5、3、10、30 ppm が混餌投与された。NOAEL は 0.5 ppm で 0.029 mg/kg 体重/日に相当すると考えられた。歴史的対照から重要な毒性所見が発生したとの追加情報を考慮して、本会議はこの試験の再評価を行った。歴史的対照における臨床徴候の発生と、毒性および発がん性長期試験でこれらの用量を 90 日間にわたって投与した後では臨床徴候がみられなかったことを考慮して、本会議は NOAEL は 3 ppm で 0.18 mg/kg 体重/日に相当すると結論した。

毒性および発がん性に関する長期試験では、ラットを用いて fipronil-desulfinyl 0、0.5、2、10 ppm を 104 週間にわたって混餌投与した。死亡率の上昇のため、メスでは 26 週目からは 10 ppm を 6 ppm に減量した。神経毒性を示す臨床徴候（強直性または間代性痙攣か、この両方）のメスにおける発生率は、対照群で 7.1%、0.5 ppm で 11%、2 ppm で 19%、10 ppm で 29%であった。高用量の 2 群では統計的に有意 ($p < 0.05$) であったが、0.5 ppm では有意差はなかった。対照群のメスおよび 0.5 ppm 群での発生率は、この試験と同時期に同じ情報源から得た歴史的対照ラットにおける発生率の範囲内（2.5～16%）であったと JMPR は述べた。毒性を示す臨床徴候がみられたことから、毒性に関する NOAEL は 0.5 ppm で 0.025 mg/kg 体重/日に相当した。fipronil-desulfinyl による発がん性の可能性を測定するのに充分であると思われる用量では、発がん性を示す証拠はみられなかった。マウスを用いた fipronil-desulfinyl の発がん性試験は行われていないと本会議は述べた。しかしながらラットでは、fipronil-desulfinyl は親化合物のフィプロニルと同様に、甲状腺腫瘍を発生させなかった。さらに、短期試験では、フィプロニルと同じく、甲状腺の恒常性を障害するとの証拠はみられなかった。in vitro の 3 つのアッセイ（復帰突然変異、遺伝子突然変異、染色体異常）では、遺伝毒性を示す証拠はみられなかった。ヒトに対する fipronil-desulfinyl の発がん性の危険性は考えにくいと本会議は結論した。

フィプロニル代謝物と分解物

sulfonofipronil amide とフィプロニルカルボン酸に対する経口投与後の LD_{50} は、ともに > 2000 mg/kg であった。どちらの化合物も、代謝活性化した場合および代謝活性化しなかった場合の両方において、細菌での復帰突然変異はみられなかった。

ラットを用いて、fipronil destrifluromethyl sulfonate 0、50、500、5000、10000 ppm が 28 日間にわたって混餌投与された。460 mg/kg 体重/日に相当する 5000 ppm で、メスではトリグリセリド濃度が上昇し、オスおよびメスでアルカリホスファターゼ活性が上昇した。NOAEL は 500 ppm で 46 mg/kg 体重/日に相当した。

結論

本会議は、フィプロニルおよび fipronil-desulfinyl の毒性および発がん性に関する長期試験において、神経毒性を示す臨床徴候に基づいて得られた両物質の NOAEL は同等であると結論した。したがって本会議は、1997 年に設定されたフィプロニルに対する値に応じて、フィプロニルと fipronil-desulfinyl のグループ ADI を 0〜0.0002 mg/kg 体重と設定した。この数字は、ラットを用いた毒性および発がん性に関する fipronil-desulfinyl の長期試験で得られた 0.025 mg/kg 体重/日の NOAEL、および安全係数 100 からも支持される。

さらに、ラットにおける fipronil-desulfinyl の発生毒性に関する NOAEL（1 mg/kg 体重/日）と毒性および発がん性に関する長期試験の NOAEL（0.025 mg/kg 体重/日）の比較では、40 倍の差が示された。このため、fipronil-desulfinyl の ADI の設定には、毒性および発がん性に関する長期試験の NOAEL を用いれば、発生中の生体が保護されると思われる。1997 年に JMPR が要求した神経毒性試験（神経毒性および発生神経毒性に関する短期試験）の追加は、もはや必要ではないと本会議は結論した。

フィプロニルおよび fipronil-desulfinyl に対して JMPR が 1997 年に設定した急性 RfD は 0.003 mg/kg 体重であり、これはラットを用いてフィプロニルを反復投与した神経毒性試験で得られた 0.3 mg/kg 体重/日の NOAEL、および安全係数 100 に基づく。本会議はこの値を、フィプロニルおよび fipronil-desulfinyl の単独または組み合わせに対するグループ急性 RfD として確認した。

fipronil-desulfinyl のリスク評価に関連するレベル

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
ラット	104 週間毒性試験	毒性および発がん性 [a]	0.5 ppm 、 0.025 mg/kg 体重/日に相当 [b]	2 ppm 、 0.098 mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	10 ppm 、 0.497 mg/kg 体重/日に相当	—
	発生毒性 [c]	母体毒性	1 mg/kg 体重/日	2.5 mg/kg 体重/日
		胎および胎児毒性	1 mg/kg 体重/日	2.5 mg/kg 体重/日
イヌ	90 日間毒性試験 [a]	毒性	9.5 ppm 、 0.29 mg/kg 体重/日に相当	35 ppm 、 0.95 mg/kg 体重/日に相当

a 食餌投与

b 最高用量

c 強制投与

ヒトの推定 1 日摂取許容量

0～0.0002 mg/kg 体重（フィプロニルおよび fipronil-desulfinyl の単独または組み合わせ）

推定急性参照用量

0.003 mg/kg 体重（フィプロニルおよび fipronil-desulfinyl の単独または組み合わせ）

本化合物の評価を継続するうえで有用である情報を提供すると思われる試験

・ヒトでの観察

476　フェナリモル
JMPR
(P-JM-476-893) 893_ Fenarimol (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1995)

コメント

ラットに対するフェナリモルの経口投与では速やかに吸収、分布、排泄された。主に胆汁中への排泄のために主として糞便中（76～83%）に排泄され、尿中への排泄はこれよりも低かった（6.5～9.2%）。組織中の残留レベルは比較的低かった。サルでは、フェナリモルの皮膚吸収は低かった（約 2.5%）。妊娠期にあるラットでは、フェナリモル誘導放射標識の胎盤輸送にはいくらか壁があった。授乳ラットにおける母乳中の放射標識レベルは血漿レベルの 3～5 倍であったが、授乳ヤギでは母乳中へ排泄される割合は非常に少なかった（< 0.1%）。

フェナリモルは広範に代謝されて多くの代謝物が生成される。主な代謝経路は、カルビノール炭素原子、クロロフェノール環、ピリミジン環の酸化である。ラットに対する反復経口投与では、フェナリモルまたはその代謝物の排泄に対する影響はなかった。

フェナリモルの急性経口毒性および皮膚毒性は低く、ラットおよびウサギの LD_{50} は、それぞれ 2550 mg/kg 体重、> 2000 mg/kg 体重である。吸入後の LC_{50} は、> 2 mg/l であった（1 時間曝露）。フェナリモルによる皮膚または眼刺激性はなく、モルモットを用いた maximization 試験では皮膚感作性はなかった。通常使用では、フェナリモルによる急性の危険性があるとは考えにくいと WHO は分類している。

マウスを用いて 25～12800 ppm を食餌投与した 14 日間のパイロット試験では、800 ppm 以上の用量で肝毒性が観察された。マウスを用いて 0、360、620、1100、2000、3300 ppm を食餌投与した 3 ヶ月間試験では、肝臓重量の増加、肝酵素誘導、小葉の肥大、肝腫大など、主に肝臓において毒性が観察された。620 ppm で肝臓重量の増加がみられたことから、

NOAEL は 360 ppm で 52 mg/kg 体重/日に相当した。

ラットを用いて 25～12800 ppm を食餌投与した 14 日間のパイロット試験 2 件では、200 ppm 以上の用量で肝毒性が観察された。ラットを用いたフェナリモル 0、50、200、800 ppm の 3 ヶ月間にわたる食餌投与でも、200 ppm およびこれ以上の用量で、肝臓重量の増加、肝酵素誘導、小葉の肥大、肝脂質の変化などの肝毒性がみられた。肝酵素の誘導がみられたことから、NOAEL は 50 ppm で 2.5 mg/kg 体重/日に相当した。ラットを用いて 0、140、200、280、360、500 ppm を投与した別の 3 ヶ月間試験では、280 ppm 以上の用量で肝臓重量の増加と肝酵素の誘導がみられたことから、NOAEL は 200 ppm で 10 mg/kg 体重/日に相当した。

イヌを用いてフェナリモル 0、1.2、5、20 mg/kg 体重/日をゼラチンカプセルで経口投与した 3 ヶ月間試験では、全身毒性はみられなかった。イヌを用いて 0、1.2、12、120 mg/kg 体重/日を投与した 1 年間試験では、最高用量で毒性が観察された。毒性には肝毒性も含まれており、さらにメスでは一過性の乳腺肥大および卵巣重量の増加もみられた。また、軟便の増加がすべての用量で観察された。NOAEL は 12 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた慢性毒性試験では、フェナリモル 0、50、170、600 ppm を 12 ヶ月間にわたって食餌投与した。600 ppm で体重増加の抑制と肝臓への作用がみられたことから、NOAEL は 170 ppm で 24 mg/kg 体重/日に相当した。マウスを用いた発がん性に関する 2 年間試験では、フェナリモル 0、50、170、600 ppm を食餌投与した。600 ppm を投与したオスで体重増加のわずかな抑制がみられたことから、NOAEL は 370 ppm で 24 mg/kg 体重/日に相当した。発がん性を示す証拠はみられなかった。

慢性毒性に関する 2 試験では、ラットを用いてフェナリモル 0、50、130、350 ppm を 12 ヶ月間または 18 ヶ月間にわたって食餌投与した。どちらの試験でも、最高用量での主要な作用は白血球数の減少、肝臓重量の増加、脾臓重量の減少であった。12 ヶ月間の試験では、NOAEL は 130 ppm で 6 mg/kg 体重/日に相当した。18 ヶ月間の試験では、体重減少がみられたことから、NOAEL は 50 ppm で 2.3 mg/kg 体重/日に相当した。

ラットを用いた発がん性に関する試験が 3 件実施されている。最初の試験では、ラットを用いてフェナリモル 0、50、130、350 ppm を食餌投与した。最高用量で、肝細胞腺腫発生率の軽度の上昇が確認された。すべての用量で脂質変化および肝臓内結節の過形成がわずかに上昇したことから、NOAEL は設定されなかった。腫瘍の発生について、投与に起因する明かな影響はみられなかった。2 試験では、さらに低用量が投与された（0、12、25、50 ppm)。最初の試験では慢性呼吸器疾患が大量発生したために、生存率は非常に低かった。50 ppm で、体重増加抑制および肝脂質変化の発生率の増加を示す証拠がみられた。2 つめの試験では有害な作用は観察されなかった。3 試験すべてにおける全体的な NOAEL は、25 ppm で 1.2 mg/kg 体重/日に相当した。発がん性を示す証拠はみられなかった。

マウスを用いてフェナリモル 0、35、70、140 ppm を食餌投与した生殖毒性に関する 3 世代試験では、親動物または仔動物への影響はみられなかった。しかしながら、これよりも前に実施されたパイロット試験では、170 ppm 以上の用量で、受胎能および生存同腹児数の低下と、妊娠期間の延長がみられた。NOAEL は 140 ppm で 20 mg/kg 体重/日に相当した。

モルモットを用いてフェナリモル 0 または 400 ppm（33 mg/kg 体重/日に相当）を食餌投与した生殖毒性に関する 2 世代試験では、親動物への毒性がみられ、生存仔動物の割合に対するわずかな影響を示すあいまいな証拠があった。ウサギを用いてクロスオーバーデザインで実施された生殖毒性に関する 1 世代試験では、フェナリモル 0 または 35 mg/kg 体重/日を経口投与した。全身毒性または生殖への作用を示す証拠はなかった。

ラットを用いた生殖毒性に関する複数世代試験 2 件が実施されている。2 世代試験では、ラットに対して 0、50、130、350 ppm の食餌濃度に曝露させ、3 世代試験では 0、12、25、50 ppm に曝露させた。フェナリモルによる受胎能の低下、難産の発生、生存同腹児数の減少、妊娠期間の延長がみられた。最初の試験のクロスオーバーのデータによると、受胎能の低下は明らかにオスを介しており、ごくわずかに可逆的であった。50 ppm 以上の用量で F_1 世代のオスに体重増加の抑制がみられたことから、全身毒性に関する全体的な NOAEL は 25 ppm で 1.2 mg/kg 体重/日に相当した。25 ppm 以上の用量で生存同腹児数

の減少がみられたことから、生殖毒性に関する全体的なNOAELは12 ppmで0.62 mg/kg体重/日に相当した。

ラットを用いた生殖毒性に関する1世代試験3件がクロスオーバーデザインで実施されており、フェナリモル0または35 mg/kg体重/日が経口投与された。これらの試験でみられた生殖への作用はラットの系統には依存しておらず、受胎能への作用は明らかにオスを介しており、生存同腹児数の減少（おそらく死産発生率の上昇による）はメスを介していた。受胎能と、プロラクチンまたは黄体形成ホルモン、テストステロンの濃度、臓器重量、組織病理所見、あるいは精子形態との間の関連性はみられなかった。

生殖毒性に関する1世代および複数世代試験では、ラットおよび（高用量の）マウスにおいてフェナリモルによる生殖への有害な作用がみられたが、モルモットおよびウサギではみられなかった。生殖に対する有害な作用の機序、特に受胎能に対する有害作用の機序を調査するため、多くの試験が実施されている。こうした試験や他の公開文献の結果から、フェナリモルは視床下部においてテストステロンからエストラジオール 17βへのアロマターゼによる変換を阻害し、間接的にオスの性分化および行動に作用することが示されている。文献のデータによると、ラットではエストラジオール17βが性分化の中心的制御因子であるのに対して、ヒトの男性の性行動を制御するのは 5μ-還元酵素によってテストステロンから生成されるジヒドロテストステロンであることが強く示唆される。メスラットにおけるフェナリモルの作用（分娩遅延）もアロマターゼ阻害によることを示す証拠があり、この阻害によって循環血中のプロゲステロン濃度の維持と黄体機能の遷延が起こり、分娩遅延が生じる。モルモットやヒトでは、ラットとは異なり、分娩時のプロゲステロン分泌の急激な低下は必要ない。オスラットにおける組織や性行動の発現に対する有害作用やメスラットにおける分娩遅延に対する有害作用はヒトとの関連性はないことを示す証拠があり、この証拠は決定的ではないが充分なものであると本会議は結論した。

発生毒性試験では、妊娠ラットを用いてフェナリモル0、5、13、35 mg/kg体重/日を強制投与した。発生毒性を示す証拠（水腎）がみられたが、高用量では母体毒性の徴候はみられなかった。複数のメスに対して仔動物の出産および離乳も行わせた試験では、妊娠ラットに対して0または35 mg/kg体重/日に妊娠6日目から15日目まで曝露させた。生殖機

能（妊娠期間の延長、異常分娩）に対する有害な作用および発生毒性（水腎の増加）がみられたが、全身に対する母体毒性を示す証拠はみられなかった。水腎発生率の増加は発育遅延に起因するようであり、催奇形性作用によるものではないと考えられた。全体として、母体毒性に関する NOAEL は 35 mg/kg 体重/日であり、胎芽および胎児毒性に関する NOAEL は 13 mg/kg 体重/日であった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、フェナリモル 0、3、10、35 mg/kg 体重/日を強制投与したが、親動物でも胎仔でも毒性の徴候はみられなかった。2 つめの試験では、ウサギに対して 0、15、50、150 mg/kg 体重/日を経口投与した。体重と摂食量の減少および流産発生率の上昇がみられたことから、母体毒性に関する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日であった。生存胎仔数の減少および余剰肋骨発生率の上昇がみられたことから、胎芽および胎児毒性に関する NOAEL も 50 mg/kg 体重/日であった。催奇形性がある可能性を示す証拠はなかった。

フェナリモルによる遺伝毒性は、in vitro および in vivo での一連のアッセイで充分に検討されている。フェナリモルには遺伝毒性はないと本会議は結論した。

フェナリモルによるオスラット（受胎能の低下）およびメスラット（分娩遅延）への作用はアロマターゼ阻害に由来し、ヒトでは本酵素はこれらの生殖の側面には関与しないと本会議は結論した。したがって、ADI の設定に際して生殖毒性試験で得られた NOAEL を用いるのは適切ではないであろうと判断された。ラットを用いた複数の発がん性試験で得られた 1.2 mg/kg 体重/日の全体的 NOAEL、および安全係数 100 に基づいて、ADI は 0～0.01 mg/kg 体重であると設定された。

毒性評価

毒性作用を起こさないレベル

マウス：　24 mg/kg 体重/日（慢性毒性に関する 12 ヶ月間試験）

　　20mg/kg 体重/日（生殖毒性に関する 3 ヶ月間試験）

ラット：　1.2 mg/kg 体重/日（発がん性に関する 3 試験）

0.62 mg/kg 体重/日（生殖毒性に関する複数世代試験）*

13 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における胎芽および胎児毒性）

イヌ：　12 mg/kg 体重/日（1 年間の毒性試験）

ウサギ：　50 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母体毒性および胎芽または胎児毒性）

ヒトの推定 1 日摂取許容量

0～0.01 mg/kg 体重

本化合物の評価を継続するうえで価値がある情報を提供すると思われる試験

ヒトでの観察

*ヒトの健康を評価するうえで関連がないと思われるデータ

477　フェニトロチオン
JMPR
(P-JM-477-975) **Pesticide residues in food 2000 - FENITROTHION (2000)**

コメント

経口投与後、フェニトロチオンは速やか、かつ広範囲に哺乳動物の腸管（投与量の約 90～100%）から吸収され、主に尿（投与量の約 93%以下）と糞便（投与量の 6～15%）中に、24 時間以内に排泄される。皮膚塗布後、塗布量の約 45%は 24 時間以内に吸収された。フェニトロチオンは混合機能オキシダーゼによって速やかに代謝され、酸化的脱硫化により非常に反応性の高いフェニトロオクソンとなる。同オクソンは脱メチル化と加水分解によってさらに代謝され、3-メチル 4-ニトロフェノールとジメチルホスフェートとなる。一部はさらに酸化され、3-カルボキシル-4-ニトロフェノールとなる。低用量を経口投与した後では、尿中代謝物が主に 3-メチル 4-ニトロフェノールの抱合型フェノール類、例えば硫酸塩とグルクロニドから成るが、高用量では、デスメチルフェニトロチオンやデスメチルフェニトロオクソンなどの脱メチル化化合物がより多く排泄された。^{14}C-フェニトロチオンの残留物の組織中濃度は、投与から 48 時間以内では極めて低かった（概して<1ppm）。

志願者では、0.09 または 0.18mg/kg 体重のフェニトロチオンを含む 2 つのカプセルを 12 時間間隔で 4 日間経口摂取した後の最高血漿中濃度到達時間が 1 時間、消失半減時間が 2～3 時間で、用量とは無関係であった。しかし、濃度-時間曲線下の積分面積と最高濃度は、投与回数と共に増加した。最高血漿中濃度は 0.09mg/kg 体重の単回投与から 1 日後は 0.54ng/mL、4 日後は 0.84ng/mL であった。より高用量では、最高濃度が 1 日後の 1.8ng/mL から 4 日後には 7.7ng/mL まで上昇した。フェニトロチオン投与液の摂取により自殺を試みたヒトでは、フェニトロチオンの消失半減時間は 4.5 時間であった。

最低経口 LD_{50} 値は、ラットでは 240mg/kg 体重（240～1700mg/kg 体重）、マウスでは 780mg/kg 体重（780～1400mg/kg 体重）であった。雄ラットは概して、フェニトロチオンの短期効果に対して雌よりも感受性が高く、認められた毒性に対して使用溶媒による顕著な影響を認めた。フェニトロチオンによる急性中毒の徴候は、コリンエステラーゼ阻害

作用と一致していた。最低急性皮膚 LD_{50} は、ラットでは 890mg/kg 体重（890～5000mg/kg 体重）であった。フェニトロチオンエアロゾルの全身曝露時のラット最低急性 LC_{50} は 2.2mg/L であった。純度>95%の工業用純度フェニトロチオンは、ウサギに対する眼または皮膚刺激性、モルモットに対する皮膚感作性は示さなかった（Buehler 試験）。WHO（1999）はフェニトロチオンを中程度に危険な物質に分類している。

12 ヵ月未満の短期毒性試験では、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL は、ラットでは 0.6mg/kg 体重/日、ウサギでは<3mg/kg 体重/日、イヌでは 0.3mg/kg 体重/日であった。脳コリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL は、ラットでは 2.5mg/kg 体重/日、ウサギでは 3mg/kg 体重/日、イヌでは>1.6mg/kg 体重/日であった。ラットとウサギでの毒性の徴候は、概して、コリン作動性の徴候、体重および／または摂餌量の減少に限られていた。短期試験での当該作用に対する NOAEL は、ラットでは 4.8mg/kg 体重/日、ウサギでは>10mg/kg 体重/日であった。フェニトロチオンをウサギの皮膚に 21 日間塗布した場合では、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。フェニトロチオンのエアロゾルに 90 日間曝露したラットでは、脳コリンエステラーゼの阻害に対する NOAEC は特定できなかった。LOAEC は 0.2μg/L/日であった。

いずれの動物種の長期毒性試験でも、コリンエステラーゼ活性の阻害が主な毒性学的所見であった。マウスでは、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性が 13mg/kg 体重/日で阻害され、NOAEL は 1.5mg/kg 体重/日であった。増体量と摂餌量の減少は、最高混餌濃度の 1000ppm（130mg/kg 体重/日に相当）でのみ報告された。マウスでは他の投与に関連した所見として、コレステロール濃度の上昇が NOAEL 10ppm（1.5mg/kg 体重/日に相当）で、グルコース濃度の低下が NOAEL 100ppm（13mg/kg 体重/日に相当）で認められた。ラットでは 6.5mg/kg 体重/日用量まで臨床徴候は認められなかったが、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL は 0.5mg/kg 体重/日であり、増体量減少の NOAEL は 1.9mg/kg 体重/日であった。マウスとラットの長期試験では、投与による腫瘍性病変の発現率上昇は認められなかった。

in vitro および *in vivo* 試験が適切な範囲で試験されていたことから、本会議ではフェニト

ロチオンが遺伝子毒性物質である可能性は低いと結論した。フェニトロチオンがヒトに発癌リスクをもたらす可能性も低いと結論した。

多世代ラット生殖毒性試験では、フェニトロチオンの投与に関連した作用として、高用量でコリン作動性の徴候、ならびに摂餌量と増体量の減少が認められた。これらの作用は、短期および長期毒性試験で認められたものと一致していた。出生児では、体重減少、生存率と哺育率の低下がみられた。母ラットの摂餌量と増体量の減少に対する NOAEL は 0.65mg/kg 体重/日であった。出生児毒性の NOAEL は 3.1mg/kg 体重/日で、その作用は母体毒性用量で認められた。

ラットとウサギの発生毒性試験では、母体への作用として、コリン作動性の徴候と増体量の減少（NOAEL：ラットでは 8mg/kg 体重/日、ウサギでは 10mg/kg 体重/日）を認めた。胎児毒性は検討した最高用量でも認められなかった（NOAEL：ラットでは 25mg/kg 体重/日、ウサギでは 30mg/kg 体重/日）。当該試験のいずれにおいても、投与による奇形の証拠は認められなかった。

遅発性神経毒性試験では、単回急性毒性用量のフェニトロチオンを鶏に投与した。この投与による遅発性神経毒性の証拠はみられず、500mg/kg 体重を単回投与した鶏の神経組織で病理組織学的病変の発現率上昇は認められなかった。ラットに最高 200mg/kg 体重のフェニトロチオンを強制単回経口投与するか、最高 18mg/kg 体重/日を 13 週間反復混餌投与した場合では、投与に関連した神経病学的病変または認識力に対する作用、ならびに神経障害標的エステラーゼ活性の阻害は認められなかったが、コリン作動性の徴候と、赤血球および脳コリンエステラーゼ活性の有意な阻害は複数の用量群で認められた。当該試験（機能観察総合試験を含む）では、中毒の臨床徴候が認められた。しかし、コリン作動性の徴候が認められたのは、脳コリンエステラーゼ活性が 58%以上阻害された場合か、赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性が 38%以上阻害された場合のみであった。

フェニトロチオンは、一連の免疫学的検査で免疫毒性を誘発しなかった。

眼への作用に関する発表済み報告書からは、14mg/kg 体重を単回経口投与した雄ラットで、

2 日後に有意な網膜電図変化が認められたことが示唆されているが、最高 400mg/kg 体重を強制経口投与したか、2.0mg/kg 体重を 13 週間反復混餌投与したラットでは、これを確証することはできなかった。

志願者 24 名に 0.042～0.33mg/kg 体重のフェニトロチオンを単回経口投与した場合では、コリン作動性の徴候、ならびに赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の有意な阻害は認められなかった。しかし、0.33mg/kg 体重を投与した 1 名では、血漿コリンエステラーゼ活性に 28%の低下を認めた。0.04～0.08mg/kg 体重/日を 4 日間反復投与した場合では、赤血球と血漿中のコリンエステラーゼ活性に変化は認められなかった。別の試験では、分割 1 日経口量として 0.18 または 0.36mg/kg 体重/日のフェニトロチオンを 2～4 名の志願者に 4 日間投与したが、コリン作動性の徴候や、赤血球または血漿コリンエステラーゼ活性の変化の誘発は認められなかった。

広範囲の積極的な解毒治療を要するフェニトロチオン中毒症例 16 例の後向き病院ベース試験では、生存者 10 名中 7 名に「中間症候群」と一致した症状、すなわち、頸部筋肉、近位四肢、呼吸器系での筋脱力の遅発（24～96 時間）を認めた。血漿コリンエステラーゼ活性は患者の入院時点では検出不可能であり、回復期間は 5～10 週間以上であった。

本会議では、既存のデータベースにより、胎児、乳児、小児へのフェニトロチオンの危険性の有無を十分に明らかとできると結論した。フェニトロチオンは成体に神経毒性を示すことが既知であるが、本会議では発生神経毒性試験の実施は推奨されなかった。その理由は、出生前または出生後に曝露された出生児では、同じ試験の成体と比較して、神経毒性の増大の証拠が得られなかったことにある。

本会議では、1988 年の共同会議で確立された 0～0.005mg/kg 体重の ADI が支持された。この数値は、ラット 2 年毒性試験での脳および赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL 0.5mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して求めたものである。この値は、ラット 3 ヵ月眼毒性試験の脳および赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL 0.57mg/kg 体重/日と、ラット生殖毒性試験の摂餌量と増体量の減少に対する NOAEL 0.65mg/kg 体重/日により裏づけられている。志願者の 4 日試験は期間が短く、動

態が定常状態に達していないため、ADI の確立には適さないと考えた。

本会議では、志願者試験の赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に対する NOAEL 0.36mg/kg 体重と安全係数 10 を基に、フェニトロチオンの急性 RfD を 0.04mg/kg 体重とした。

毒性学的評価

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	104 週間毒性および発がん性試験 [a]	毒性	10ppm、1.4mg/kg 体重/日に相当	100ppm、13mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	1000ppm 、140mg/kg 体重/日に相当 [b]	—
ラット	104 週間毒性および発がん性試験 [a]	毒性	10ppm、0.5mg/kg 体重/日に相当	30ppm、1.5mg/kg 体重/日に相当
		発がん性	100ppm、6.5mg/kg 体重/日に相当	—
	2 世代生殖毒性試験 [a]	親毒性	10ppm、0.65mg/kg 体重/日に相当	40ppm、3.1mg/kg 体重/日に相当
		出生児毒性	40ppm、3.1mg/kg 体重/日に相当	120ppm、9.6mg/kg 体重/日に相当
	発生毒性 [c]	母体毒性	8mg/kg 体重/日	25mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	25mg/kg 体重/日 [b]	—
	急性神経毒性 [c]		12.5mg/kg 体重	50mg/kg 体重
ウサギ	発生毒性 [c]	母体毒性	10mg/kg 体重/日	30mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	30mg/kg 体重/日 [b]	—
イヌ	1 年毒性試験 [a]	毒性	50ppm、1.6mg/kg 体重/日に相当 [b]	—

ヒト	4日毒性試験 [d]	毒性	0.36mg/kg 体重/日 [b]	—

[a] 混餌投与

[b] 検討した最高用量

[c] 強制経口投与

[d] カプセル

ヒト1日許容摂取量の推定値

0～0.005mg/kg 体重

急性参照用量の推定値

0.04mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

- 詳しいヒト観察試験

488　フェンチオン
JMPR
(P-JM-488-895) 895_ Fenthion (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1995)

コメント

^{14}C 放射性同位元素標識フェンチオンはラットに単回投与した後、容易に吸収され、尿および糞便中へ速やかに排泄されたが、呼気中の二酸化炭素で ^{14}C は検出されなかった。標識元素の約 90%が、投与から 48 時間以内に排泄された。排泄プロファイルは、性別、用量、投与経路（経口または静注）を問わず同様であった。主な消失経路は尿で（合計標識元素量の>90%）、糞便からの回収量はごくわずかであった。^{14}C の組織残留量はわずかであったことから、フェンチオンはラットの体内に蓄積されないことが示唆された。

^{14}C-フェンチオンは、ラットでは広範囲に代謝された。未変化体は尿中には認められなかったが、糞便中にはごく少量（<2%）を認めた。主な代謝物群（^{14}C の合計回収量の約 60%を占める）は、3 つのフェノール（フェンチオンフェノール[4-メチルチオ-メタ-クレゾール]とそのスルホキシドおよびスルホン）とそのグルクロニド、硫酸抱合体であった。4 つのデメチル代謝物（回収標識元素の約 30%を占める）とフェンチオンオクソンのスルホキシド（1～4%）も確認された。

フェンチオンは、経口、腹膜内、経皮、吸入曝露により、マウス、ラット、モルモット、ウサギに中程度の毒性を示す（LD_{50} = 50～500mg/kg 体重）。また、経口投与により、鳥類（特に野生のマガモ）に高い毒性を示す。ラットでは 4 時間吸入曝露の LC_{50} が 0.5～0.9mg/力価であった。フェンチオンは、回復時間の長いコリン作動性の毒性を生じたが、ウサギに対する皮膚刺激性はなく、ウサギの眼刺激性はごく軽微で、モルモットに対する皮膚感作性は認められなかった。WHO はフェンチオンを非常に危険な物質に分類している。

フェンチオンはラットで、他のコリン作動性の化学物質（マラチオン、ジオキサチオン、クマホスなど）の急性毒性を増強した。マウスとイヌでは、フェンチオンの前処理により、2-sec-ブチルフェニルメチルカルバメートの代謝と解毒が阻害された結果、その急性毒性が有意に増強された。他のコリン作動性化学物質がフェンチオンの毒性を増強するという証拠は得られなかった。

フェンチオン（経口：マウス、ラット、イヌ、サル、経皮：ウサギ、吸入：ラット）とその代謝物フェンチオンスルホキシド（経口：マウス、ラット）を短期反復投与した場合では、主にコリンエステラーゼの阻害が生じた。フェンチオンの経口投与 NOAEL は、脳（>10%）および／または赤血球（>20%）アセチルコリンエステラーゼ活性の毒性学的意義のある低下を基に、3ヵ月または1年投与ラットでは5ppm（0.25mg/kg 体重/日に相当）、2年投与イヌでは3ppm（0.09mg/kg 体重/日に相当）、2年投与サルでは0.07mg/kg 体重/日とした。ウサギに21日間経皮塗布した場合のフェンチオンの NOAEL は、脳アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害を基に、50mg/kg 体重/日とした。ラットに21日間吸入曝露した場合のフェンチオンの NOAEL は、高用量群でのコリン作動性毒性の臨床徴候と脳アセチルコリンエステラーゼ阻害を基に、0.001mg/力価とした。ラットに4週間経口投与した場合のフェンチオンスルホキシドの NOAEL は、脳および赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の有意な阻害を基に、3ppm（0.15mg/kg 体重/日に相当）とした。マウスではフェンチオンまたはその代謝物の NOAEL は特定できなかった。フェンチオンの LOAEL は、4週間混餌投与したマウスでは150ppm（83mg/kg 体重/日に相当）、フェンチオンスルホキシドの LOAEL は同様に曝露したマウスでは3ppm（0.45mg/kg 体重/日に相当）であった。

発がん性試験では、0、0.1、1、5、または25ppm のフェンチオンをマウスに102週間混餌投与した。慢性毒性の NOAEL は、脳および／または赤血球アセチルコリンエステラーゼの毒性学的意義のある阻害を基に、5ppm（2mg/kg 体重/日に相当）とした。発がん性の証拠は認められなかった。2件の慢性毒性および発がん性試験では、フェンチオンを0、3、15、または75ppm、もしくは0、5、20、または100ppm 濃度でラットに24ヵ月間混餌投与した。慢性毒性の NOAEL は、脳および／または赤血球アセチルコリンエステラーゼの毒性学的意義のある阻害を基に、3ppm（0.14mg/kg 体重/日に相当）とした。フェン

チオンは 100ppm（5.2mg/kg 体重/日に相当）でラットの眼に毒性を示し、網膜萎縮、後嚢下白内障形成、角膜の鉱質沈着、特に雌では、鉱質沈着と視神経萎縮の発現率上昇を認めた。眼毒性は、20ppm（0.8mg/kg 体重/日に相当）以上では認められなかった。発がん性の証拠は認められなかった。

2 世代生殖毒性試験（世代当たり 1 腹）では、0、1、2、14、または 100ppm のフェンチオンを含む飼料をラットに与えた。親世代の全身毒性 NOAEL は、脳および赤血球アセチルコリンエステラーゼの一貫した阻害を基に、2ppm（0.16mg/kg 体重/日に相当）とした。生殖毒性の NOAEL は、100ppm で生殖能、着床痕、同腹児数、出生児生存率、発育の低下を認めたことから、14ppm（1.2mg/kg 体重/日に相当）とした。

2 件の発生毒性試験では、ラットにフェンチオンを 0、1、3、または 10mg/kg 体重/日、もしくは 0、1、4.2、または 18mg/kg 体重/日用量で、妊娠 6～15 日に強制経口投与した。1mg/kg 体重/日以上の用量で脳および赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の毒性学的意義のある阻害が認められたことから、母体毒性の NOAEL は特定できなかった。胚・胎児毒性と催奇形性の NOAEL は、検討した最高用量の 18mg/kg 体重/日であった。

ウサギ発生毒性試験では、フェンチオンを 0、1、2.8、または 7.5mg/kg 体重/日用量で妊娠 6～18 日に強制経口投与した。2.8mg/kg 体重/日以上での脳および赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の毒性学的意義のある阻害を基に、母体毒性 NOAEL は 1mg/kg 体重/日とした。胚・胎児毒性と催奇形性の NOAEL は、検討した最高用量の 7.5mg/kg 体重/日であった。

フェンチオンは、*in vivo* および *in vitro* 試験により、遺伝毒性を十分に検討した。そのほとんどでは有意な反応はみられなかったが、2 件の重要な試験から陽性の結果が得られた。会議では、フェンチオンが弱い遺伝子毒性物質であると結論した。

フェンチオンは、LD_{50} より高用量で、雌鶏に遅延性神経障害を生じなかった。

男性志願者の 4 週間試験では、赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害が認められなか

ったことから、NOAEL は 0.07mg/kg 体重/日（検討した最高用量）とした。フェンチオンに定期的に曝露される労働者を対象とした 2 試験では、神経毒性の証拠は認められなかった。

ADI は、ヒト志願者の 4 週間試験の NOAEL 0.07mg/kg 体重/日に安全係数 10 を適用し、0～0.007mg/kg 体重とした。この ADI では、齧歯動物で認められた慢性眼毒性と生殖毒性に対して、>100 倍の安全域が確保されている。

会議では、既存のデータを基に、ADI（0～0.007mg/kg 体重）と異なる急性参照用量を確立することは不可能であった。しかし、この ADI は、検討した最高用量（0.07mg/kg 体重/日を 25 日間）で血漿コリンエステラーゼの 9～36%の阻害を認めたが、赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害は認められなかったヒト志願者試験から求めたという点に留意しなければならない。職業曝露者では、約 50%の血漿コリンエステラーゼ阻害を認めたが、赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害は認められなかった。したがって、急性参照用量は、ADI よりも、やや高い可能性がある。フェンチオンの活性代謝物による *in vitro* での血漿コリンエステラーゼ、ならびに、赤血球および脳アセチルコリンエステラーゼの阻害に対する感受性データを得ることで、ヒト LOAEL への外挿が可能となると考えられる。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：　5ppm（2.0mg/kg 体重/日に相当、2 年発がん性試験）

ラット：　3ppm（0.14mg/kg 体重/日に相当、2 年毒性および発がん性試験）

2ppm（0.16mg/kg 体重/日に相当、2 世代生殖毒性試験の母体毒性）

14ppm（1.2mg/kg 体重/日に相当、2 世代生殖毒性試験）

18mg/kg 体重/日（発生毒性試験の胚・胎児毒性および催奇形性）

ウサギ：　6mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母体毒性）

7.5mg/kg 体重/日（発生毒性試験の胚・胎児毒性および催奇形性）

イヌ：　3ppm（0.09mg/kg 体重/日に相当、2 年毒性試験）

サル：　　0.07mg/kg 体重/日（2 年毒性試験）

ヒト：　　0.07mg/kg 体重/日（4 週間毒性試験）

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.007mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

詳しいヒト観察試験

492　フェンピロキシメート
JMPR
(P-JM-492-894) **894_ Fenpyroximate (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1995)**

コメント

フェンピロキシメートは、経口投与ラットに比較的よく吸収された。吸収されたフェンピロキシメートは、主として胆管を経て排泄され、少量は尿中に認めた。168 時間後の臓器および組織の残留濃度は低かった。生体内蓄積の証拠は認められなかった。

フェンピロキシメートは、ラットでは広範囲に代謝され、23 の代謝物が確認された。親化合物は尿中には認められなかった。排泄物中に認めた代謝物は、投与量の 0～11%を占めていた。フェンピロキシメートの代謝経路としては、酸化、ヒドロキシル化、脱メチル化、加水分解、異性化反応など、複数の経路が提唱されている。

フェンピロキシメートは、軽度から中等度の急性経口毒性（経口 LD_{50} = マウスでは 440～520mg/kg 体重、ラットでは 245～480mg/kg 体重）、ならびに、急性吸入毒性（ラット LC_{50} = 0.21～0.36mg/m^3）を示す。しかし WHO は、フェンピロキシメートを急性毒性物質には分類していない。

フェンピロキシメートを 0、20、100、または 500ppm 濃度で混餌投与したラット 13 週間試験では、100ppm 雌群で増体量の減少と血漿蛋白質レベルの低下を認めたことから、NOAEL は 20ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当）とした。イヌ 13 週間試験では、フェンピロキシメートを 0、2、10、または 50mg/kg 体重/日用量でカプセルにより経口投与した。10mg/kg 体重/日群で増体量減少と臨床徴候（下痢、削痩、軽度徐脈の発現率上昇）を基に、NOAEL は 2mg/kg 体重/日とした。同様のデザインの 52 週間試験では、0、0.5、1.5、5、または 15mg/kg 体重/日用量を投与した場合に、15mg/kg 体重/日群で増体量の減少と

総蛋白レベルの低下を認めたことから、NOAELは5mg/kg 体重/日とした。

0、25、100、400、または800ppmの混餌濃度で投与したマウス18ヵ月発がん性試験では、雌雄 400ppm 群で増体量、絶対体重、摂餌量の減少を認めたことから、NOAEL は 100ppm (9.5mg/kg 体重/日に相当) とした。発がん性の証拠は認められなかった。0、10、25、75、または150ppm混餌濃度のラット104週間試験では、雄75ppm群で体重と増体量の減少を認めたことから、NOAEL は 25ppm (1mg/kg 体重/日に相当) とした。発がん性の証拠は認められなかった。

0、10、30、または100ppm混餌濃度のラット2世代生殖毒性 (世代当たり1腹) 試験では、F_0 および F_1 世代の 100ppm 群で増体量の減少を認めたことから、母体発生毒性のNOAELは30ppm (2mg/kg 体重/日に相当) とした。

0、1、5、または 25mg/kg 体重/日用量を強制経口投与したラット発生毒性試験では、母体毒性と胎児毒性のNOAELは25mg/kg 体重/日 (検討した最高用量) であった。胎児毒性または催奇形性の証拠は認められなかった。0、1、2.5、または5mg/kg 体重/日用量を強制経口投与したウサギ発生毒性試験では、胚・胎児毒性または催奇形性の証拠はいずれの用量でも認められなかった。母体毒性のNOAELは、5mg/kg 体重/日での軽度作用を基に、2.5mg/kg 体重/日とした。

フェンピロキシメートは、*in vivo* および *in vitro* 試験により、遺伝毒性を十分に検討した。会議では、フェンピロキシメートを遺伝子毒性物質でないと結論した。

雌鶏へ2高用量を21日間隔で投与した場合に、歩行異常や、神経系の形態学的変化は誘発されなかった。

ADIは、ラット104週間試験のNOAEL 1mg/kg 体重/日 (増体量の減少と血漿蛋白濃度の低下に基づく) に安全係数100を適用し、0〜0.01mg/kg 体重とした。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：　100ppm（9.5mg/kg 体重/日に相当、18 ヵ月発がん性試験）

ラット：　25ppm（1mg/kg 体重/日に相当、104 週間発がん性試験）

30ppm（2mg/kg 体重/日に相当、生殖毒性試験）

ウサギ：　2.5mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母体毒性）

イヌ：　5mg/kg 体重/日（52 週間毒性試験）

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.01mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

ヒト観察試験

493　フェンブコナゾール
JMPR
(P-JM-493-930) **930_ Fenbuconazole (Pesticide residues in food 1997 evaluations Part II Toxicological & Environmental) (1997)**

コメント

フェンブコナゾールは速やかに吸収され、著しい胆汁中排泄を介して主として糞便中に排泄される。組織中への有意な残留の証拠は認められなかった。フェンブコナゾールは広範囲に代謝され、分子の多くの部位が酸化またはヒドロキシル化された後（第 I 相）、硫酸塩とグルクロン酸抱合（主としてグルクロン酸抱合）により代謝された（第 II 相）。フェンブコナゾール(工業純度物質および製剤)の皮膚吸収率は、24 時間では投与量の 2～13%、10 時間では<5%であった。

フェンブコナゾールは経口（LD_{50} > 2000mg/kg 体重）、経皮（LD_{50} > 5000mg/kg 体重）、吸入（LC_{50} > 2.1mg/L air）曝露した場合に、低い急性毒性を示した。Buehler 試験で皮膚または眼刺激性、感作性は認められなかったが、maximization test では弱い感作性を認めた。WHO は依然として、フェンブコナゾールを急性毒性物質には分類していない。

混餌投与後、肝腫脹と共に、血液生化学的検査値に対する作用、例えばコレステロールとトリグリセリドレベルの変化や、血清中の肝酵素活性の上昇がマウス、ラット、イヌで認められた。0、20、60、180、または 540ppm 混餌濃度のマウス 13 週間毒性試験では、高用量での肝臓への作用を基に、NOAEL は 60ppm（11mg/kg 体重/日に相当）とした。0、20、80、400、または 1600ppm 混餌濃度のラット 3 ヵ月毒性試験では、高用量での肝臓への作用と甲状腺濾胞細胞の肥大を基に、NOAEL は 20ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当）とした。0、30、100、400、または 1600ppm 混餌濃度のイヌ 13 週間毒性試験では、NOAEL は 100ppm（3.3mg/kg 体重/日に相当）とした。0、15、150、または 1200ppm 混餌濃度のイヌ 1 年試験では、NOAEL は 150ppm（5.2mg/kg 体重/日に相当）とした。当該イヌ

試験では、高用量での増体量の減少、肝肥大の発現率上昇、血液生化学的検査値に対する作用を基に、NOAEL を特定した。

マウス 78 週間毒性および発がん性試験では、雄に 0、10、200、または 650ppm、雌に 0、10、650、または 1300ppm を混餌投与したところ、投与に関連した肝腫脹、ならびに用量依存的な肝細胞肥大と空胞化の明らかな証拠と、投与に関連した肝臓の過形成と腫瘍原性の限られた証拠が最高用量で認められた。NOAEL は 10ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当）であった。0、8、80、または 800ppm 混餌濃度のラット 2 年試験では、主な作用が、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞の肥大、ならびに甲状腺濾胞細胞腺腫の増加であった。また、甲状腺癌が高用量で認められた。NOAEL は 80ppm（3.0mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットでの肝臓および甲状腺への作用の原因を 4～13 週間のラット試験で詳しく検討した結果、生物学的フィードバック機構が明らかとなった。すなわち、肝腫脹から、サイロキシンの代謝と排泄の亢進、甲状腺刺激ホルモンレベルの上昇、甲状腺の肥大/過形成に至る機構である。当該試験で 4 週間後に認められた作用は可逆的だった。フェンブコナゾールの肝毒性を検討するようデザインした試験では、ラットとマウスで認められた肝臓への作用が、フェノバルビタールにより誘発されたものと同様であった。チトクローム P450 活性（CYP2B 型）上昇と共に、肝細胞肥大と増殖が認められた。13 週間投与後のマウス NOAEL は 60ppm（14mg/kg 体重/日に相当）であった。

フェンブコナゾールは、*in vivo* および *in vitro* で遺伝毒性を十分に検討した。会議では、フェンブコナゾールを遺伝子毒性物質でないと結論した。

フェンブコナゾールはラット（0、30、75、または 150mg/kg 体重/日用量）またはウサギ（0、10、30、または 60mg/kg 体重/日用量）のいずれにも催奇形性を示さなかったが、胎児毒性はいずれの種でも認められ、NOAEL は 30mg/kg 体重/日であった。母体毒性の NOAEL は、ラットでは 30mg/kg 体重/日、ウサギでは 10mg/kg 体重/日であった。生殖パラメータに対する作用は 0、8、80、または 800ppm 混餌濃度のラット多世代試験では認められなかったが、前記と同じく胎児毒性は母体毒性と共に高用量で認められた。NOAEL は、80ppm（5.8mg/kg 体重/日に相当）であった。

ADI は、ラット 2 年試験の NOAEL 3mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0～0.03mg/kg 体重とした。会議では、ラット 13 週間試験とマウス 78 週間試験の NOAEL は 1.3mg/kg 体重/日としたが、ADI を導く際にこの数値を用いるべきではないと結論した。ラット 13 週間試験の NOAEL は、より大規模な 2 年試験の結果を鑑み、意義があるとはみなさなかった。会議では、マウスの全体的な NOAEL が 14mg/kg 体重/日であると結論した。この数値は、肝毒性の詳細な試験を含む 13 週間試験から求めた。肝毒性はマウス長期試験では臨界影響であり、13 週間試験の NOAEL は、長期肝毒性試験の最低用量よりも低かった。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：	60ppm（14mg/kg 体重/日に相当、13 週間肝毒性試験）
	10ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当、78 週間毒性試験）
ラット：	20ppm（1.3mg/kg 体重/日に相当、13 週間毒性試験）
	80ppm（3.0mg/kg 体重/日に相当、2 年毒性試験）
	80ppm（5.8mg/kg 体重/日に相当、2 世代生殖毒性試験）
	30mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母体毒性）
ウサギ：	10mg/kg 体重/日（発生毒性試験の母体毒性）
イヌ：	150ppm（5.2mg/kg 体重/日に相当、1 年毒性試験）

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.03mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

ヒト観察試験

495　フェンプロパトリン
JMPR
(P-JM-495-864) **864_ Fenpropathrin (Pesticide residues in food 1993 evaluations Part II Toxicology) (1993)**

コメント

フェンプロパトリンはラットに経口投与した後、ほぼ完全に吸収され、尿および糞便中に排泄された。主な生体内変化反応は、酸部分のメチル基とアルコール部分の 2'および 4'位の酸化、ならびに、エステル結合の開裂に続くグルクロニド、硫酸塩、またはグリシン抱合であった。

フェンプロパトリンは、急性毒性の試験を行い、WHO により中程度に危険な物質に分類されている。

0、3、30、100、300、または 600ppm の混餌濃度を 13 週間投与したラット短期混餌投与試験では、高用量で増体量の減少と臨床徴候を認めたことから、NOAEL は 300ppm（17mg/kg 体重/日に相当）とした。第 2 のラット 13 週間試験では、高用量で増体量の減少を認めたことから、NOAEL は 150ppm（8mg/kg 体重/日に相当）とした。

0、100、250、または 750ppm 用量を投与したイヌの 1 年試験では、250ppm で増体量の減少と臨床徴候（嘔吐、振戦）を認めたことから、NOAEL は 100ppm（3mg/kg 体重/日に相当）とした。

長期毒性/発がん性試験では、マウスに 0、40、150、600ppm を 2 年投与した。NOAEL は、検討した最高用量の 600ppm（56mg/kg 体重/日に相当）であった。発がん性の証拠は認められなかった。

0、1、5、25、125、または 500ppm の混餌濃度で 2 年投与したラット長期毒性/発がん性

試験では、500ppm で増体量の減少を認めたことから、NOAEL は 125ppm（5mg/kg 体重/日に相当）とした。発がん性の証拠は認められなかった。

0、50、150、450、または 600ppm の混餌濃度で 2 年投与した第 2 のラット長期毒性/発がん性試験では、高用量で臨床徴候を認めたことから、NOAEL は 150ppm（7mg/kg 体重/日に相当）とした。発がん性の証拠は認められなかった。

ラット多世代生殖試験では、フェンプロパトリンを 0、5、25、または 250ppm の混餌濃度で投与した。250ppm の F_{3a} 世代で出生児体重の減少を認めたことから、NOAEL は 25ppm（1.6mg/kg 体重/日に相当）とした。

0、40、120、または 360ppm 用量を投与した第 2 の多世代生殖試験では、120ppm 以上で出生児の増体量の減少、雌の死亡率上昇、振戦の発生を認めたことから、NOAEL は 40ppm（3mg/kg 体重/日に相当）とした。

2 件のラット経口催奇形性試験では、0、0.4、2、または 10mg/kg 体重/日、もしくは 0、0.4、1.5、2、3、6、または 10mg/kg 体重/日用量で投与した。同 2 試験では、母体毒性 NOAEL が、それぞれ 2 および 3mg/kg 体重/日、胎児毒性と催奇形性の NOAEL が、いずれも 10mg/kg 体重/日であった。

0、1.5、3、または 6mg/kg 体重/日用量を投与したウサギ経口催奇形性試験では、NOAEL は 6mg/kg 体重/日であった。0、4、12、または 36mg/kg 体重/日用量を投与した第 2 の経口試験では、母体毒性 NOAEL は 4mg/kg 体重/日であった。

フェンプロパトリンを、一連の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験により十分に検討した。会議では、フェンプロパトリンを遺伝子毒性物質でないと結論した。

雌鶏とラットの試験から、フェンプロパトリンの遅発性神経毒性は示唆されなかった。

ヒトの観察所見に関するデータは、1 日許容摂取量の推定には不十分であった。

ADI は、ラット多世代生殖試験、ラット催奇形性試験、イヌ 1 年混餌投与試験の NOAEL 3mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0～0.03mg/kg 体重とした。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：	600ppm（56mg/kg 体重/日に相当、2 年試験）
ラット：	150ppm（7mg/kg 体重/日に相当、2 年試験）
	40ppm（3mg/kg 体重/日に相当、生殖試験）
	3mg/kg 体重/日（催奇形性試験の母体毒性）
ウサギ：	4mg/kg 体重/日（催奇形性試験の母体毒性）
イヌ：	100ppm（3mg/kg 体重/日に相当、1 年試験）

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.03mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

詳しいヒト観察試験

506　ブプロフェジン
JMPR
(P-JM-506-821) **821_ Buprofezin (Pesticide residues in food 1991 evaluations Part II Toxicology) (1991)**

コメント

ブプロフェジンのトキシコキネティクスと代謝についてラットで検討した。経口投与後には速やかに吸収され、排泄された。^{14}C-ブプロフェジンを経口投与した場合では、放射能が組織中に広く分布した。48 時間後、投与した放射能の 91～93%が排泄された（糞便中に 70～80%、尿中に 22～25%）。24 時間後では、最高 38%が胆汁中に排泄された。ブプロフェジンは、フェニル環のヒドロキシル化と硫黄の酸化により代謝される。

ブプロフェジンの急性経口毒性は、マウス、ラット、ハムスター、ウサギにおいては低かった。WHO はブプロフェジンを「通常の使用により急性の危険をもたらす可能性が低い」物質に分類している。

ラット 90 日試験では、ブプロフェジンを 0、40、200、1000、または 5000ppm の混餌濃度で投与した。NOAEL は 40ppm（雄では 3.4mg/kg 体重/日、雌では 4.1mg/kg 体重/日に相当）であった。高濃度では、臓器重量の増加と組織学的変化が肝臓と甲状腺に認められた。

イヌ 13 週間試験では、ブプロフェジンを 0、2、10、50、または 300mg/kg 体重/日用量でゼラチンカプセルにより経口投与した。NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。血漿アルカリフォスファターゼ活性の上昇と肝臓重量の増加は、いずれの高用量（50 と 300mg/kg 体重/日）でも認められた。

イヌ 2 年試験では、ブプロフェジンを 0、2、20、または 200mg/kg 体重/日用量でゼラチンカプセルにより経口投与した。NOAEL は 2mg/kg 体重/日であった。肝臓重量の増加（小

葉中心肝細胞の腫脹と胆管過形成を伴う）が高用量で認められた。

ブプロフェジンを 0、50、200、または 800mg/kg 体重/日用量でラットに、あるいは、0、10、50、または 250mg/kg 体重/日用量でウサギに投与した催奇形性試験では、催奇形性の徴候は認められなかった。いずれの動物種でも、母体毒性の NOAEL は 50mg/kg 体重/日であった。

2 件の生殖試験では、0、10、100、または 1000ppm の混餌濃度でブプロフェジンをラットに投与した。このうち最初の試験は 2 世代試験で、出生児増体量に対する有害作用に対して、明確な NOAEL を特定することはできなかった。1000ppm でのみ、両世代の同腹児に、一貫した投与関連の作用が認められた。F_2 世代に認められなかった作用は、F_1 世代でも認められなかった。第 2 の試験は 1 世代試験で、2 回交配した。投与に起因した唯一の作用は、1000ppm での再現性のある出生児増体量の減少であった。当該試験では NOAEL は 100ppm（雄では 6.4mg/kg 体重/日、雌では 8.9mg/kg 体重/日に相当）であった。

0、20、200、2000、または 5000ppm 混餌濃度のマウス長期/発がん性試験では、NOAEL は 20ppm（雄では 1.82mg/kg 体重/日、雌では 1.89mg/kg 体重/日に相当）であった。肝絶対重量は 200ppm 以上で増加した。肝細胞腺腫の発現率は、雌 5000ppm 群で上昇した。肺腺腫と癌の全体的な発現率上昇が、雄の 200 および 5000ppm 群で認められたが、1000ppm 群では認められなかった。しかし、発現率は同マウス系の既存対照範囲内であった。

ブプロフェジンを 0、5、20、200、または 2000ppm の混餌濃度で 24 ヵ月投与したラット試験では、NOAEL は 20ppm（雄では 0.9mg/kg 体重/日、雌では 1.1mg/kg 体重/日に相当）であった。甲状腺の絶対重量と甲状腺上皮細胞の肥大と過形成の発現率は 200ppm 以上で上昇した。肝過形成結節の発現率は、2000ppm 群でやや上昇した。会議では、説得力のある発がん性の証拠は齧歯動物では認められなかったと結論した。

既存の *in vitro* および *in vivo* 遺伝毒性試験を審査した結果、会議では遺伝毒性の証拠はな

いと結論した。

ADI は、ラット 2 年試験の NOAEL に安全係数 100 を適用して求めた。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：　20ppm（1.82mg/kg 体重/日に相当）

ラット：　20ppm（0.9mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：　2mg/kg 体重/日

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.01mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

ヒト観察試験

526　フルシトリネート
JMPR
(P-JM-526-724) **724_ Flucythrinate (Pesticide residues in food 1985 evaluations Part II Toxicology) (1985)**

コメント

フルシトリネート代謝の主な機序は、アルコール部分のパラ位と酸性部分の gem-ジメチル基でのエステル開裂と酸化である。フルシトリネートは生物濃縮されず、代謝物は主に尿中に排泄され、組織中には蓄積しない。

フルシトリネートの毒性プロファイルは類縁のピレスロイド系化合物と同様であるが、急性経口毒性は比較的高い。マウスでの肝細胞腫瘍の発現は、当該作用に対するマウスの既知の感受性を基に、生物学的意義はないものとみなす。

フルシトリネートは、ラットまたはウサギに催奇形性を示さない。生殖試験では軽度の母体体重の減少を生じることが認められたが、懸念するレベルではなかった。

フルシトリネートは複数の試験でラットに優性致死作用、ならびに変異原性を示さなかった。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：　混餌濃度 30ppm（4.0mg/kg 体重に相当）

ラット：　混餌濃度 30ppm（1.6mg/kg 体重に相当）

イヌ：　混餌濃度 100ppm（2.5mg/kg 体重に相当）

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0〜0.02mg/kg 体重

今後必要な研究または情報

1. マウスで認められた軽度の神経脱髄に関連したフルシトリネートの生物活性、ならびに、フルシトリネートの神経伝達物質に対する作用の有無に関する詳しい研究。
2. ヒト観察試験。

527　フルシラゾール
JMPR
(P-JM-527-896) **Flusilazole (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological Environmental)**

コメント

ラットに ^{14}C-標識したフルシラゾールを経口投与すると、急速に吸収され、尿中及び糞便中に速やかに排泄され、呼気中ではごくわずか回収された。投与用量の 90%以上が、96 時間以内に消失した。フェニル基を標識した化合物からの ^{14}C は、主として糞便中に排泄（雄では 87%及び雌では 59%）されたが、トリアゾール-3 標識化合物は尿中に回収された（雌雄各 72%）。^{14}C の組織残留性は、低かった（屍体を除き、<1%）。ラットでは、^{14}C-フルシラゾールは幅広く代謝された。吸収後、トリアゾール環が開裂された。回収された親化合物は投与用量の 2～11%のみであり、主として糞便中に検出され、尿中濃度は 1%未満であった。

単回経口投与後のフルシラゾールはマウス、ラット及びウサギに対して軽度の毒性を示し、吸入及び経皮投与後にはラット及びウサギに対して軽微な毒性を示した。ラットの経口 LD_{50} は 500mg/kg 体重超、ウサギの皮膚 LD_{50} は 2000mg /kg 体重超、及びラットの吸入 LC_{50} は 6.8～7.7mg/l であった。フルシラゾールは、ウサギの眼及び皮膚に対して軽微な刺激性を示し、モルモットでは本質的に皮膚に刺激性を示さず皮膚感作物質ではなかった。WHO はフルシラゾールを「軽度の危険性がある」と分類した。

マウス（90 日）、ラット（90 日）及びイヌ（90 日及び 1 年）にフルシラゾールを反復経口投与すると、主として肝臓（肝細胞性肥大、過形成及び空胞形成）及び膀胱（尿路上皮過形成及び空胞形成）の病変を示した。肝臓及び／又は膀胱の病変が見られたことから、NOAEL はマウスでは 25ppm（4mg/kg 体重/日に相当）、ラットでは 125ppm（2 件の 90 日間試験では平均 8.1mg/kg 体重/日に相当）及びイヌ（1 年間試験）では 5ppm（0.14mg/kg 体重/日に相当）であった。ウサギにおけるフルシラゾールの 21 日間反復経皮投与試験では、200mg/kg 体重/日以下では用量に相関した全身毒性は見られなかった。

2 件の 18 ヵ月間発がん性試験では、フルシラゾールを、最初の試験では雌雄マウスに 0、5、25 及び 200ppm の用量で、第二試験では雄マウスに 0、100、500 及び 1000ppm 用量で、雌マウスに 0、100、1000 及び 2000ppm の用量で混餌投与した。100ppm において雄に肝毒性及び膀胱過形成が見られたことから、2 試験に対する全般的 NOAEL は 25ppm（3.4mg/kg 体重/日に相当）であった。第二の試験では、100ppm（14mg/kg 体重/日に相当）以上の雄及び 1000ppm（200mg/kg 体重/日に相当）以上の雌で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度の増加が観察された。これらの用量では、肝臓の病変（巣状壊死、肝細胞性肥大、過形成及び空胞化）が見られた。フルシラゾールは、第二の試験では発がん性を示した。

2 件の 2 年間毒性試験及び発がん性試験では、フルシラゾールをラットに 0、10、50 及び 250ppm（最初の試験）の用量で、0、125、375 及び 750ppm（第二の試験）の用量で混餌投与した。最初の試験では、50ppm では軽度の腎毒性（雌の腎盂腎炎及び雄の水腎症）が見られたことから、NOAEL は 10ppm（0.4mg/kg 体重/日に相当）であった。第二の試験では、膀胱の病変（尿路上皮壊死、剥脱及び過形成）を示した 750ppm（31mg/kg 体重/日に相当）では、雌雄動物における膀胱移行細胞の発生頻度の増加及び雄動物における精巣のレーディッヒ細胞腫瘍の発生頻度の増加が見られた。フルシラゾールは、第二の試験では発がん性を示した。

精巣のレーディッヒ細胞腫瘍が発生するメカニズムを検討する特別な 2 週試験を、ラットを用いて実施した。フルシラゾールは、in vivo では 20mg/kg 体重/日以上の用量では、用量相関性の血清テストステロン及びアンドロステンジオン濃度の低下、及びステロイド生合成に関する酵素を阻害することによる培養した精巣のリーディッヒ細胞中のテストステロン及びエストラジオール濃度の低下を生じた。

2 世代生殖毒性試験では、ラットにフルシラゾールを 0、5、50 及び 250ppm の濃度で混餌投与した。50ppm で肝病変が見られたことから、親動物の全身毒性に対する NOAEL は 5ppm（0.34mg/kg 体重/日に相当）であった。250ppm で分娩中に投与に関連した死亡率、妊娠期間の炎症及び同腹仔の生存新生児数の低下及び新生児成長が遅れたことから生殖毒性に対する NOAEL は 50ppm（4.0mg/kg 体重/日に相当）であった。

3 件の発生毒性試験を、ラットを用いて実施した。最初の試験では 0、10、50 及び 250mg/kg 体重/日を、2 番目の試験では 0、0.4、2、10、50 及び 250mg/kg 体重/日を、3 番目の試験では 0、0.2、0.4、2、10 及び 100mg/kg 体重/日を投与した。発生毒性試験では、ラットにフルシラゾールを妊娠 7～16 日目に 0、50、100、300 及び 900ppm（0、4.6、9、27 及び 79mg/kg 体重/日に相当）の用量で混餌投与した。投与期間中に 27mg/kg 体重/日以上で体重増加量及び摂餌量がわずかに減少したことから、母動物毒性に対する NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。9mg/kg 体重/日以上で吸収の増加、妊娠期間の延長、同腹仔数の低下及び骨格の変異/以上の発生頻度が高かったことから、胚・胎児毒性に対する NOAEL は 4.6mg/kg 体重/日であった。250mg/kg 体重/日では口蓋裂の発生頻度の増加が見られた。催奇形性に対する NOAEL は 100mg/kg 体重/日であった。

ウサギを用いた 3 件の発生毒性試験では、フルシラゾールを 0、2、5 及び 12mg/kg 体重/日（最初の試験）を、0、12 及び 35mg/kg 体重/日（2 番目の試験）を、0、7、15 及び 30mg/kg 体重/日（3 番目の試験）を妊娠 7～19 日目に混餌投与した。15mg/kg 体重/日以上で一般毒性及び流産の発生頻度/総吸収数の増加が見られたことから、母動物及び胚・胎児毒性に対する NOAEL は 12mg/kg 体重/日であった。生存同腹仔数が催奇形性を評価するのに十分であった高用量の 15mg/kg 体重/日以下では催奇形性所見は見られなかった。

フルシラゾールは、一連の in vivo 及び in vitro 試験を用いた適切に遺伝毒性について試験された。本会議はフルシラゾールが遺伝毒性はないと結論した。

イヌを用いた 1 年間混餌投与試験の 5ppm（0.14mg/kg 体重/日に相当）の NOAEL 及び安全係数 100 から、ADI を 0～0.001 mg/kg 体重に設定された

毒性学的評価

毒性を生じない用量

マウス：25ppm（3.4mg/kg 体重/日に相当）（18 ヵ月毒性試験及び発がん性試験）

ラット：10ppm（0.4mg/kg 体重/日に相当）（2 年間毒性試験及び発がん性試験）

5ppm（0.34mg/kg 体重/日に相当）（2 世代生殖毒性試験における母動物毒性）

50ppm（4mg/kg 体重/日に相当）（2 世代生殖毒性試験）

4.6 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における胚・胎児毒性）

100mg/kg 体重/日（発生毒性試験における催奇形性）

ウサギ：12mg/kg 体重/日（発生毒性試験おける母動物及び胚・胎児毒性）

15mg/kg 体重/日（発生毒性試験における催奇形性）

イヌ：5ppm（0.14mg/kg 体重/日に相当）（1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.001 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトでの観察

530　フルトラニル
JMPR
(P-JM-530-999) Pesticide Residues in food - 2002 - Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, FLUTOLANIL (2002)

コメント

以下に報告するフルトラニルの毒性に関する試験は、1977～1990 年に実施した。多くの試験が GLP の採択前に実施されたが、データベースの全体的な質と報告の基準は適切であるとみなした。

ラットでの吸収と代謝を検討した 2 試験では、異なる溶媒を用いた。[アニリン環-U-^{14}C] フルトラニルは速やかに吸収され、投与から 2 時間後に血液と組織で放射能がピーク濃度に達成した。肝臓と腎臓で 2 時間後に達した放射能の最高濃度は、全血のそれぞれ、3.5 および 2.5 倍高かった。経口量の吸収範囲は、尿中排泄から推定したところ、用量と投与回数（単回または反復）により変化した。経口量 20mg/kg 体重の最大吸収率は約 70%であった。100mg/kg 体重/日用量の吸収は同様であったが、1000mg/kg 体重/日では約 10%に低下したことから、強制経口投与後に達する全身濃度にプラトーが存在することが示唆される。吸収の飽和量の減少が混餌投与後に認められ、組織残留濃度と肝臓腫脹の発現頻度は概して、極めて高用量まで用量反応関係を示した。排泄は急速で（24 時間以内で>80%）、尿および糞便中の排泄率は試験間で異なり、反復投与後では尿中排泄率が上昇した。主要な尿中代謝物は、投与量の最高 57%を占めていたデスイソプロピルフルトラニルで、遊離型かグルクロニド（主に硫酸抱合体）として認められた。第 I 相代謝の誘導および／またはフルトラニルの抱合の証拠が、反復投与後に得られた。アミド架橋に開裂の証拠は認められなかった。28 日または 2 年投与後の組織残留濃度の測定から、フルトラニルがラットでは生物濃縮されないことが明らかとなった。

フルトラニルは、経口、経皮、吸入、腹腔内、皮下で投与した場合に、極めて低い急性毒性を示した（LD_{50}、>10000mg/kg 体重）。特殊な急性毒性の証拠は認められなかった。

フルトラニルは皮膚に対して刺激性と感作性を示さなかったが、眼に対してはやや刺激性を示した。WHO（2000）はフルトラニルを「通常の使用により急性の危険をもたらす可能性が低い」物質に分類している。

マウス、ラット、イヌの最高2年の反復投与試験では、作用のパターンは同様で、肝腫脹、増体量の減少、軽度の血液学的障害を認めた。より短期のラットとイヌの試験では甲状腺重量増加の証拠をいくつか認めた。ラット2年毒性および発がん性試験では、肝臓の空胞変性の発現頻度上昇が10000ppm（460mg/kg 体重/日に相当）、脾臓への作用（細胞要素の減少）が2000ppm（87mg/kg 体重/日に相当）以上で認められた。イヌ90日毒性試験で認められたいずれの所見もイヌ 2 年毒性試験では再現されなかった。これはおそらく、高用量（250mg/kg 体重/日以上）で認められた嘔吐により、2年試験が進むにつれて吸収量が減少し、いずれの作用も低減されたためと考えられる。他の作用の範囲は、試験または動物種間で一貫したパターンを示さず、明らかな用量反応関係も、投与関連の証拠も認められなかった。上記3動物種では、重度毒性の明らかな証拠なしに、許容限界値を上回る用量でフルトラニルを投与できた。非腫瘍性作用の NOAEL は、マウスでは 1500ppm（170mg/kg 体重/日に相当）、ラットでは200ppm（9mg/kg 体重/日に相当）、イヌでは50mg/kg 体重/日であった。

30000ppm（3300mg/kg 体重/日に相当）の混餌濃度でフルトラニルをマウスに投与した場合では、肝細胞腺腫と癌腫の発現率が上昇し、肝臓重量が10～20%増加した。腫瘍発現率の上昇は統計学的に有意でなく、その値は他の対照値の範囲内にあった。会議では、ヒトリスク評価に対する肝腫瘍の意義はないと結論した。

ラットでは、フルトラニルによる全体的な腫瘍発現率、肝細胞性または甲状腺の腫瘍発現率の上昇は認められなかった。2000ppm 以上の混餌濃度では、まれな肝臓の胆管腫と膀胱の乳頭腫の発現率に軽微で、統計学的に有意でない上昇が認められたが、0、40、200ppmではいずれも認められなかったことから、懸念はないものとみなした。肝臓がフルトラニルの作用標的器官であることを考えれば、胆管腫も重要と考えられるが、胆管腫の発現率（10000ppm の雌雄と 2000ppm の雌で 1/50）は2群合わせて 3/200（1.5%）で、他の対照群の発現率（最高 1.4%）と比べて有意に高くなかった。膀胱の乳頭腫の発現率（2000ppm

の雌と 10000ppm の雄で 1/50、10000ppm の雌で 2/50）は、他の雌対照群（0～1.6%）と比べてわずかに高く、他の雄対照群（0～3%）の範囲内にあった。フルトラニル投与例に膀胱の過形成反応の証拠は認められなかった。膀胱の乳頭腫と肝臓の胆管腫は自発的に生じる場合があることから、これらの腫瘍の明確な NOAEL は 200ppm（9mg/kg 体重/日に相当）とし、会議ではこうしたまれな腫瘍の発現率が低いことから、全体的なリスク評価に対する意義はないと結論した。

フルトラニルの中等度細胞毒性濃度では、代謝活性化存在下、チャイニーズハムスター肺細胞の染色体異常が弱陽性との報告があった。他の適切な *in vitro* 試験 5 件と *in vivo* 染色体作用（小核誘発）試験では結果は陰性であった。工業用純度材料に存在する 4 つの不純物の細菌遺伝子突然変異試験からは、不純物が復帰突然変異を誘発しないことが明らかとなった。会議では、総合的な科学的根拠の重要度に基づき、フルトラニル（工業用純度）を遺伝子毒性物質でないと結論した。

遺伝毒性がみられず、腫瘍発現率に統計学的に有意でない上昇を認めたことから、明確な NOAEL を特定し、会議ではフルトラニルがヒトに発癌リスクをもたらす可能性が低いと結論した。

フルトラニルのラット 2 世代生殖毒性試験では特殊な生殖作用は認められなかった。一般毒性の唯一の徴候（肝臓重量の増加）はいずれの親世代でも同様の頻度で生じたことから、特殊な作用が子宮あるいは生後初期の曝露に関連して認められなかったことが示唆された。最高用量母ラット群の F_1 雄出生児では、精巣胚上皮の萎縮の頻度に軽微であるが、統計学的に有意でない増加がみられたが、生殖機能の変化と無関係であった。一般毒性と生殖毒性の NOAEL は、検討した最高用量の 20000ppm（1600mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットとウサギの発生毒性試験の結果から、検討した最高用量（1000mg/kg 体重/日）での特殊な胎児毒性または催奇形性は示唆されなかった。会議では、フルトラニルが催奇形性物質でないと結論した。

会議では、既存のデータベースが、胎児、乳児、小児へのフルトラニルの危険性の有無を

明らかとするのに十分であると結論した。

生産または製剤プラントの労働者、あるいは、フルトラニルの調合担当者に有害所見の報告はなかった。

会議では、ラット長期毒性および発がん性試験で認められた赤血球への作用と脾臓細胞要素の減少の発現率上昇に対する NOAEL 200ppm(9mg/kg 体重/日に相当)に安全係数 100 を適用し、ADI を 0～0.09mg/kg 体重とした。

会議では、フルトラニルの急性致死量が低く、単回投与に関連した臨床徴候と作用、ならびに発生作用が認められなかったことから、急性 RfD の特定は不要と結論した。

毒性学的評価

リスク評価に意義のあるレベル				
動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	18 ヵ月毒性および発がん性試験[a]	毒性	1500ppm (170mg/kg 体重/日に相当)	7000ppm (840mg/kg 体重/日に相当)
		発がん性	30000ppm (3300mg/kg 体重/日に相当)[d]	—
ラット	2 年毒性および発がん性試験[a]	毒性	200ppm (9mg/kg 体重/日に相当)	2000ppm (87mg/kg 体重/日に相当)
		発がん性	200ppm (9mg/kg 体重/日に相当)	2000ppm (87mg/kg 体重/日に相当)
	2 世代生殖毒性試験[a]	親・出生児毒性	20000ppm (1600mg/kg 体重/日に相当)[d]	
	発生毒性[b]	母体、胚・胎児毒性	1000mg/kg 体重/日[d]	—

ウサギ	発生毒性[b]	母体、胚・胎児毒性	1000mg/kg 体重/日[d]	—
イヌ	2年毒性試験[c]	毒性	50mg/kg 体重/日	250mg/kg 体重/日

[a] 混餌投与

[b] 強制経口投与

[c] カプセル

[d] 検討した最高用量

ヒト1日許容摂取量の推定値

0～0.09mg/kg 体重

急性参照用量の推定値

不要

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

詳しいヒト観察試験

542　フルメトリン
JMPR
(P-JM-542-917) Flumethrin (Pesticide residues in food 1996 evaluations Part II Toxicological)

コメント

フルメトリンは、検討した全動物種における経口投与後速やかに吸収されていたが、完全には吸収されなかった。投与2日後のラット組織中の濃度は、血液中濃度の3倍から50倍低かった。肺ではその他の組織より高い濃度であり、中枢神経系では最低値であった。主として糞便中に排泄された。主要代謝物はフルメトリン酸であり、ラットの急性及び4週混餌投与試験の親物質よりは明らかな毒性を示さず、細菌を用いた復帰突然変異を誘発しなかった。

実験動物のフルメトリンの急性経口毒性は、軽度から中等度である。報告された毒性の発現は、主として流涎（CS）症状を伴う舞踏病アテトーゼとして周知であるものとほとんど一致している。この症状はα-シアノ-3-フェノオキシベンジルアルコール類などのその他の殺虫剤であるピレスロイドにより生じる。急性経皮投与後、フルメトリンの毒性は低かった。その一般状態は、経口投与後に見られるものと同等であった。1%の滴下製剤の5ml/kg体重を経皮投与した後、急性毒性所見は見られなかった。皮膚及び眼の刺激性試験では、有効成分には、刺激性がないことがわかった。1%の滴下製剤を用いた局所刺激性試験では、軽度で一過性の皮膚病変（主としてほんの僅かに判別できる紅斑及び／又は腫脹）を示したが、眼粘膜の変化は観察されなかった。WHOは、急性毒性があるとしてフルメトリンを分類しなかった。

フルメトリンをラットに0、10、40及び160ppmの用量で3ヵ月間、イヌに0、25、50、100及び200ppmの用量で混餌経口投与すると、NOAELはラットでは10ppm（0.7mgkg体重/日に相当）、イヌでは25ppm（0.88mgkg体重/日に相当）であった。両動物種において、主要な所見は皮膚の病変であったが、フルメトリンに起因した一次的皮膚炎によるものではなく、付随する出血、時として炎症のために頻繁にひっかくことに起因した。α-シアノピレスロイドは感覚異常を生じることが知られており、観察された皮膚病変の最も多く考えら

れる原因であると考えられる。毒性学的試験では、免疫毒性（例えば、白血球数又はその他の関連臓器（胸腺、脾臓）に対する影響）を示す所見は得られなかった。

ラットに 0、0.5、1 及び 2mg/kg 体重/日を妊娠 6～15 日目に、ウサギに 0、0.5、1.7 及び 6mg/kg 体重/日を妊娠 7～19 日目に投与した発生毒性試験結果では、フルメトリンは母動物に毒性を示した用量範囲では催奇形を示す所見が得られなかった。また、両動物種では、母動物毒性を生じた用量で若干の胎児毒性が観察された。NOAEL は、ラットでは 0.5mg/kg 体重/日、ウサギでは 1.7mg/kg 体重/日であった。

ラットにフルメトリンを 0、1、5 及び 50ppm の用量で混餌投与した 2 世代生殖毒性試験では、主要な生殖毒性を示さなかった。高用量では新生児生存数の低下、体重増加量の減少及び新生児の特定の姿勢をとる行動の変化が動物毒性に副次的変化と考えられた。NOAEL は 5ppm（0.36mg/kg 体重/日に相当）であった。

長期毒性試験及び発がん性試験は、フルメトリンの現在使用されている異性体の混合物を用いて実施されていない。しかし、ラットにトランス Z を低含量で含むフルメトリンを 0、2、10、50 及び 250ppm の用量で混餌投与した 2 年間試験は利用可能であった。皮膚病変がラットにおいて 50 及び 250ppm で見られ、雄ラットでは胆管の軽度の増殖が認められた。坦癌ラット数も特異的腫瘍の発生頻度も増加しなかった。本会議は、以下の毒性学的所見について考慮した：

(i) トランス Z を低含量で含むフルメトリンには、発がん性の可能性がない。

(ii) シアハロソリン（WHO、1990a）、シペルメトリン（WHO、1989a）、フェンバレレート（WHO、1990d）及び関連したレスメスリン（WHO、1989b）等のその他のピレスロイド類にも、発がん性の可能性がない。

(iii) ペルメトリン（WHO、1990b）を投与した結果、3 試験において雌マウスでは肺腫瘍の発生頻度が軽度に増加したが、ラット及び雄マウスのいずれにおいても増加は認められなかった。

(iv) デルタメトリンの投与は、1 試験でラットにおいて詳細不明の甲状腺腺腫を伴ったが、その他の試験（WHO、1990c）において、マウス及びいずれの動物種にも腫瘍は誘発されなかった。

(v) フルメトリンには、種々のエンドポイント含む多くの十分に実施された試験では遺伝毒性はなかった。

(vi) フルメトリンには、感作性を示さなかった。

(vii) 前腫瘍性反応は、13 週間までの試験では認められなかった。本会議は、低含量のトランスZ製剤を試験したラットの試験では、フルメトリンの現在使用された異性体の混合物中に存在するトランスZ異性体について評価されていると判断した。

ラットにフルメトリンを非常に毒性が強い用量を経口投与すると、神経系の機能不全を生じることがあるが、その影響には急速に回復し、中枢又は末梢神経系に対する形態的な障害を伴わなかった。

実験動物を用いた薬理学的試験では、バイタル機能の障害所見は見られなかった。フルメトリンの子ウシ及びウシに対する忍容性を検討する試験では、動物が投与部位をなめても、有意な作用を示さなかった。

ラットを用いた2世代生殖毒性試験での0.36mg/kg体重/日のNOAEL及び安全係数100から、ADI を 0～0.004 mg/kg 体重に設定された。

毒性学的評価

<u>毒性を生じない用量</u>

ラット：10ppm（0.7mg/kg 体重/日に相当）（13 週間及び 15 週間毒性試験）

5ppm（0.36mg/kg 体重/日に相当）（2 世代生殖毒性試験）

0.5 mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

ウサギ：1.7mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物及び胎児毒性）

イヌ：25ppm（0.88mg/kg 体重/日に相当）（13 週毒性試験）

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.004 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

げっ歯動物、イヌ又は曝露されたヒトの被験者で計画されるか、進行中であるすべての試験結果

546　プロクロラズ
JMPR
(P-JM-546-990) **Pesticide Residues in food 2001 - Toxicological evaluations, PROCHLORAZ (2001)**

コメント

プロクロラズはラットに経口投与した後、速やか、かつ完全に尿および糞便中へ排泄された。顕著な性差が認められ、雌では糞便排泄が優位であった。5mg/kg 体重[^{14}C]プロクロラズを雌雄ラットの胆管にカニューレで単回経口投与した後、回収された標識元素の量に性差は認められなかった。プロクロラズはよく吸収され、投与量の平均 74%が胆汁、尿、ケージ洗浄液、屍体から回収された。胆汁中排泄が主な消失経路であった。5mg/kg 体重経口投与後の組織濃度は極めて低く、投与から 96 時間後の肝臓中濃度は>0.1mg/kg とわずかであった。100mg/kg 体重投与から 96 時間後まで、雌雄の肝臓、腎臓、血液、血漿中の濃度、ならびに雌の肺と副腎中の濃度は>1mg/kg であった。

いずれの用量でも主な代謝経路は、イミダゾール環の開裂と小断片の初期の喪失による M1 および M2 の生成で、糞便中に認められた主な化合物として著しい量の未変化プロクロラズが認められた。さらなる代謝により得られるフェノキシエチル尿素は主として糞便中に排泄されるか、さらに代謝されてフェノキシエタノールを経、酸となった。後者の 2 化合物は遊離または抱合型で主として尿中に排泄され、トリクロロフェノキシ酢酸が尿中の主要代謝物として認められた。この酸は少量がさらに代謝されてトリクロロフェノールとなり、やはり尿中に排泄された。この他の代謝経路としては、芳香環ヒドロキシル化ある。

プロクロラズは、低い急性毒性を示す。ラット経口投与時の LD_{50} は 1600～2400mg/kg 体重で、主な毒性作用は可逆的な中枢神経系の抑制と胃腸刺激であった。WHO（1999）はプロクロラズを「軽度に危険な（slightly hazardous）」物質に分類している。皮膚塗布後 LD_{50} はラットでは>2100mg/kg 体重、ウサギでは>3000mg/kg 体重、ラットに 4 時間

吸入曝露した場合の LC_{50} は>2.2mg/L（達成可能な最高濃度）であった。4 時間曝露後にウサギの眼および皮膚刺激性はなく、Magnusson と Kligman maximization test でモルモット皮膚感作性は認められなかった。

マウス、ラット、イヌの短期試験では、肝臓が主な標的器官であった。プロクロラズの経口投与後、ラットとマウスの肝ミクロソーム混合機能オキシダーゼ系が強力に誘導される。誘導スペクトルはフェノバルビタールの場合と同様で、チトクローム P450 酵素の量と活性が上昇した。40mg/kg 体重/日のイヌ 14 日用量設定試験では、血清アルカリ性ホスファターゼ活性が 3 日目から次第に上昇し、投与を通して上昇が続いた。3 日目のアルカリフォスファターゼ活性上昇の NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。上記 3 動物種の 13 週間試験では肝臓重量が増加した。この反応は、肝混合機能オキシダーゼ系の誘導を反映したものとみなした。マウスとラットでは肝細胞腫脹が、マウスでは門脈周囲脂肪の浸潤とグリコーゲンの減少が認められた。イヌの肝臓に病理組織学的変化は認められなかった。いずれの試験でも作用は用量依存的で、4 週間の回復期間後に部分的な逆転を認めた。イヌでは、前立腺と精巣の重量減少も認めた。NOAEL はマウスでは 6mg/kg 体重/日、イヌでは 2.3mg/kg 体重/日であったが、最低用量（6mg/kg 体重/日）で肝臓重量の増加、時として中毒の徴候（流涎、下痢の増加）が認められたため、ラットで NOAEL は特定できなかった。

マウスおよびラット長期試験、ならびにイヌの 2 年試験でも肝臓が主な標的器官であった。NOAEL は、ラットでは 1.3mg/kg 体重/日、イヌでは 0.9mg/kg 体重/日で、ラットでは発がん作用は認められなかった。マウス試験では、肝腺腫と癌腫の発現率上昇が、雌雄の ≥325ppm 濃度群で認められた。対照群との有意差は雌雄 78ppm（7.5mg/kg 体重/日に相当）群の肝腫瘍の数には認められなかったことから、この値を NOAEL とした。プロクロラズは、マウスに肝発がん性を示した。

外因性代謝活性化系の存在下と非存在下でのチャイニーズハムスター卵巣細胞の *in vitro* 姉妹染色分体交換試験で認められた弱陽性反応を除いて、総合的な遺伝毒性試験の結果は一貫して陰性であった。会議では、プロクロラズが遺伝子毒性物質である可能性は低いと結論した。

ラットを用いた肝臓癌形成のイニシエーション段階とプロモーション段階に対するプロクロラズの作用を検討したところ、弱い腫瘍プロモーター作用を及ぼすが、同プロセスを開始しないことが示唆された。齧歯動物に特異的な弱い肝癌誘発性をフェノバルビタールと同様の作用機序で示した。肝臓で認められた腫瘍発現率の上昇が種特異的な閾値現象であったことから、会議では、プロクロラズがヒトに発がんリスクをもたらす可能性は低いと結論した。

ラット2世代生殖毒性試験では、混餌濃度625ppmでのみ生殖機能に影響が認められ、同腹児全死亡が数匹の雌にみられた他、出生時の平均同腹児数減少、出生時の出生児死亡率上昇、出生児の発育障害、さらに親毒性が認められた。親と出生児毒性のNOAELは38ppm（3.1mg/kg 体重/日に相当）であった。プロクロラズは、ラットとウサギのいずれにも催奇形性を示さなかった。ラット発生毒性試験では、100mg/kg 体重/日用量で、母ラットと胚・胎児に毒性を認めた。NOAELは、母体毒性が6mg/kg 体重/日、発生毒性が25mg/kg 体重/日であった。ウサギ発生毒性試験では、母体毒性と胎児毒性が160mg/kg 体重/日で認められ、母体および胎児毒性のNOAELは40mg/kg 体重/日であった。

ラットとイヌの血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性にプロクロラズの影響は認められなかった。

プロクロラズとプラント代謝物M1およびM2をラットに経口投与し、急性毒性を比較した試験では、毒性の徴候は質的に同様であったが、プロクロラズはいずれの代謝物よりも急性毒性が強かった。トリクロロフェノールも、プロクロラズより急性毒性が弱かった。イヌでは、M2とトリクロロフェノールがプロクロラズより急性毒性が弱く、M1は同用量で同様の毒性反応を誘発した。M1とM2のいずれも、*S. typhimurium*では復帰突然変異を誘発しなかった。

1974年のプロクロラズの合成開始と1980年の市場導入以来、皮膚および眼刺激性は、プロクロラズを含む製品に著しく曝露されたヒトで数例のみ報告されている。

毒性学的評価

会議では、既存のデータベースが、胎児、乳児、小児へのプロクロラズの危険性の有無を明らかとするのに十分であると結論した。

会議では、イヌ2年試験の肝臓に対する作用のNOAEL 0.9mg/kg 体重/日、ラット2年試験のNOAEL 1.3mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、1983年にADIを0～0.01mg/kg体重とした。

会議では、イヌ14日試験の3日目の肝臓に対する作用（血清アルカリ性ホスファターゼ活性の上昇）のNOAEL 10mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、急性参照用量を0.1mg/kg 体重とした。

リスク評価に意義のあるレベル

動物種	試験	作用	NOAEL	LOAEL
マウス	2年毒性および発がん性試験[a]	毒性	78ppm（7.5mg/kg体重/日に相当）	325ppm（33mg/kg体重/日に相当）
		発がん性	78ppm（7.5mg/kg体重/日に相当）	325ppm（33mg/kg体重/日に相当）
ラット	2年毒性および発がん性試験[a]	毒性	38ppm（1.3mg/kg体重/日に相当）	150ppm（5.1mg/kg体重/日に相当）
		発がん性	625ppm（28mg/kg体重/日に相当）[c]	—
	多世代生殖毒性[a]	親毒性	38ppm（3.1mg/kg体重/日に相当）	150ppm（13mg/kg体重/日に相当）
		出生児毒性	38ppm（3.7mg/kg体重/日に相当）	150ppm（16mg/kg体重/日に相当）
	発生毒性[b]	母体毒性	6mg/kg 体重/日	25mg/kg 体重/日
		胚・胎児毒性	25mg/kg 体重/日	100mg/kg 体重/日

ウサギ	発生毒性[b]	母体毒性	40mg/kg 体重/日	160mg/kg 体重/日
	胚・胎児毒性		40mg/kg 体重/日	160mg/kg 体重/日
イヌ	14 日毒性試験[b,d]	毒性	10mg/kg 体重/日[e]	40mg/kg 体重/日[e]
	2 年毒性試験[a]	毒性	30ppm （0.90mg/kg 体重/日に相当）	135ppm （4.1mg/kg 体重/日に相当）

[a] 飼料

[b] 強制経口投与

[c] 検討した最高用量

[d] 当該試験により急性参照用量を特定した。

[e] 3 日目のアルカリフォスファターゼ活性の上昇に基づく

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.01mg/kg 体重

急性参照用量の推定値

0.1mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

詳しいヒト観察試験

547　プロシミドン
JMPR
(P-JM-547-796) 796_ Procymidone (Pesticide residues in food 1989 evaluations Part II Toxicology) (1989)

コメント

マウスおよびラットへの経口投与後、プロシミドンは主として尿経由で、速やかに排泄された。プロシミドンはメチル基で酸化され、イミドおよびアミド結合部で加水分解された。プロシミドンとその代謝物はいずれもマウスまたはラットの組織中に蓄積せず、反復投与による排泄パターンの変化は認められなかった。妊娠ラットに単回経口投与した場合では、プロシミドンおよび／またはその代謝物が胎児へ移行した。

プロシミドンは、検討した動物種で低い急性毒性を示した。

マウス、ラット、イヌの亜慢性毒性試験では、主な作用は肝臓重量の増加と肝細胞性過形成であった。イヌの NOAEL は 100mg/kg 体重/日であった。

マウス長期混餌投与試験では、肝臓腫瘍の発現率がやや上昇した。NOAEL は 100ppm（15mg/kg/日に相当）であった。ラット長期混餌投与試験では、増体量の減少と雄生殖器系の病理所見が 1000 および 2000ppm で認められた。精巣重量の増加が 2000ppm で認められ、1000 および 2000ppm の 2 高用量群では、精巣の間質細胞過形成と間質細胞腫の発現率上昇が認められた。当該試験では、NOAEL は 300ppm（14mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラット 2 世代生殖試験（世代当たり 2 腹）では、不妊と雄生殖器の異常（尿道下裂）が最高用量 750ppm の成熟ラットと出生児で認められた。分娩後 1 日に、雄出生児の肛門性器間距離の短縮が認められた。NOAEL は 250ppm（12.5mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットおよびウサギ催奇形性試験では、胚・胎児毒性、催奇形性作用のいずれも認められなかった。NOAEL は、それぞれ 30 および 750mg/kg 体重/日であった。

既存の *in vitro* および *in vivo* 短期試験の全てを審査した結果、会議では遺伝毒性の証拠はないと結論した。

精巣に対する作用を解明する目的で、多くの特殊試験を実施した。プロシミドンは、ラットとマウスのアンドロゲン受容体に対して、低いが、明白な結合親和性を示した。高用量ではラットとマウスの精巣機能とホルモンレベルに対する明確な作用が認められ、栄養刺激（ホルモンアンバランスに至る）が示唆された。マウスでは異常が 3 ヵ月の投与期間中に正常状態まで回復したが、ラットでは作用が持続し、間質性過形成と腫瘍が認められた。ラットのホルモンに対するプロシミドンの作用を検討した特殊試験ではテストステロン値が全用量群（700、2000、6000ppm）で上昇したが、黄体形成ホルモンレベルは 6000ppm でのみ上昇した。より低用量の試験では、300ppm が無ホルモン毒性量（no-hormonal-effect level）であった。ラットに 60000ppm プロシミドンを 1 ヵ月間投与し、ホルモンの回復を検討したところ、投与中止から 1 ヵ月後に、テストステロンと黄体形成ホルモンのレベルが正常値まで回復した。

長期ラット試験の生殖に対する作用と精巣腫瘍の誘導は、内分泌系に対するプロシミドンの作用により説明できると結論した。

毒性学的評価

毒性作用を生じないレベル

マウス：飼料中濃度 100ppm（15mg/kg 体重/日に相当）
ラット：飼料中濃度 250ppm（12.5mg/kg 体重/日に相当）
イヌ：100mg/kg 体重/日

ヒト 1 日許容摂取量の推定値

0～0.2mg/kg 体重

当該化合物の継続した評価に有用な情報を提供しうる試験

ヒト観察試験

587　ペンコナゾール
JMPR
(P-JM-587-848) Penconazole (Pesticide residues in food 1992 evaluations Part II Toxicology)

コメント

マウス及びラットに経口投与したペンコナゾールは、速やかに吸収され、主として尿中に排泄された。雌ラットは、雄ラットより尿中では大量が、糞便中は少量が消失した。雌雄ラットで器官・組織では非常に低濃度の残留物が検出された。

多数の代謝物が、尿中及び糞便中に検出された。主要な代謝経路では、末端の炭素に引き続いて起こる開裂によりアルコール及び酸にペンチル側鎖が酸化される。酸化物は抱合され、結果として生じる代謝パターンは複雑であった。極性の高い抱合された化合物が、雌ラットで検出された。2 つの環の間のアルキルブリッジの開裂により 1,2,4-トリアゾールが生成された。これは雄ラットの主要な代謝経路であった。

ペンコナゾールは、マウス、ラット及びハムスターに低急性経口毒性を示すが、ウサギには僅かに毒性が強かった。世界保健機構はペンコナゾールを通常の使用では「急性危険性を示す可能性はない」と分類した（WHO、1992)。

マウス、ラット及びイヌを用いた短期試験では、肝臓が主要標的臓器であることを示された。雄ラットを用いた特別な試験では、ミクロゾーム肝臓酵素を誘導することが示された。マウスを用いた 13 週間試験では、肝臓重量の増加及び肝臓の肥大が 500、1000 及び 2400ppm で見られた。NOAEL は 300ppm （45mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットで実施された 3 件の 90 日間試験では、2 番目の試験を除いて、肝臓重量と肝臓組織病理学的変化が主な影響であった。最初の試験では、肝臓の相対的重量の増加が全用量（30、300 及び 3000ppm の混餌用量）で見られたが、三番目の試験（10、100、300、500、1000 及び 2400ppm の用量）の NOAEL は 300ppm（15mg/kg 体重/日に相当）であった。2 番目の試験（10、30 及び 100 の混餌用量）では、30 及び 100ppm でいくつかの血液化学的パラメー

タに影響があった。NOAEL は 0.8mg（10ppm、mg/kg 体重/日に相当）であった。

イヌを用いた 1 年間試験では、500 及び 2500/5000ppm の用量で肝臓重量の増加と病理組織学的な肝臓に対する影響が見られた。高用量では、精巣重量の減少及び萎縮変化も見られた。NOAEL は 100ppm（雌雄それぞれ 3.0 及び 3.3mg/kg 体重/日に相当）であった。

マウスを用いた 2 年間混餌投与試験（0、5、75、150 及び 300ppm）では、300ppm で中間屠殺時に肝臓重量の増加が認められた。本試験における NOAEL は 150ppm（雄では 19.3mg/kg 体重/日、雌では 17.2mg/kg 体重/日に相当）であった。ラットの長期試験（0、5、75、150 及び 300ppm の摂餌用量）では、150 及び 300ppm で肝臓重量が増加した。NOAEL は 75ppm（雌雄それぞれ 3.8 及び 4.0mg/kg 体重/日に相当）であった。ペンコナゾールはマウス及びラットで発がん性を示さなかった。

ラットを用いた 2 件の 2 世代生殖毒性試験が検討された。最初の試験（0、80、400 及び 2000ppm の摂餌用量）では、2000ppm で死亡率の増加及び出産の遅延並びに親動物及び新生児の体重増加量の減少が見られた。肝細胞の肥大が、400 及び 2000ppm で認められた。NOAEL は 80ppm（雄では 5.5～6.5mg/kg 体重/日、雌では 7.5～8.5mg/kg 体重/日に相当）であった。2 番目の試験（0、25、250 及び 2500ppm の摂餌用量）では、肝臓重量は測定されなかった。2500ppm での主な影響は、親動物及び新生児の減少重増加量の減少並びに授乳期間中の新生児の死亡が見られた。NOAEL は 250ppm（12.5mg/kg 体重/日に相当）であった。

ラットを用いた 3 件の催奇形性試験では胚毒性/胎児毒性が観察された。2 件の試験（1 試験では 0、30、100 及び 300mg/kg 体重/日、別の試験では 0、300 及び 450mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した）では、母動物毒性、吸収数の増加、新生児体重の減少及び骨化遅延が高用量で観察された。母動物毒性及び胚毒性は、30mg/kg 体重/日では観察されなかった。三番目の試験（0、5、100 及び 500mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与）では、NOAEL は 100mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた 2 件の催奇形性試験（1 つの試験では 0、10、50 及び 200mg/kg 体重/日で、別の試験では 0、25、75 及び 150mg/kg 体重/日を投与）では、高用量で母動物体重及び摂餌量が減少し、早期吸収が増加した。全般的 NOAEL は母動物毒

性及び胚毒性に対して 75mg/kg 日であった。

得られた in vitro 及び in vivo 短期遺伝毒性データを検討後に、本会議はペンコナゾールには遺伝毒性はないと結論した。

ラットの長期試験から得られた NOAEL をサポートするイヌを用いた 1 年間試験の NOAEL から ADI を設定した。安全係数 100 が適用された。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさない用量

マウス：150ppm（17mg/kg 体重/日に相当）（2 年間試験）

ラット：75ppm（3.8mg/kg 体重/日に相当）（2 年間試験）
80ppm（5.5mg/kg 体重/日に相当）（2 世代生殖試験）
30mg/kg 体重/日（催奇形性試験）

ウサギ：75mg/kg 体重/日（催奇形性試験）

イヌ：100ppm（3mg/kg 体重/日に相当）（1 年間試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.03 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価において、貴重な情報を提供する試験

ヒトでの観察

600　ホキシム
JMPR
(P-JM-600-712) Phoxim (Pesticide residues in food 1984 evaluations)

コメント

暫定的 ADI が設定され、雌ニワトリの適切な神経毒性試験が要求されると、ホキシムは 1982 年に評価された。ホキシムは、雌ニワトリにおいて 2 倍の用量を用いて試験では遅延神経毒性を示さなかった。ウサギでは、催奇形性は観察されなかった。暫定的 ADI は、完全な ADI に変更された。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 5ppm（0.56mg/kg 体重に相当）

イヌ：飼料中 2ppm（0.05mg/kg 体重に相当）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.001mg/kg 体重

追加の試験又は情報

望ましい事項

1. ヒトでの観察（特にコリンエステラーゼへの影響）
2. 工業用製品中の不純物のタイプと内容

610　ホルペット
JMPR
(P-JM-610-897) Folpet (Pesticide residues in food 1995 evaluations Part II Toxicological Environmental)

コメント

マウス及びラットに経口投与したホルペットは、尿中に 45～55%、呼気中に 30～40%、糞便中に 11～17%が排泄され、マウスにおいて、ごく少量の胆汁排泄が見られた。

げっ歯動物におけるホルペットの重要な分解経路は、ファタリミド及びチオホスゲンが生成する。後者は 3 種のメカニズム（二酸化炭素への酸化及び／又は加水分解）により少なくとも一部が解毒される。グルタチオンのシステイン部分による反応によりチアゾリジン-2-チオン-4-カルボン酸を生成し、亜硫酸塩による反応でジチオビス（メタンスルホン酸）を生成する)。

ラットに急性吸入曝露した試験では、0.39mg/l の LC_{50}（雄）及び 0.43mg/l の LC_{50}（雌）を示した。WHO は、ホルペットを通常の使用では急性危険性を示す可能性はないと分類した。

マウスに 0、1000、5000 及び 10 000ppm の用量で混餌投与した 2 年間発がん性試験では、雌雄動物において非特異的な十二指腸の過形成、腺腫及び腺癌（十二指腸管腔の部分的閉塞に至る症状）の用量に相関した発生頻度の増加を示した。無影響量は得られなかった。もう一つの 2 年間発がん性試験では、マウスに 0、150、450 及び 1350ppm の用量で混餌投与した。雄体重増加量には投与に関連した減少が見られた。1350ppm 雌では、十二指腸の腫瘤及び胃壁の肥厚の発生頻度の増加、並びに雄では肝臓重量減少が見られた。1350ppm の病理組織学的所見及び 450ppm の軽微な所見として、胃角質化部位の良性乳頭腫、十二指腸粘膜の良性腺腫、十二指腸及び回腸粘膜の過形成並びに十二指腸の固有層の過形成が見られた。1350ppm の濃度のホルペットを混餌投与すると、雌雄マウスの胃腸管上部（無腺胃及び十二指腸）に腫瘍が誘発された。NOAEL は、150ppm（16mg/kg 体重/日に相当）であった。

In vivo ではなく in vitro の突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を示さない試験範囲で、ホルペットの遺伝毒性試験が適切に実施された。これらの実験変更を検討する度に、肝臓ホモジェネート（血清グルタチオン又はシステイン）の非存在下では in vitro 反応は低くなった。本会議は、in vivo の効率的な解毒メカニズムがあるため、ホルペットには意味のある遺伝毒性リスクを示さないと結論した。

ホルペットを経口投与すると、解毒の二次的影響に伴い、マウス及びラットの胃腸管の別々の部位のグルタチオン含量及びグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性に経時的な変化が見られた。ホルペットの腫瘍誘発用量で投与開始 3～4 週間の初期に、マウスの十二指腸中ではタンパク及び非タンパク性のチオール濃度が増加した。蛋白チオールによる反応は毒性的に重要であるが、グルタチオンとの反応は解毒に重要であった。同時に、数例の過形成及び肥大が認められ、サイクリン依存キナーゼ濃度が上昇した。しかし、これらの所見は、十二指腸の近位部分に限定されていて、細胞核抗原が増殖することを試験することによりサポートした結果である。これらのデータは、近位十二指腸の持続的増殖性の亢進はホルペットの経口投与の結果であることが示唆される。本会議は、この所見は in vivo で遺伝毒性がないホルペットがマウス胃腸管で腫瘍を誘発する過程において重要な要素であることを示すと結論した。

マキシマイゼーション試験では、ホルペットは感作性物質であり、モルモットの皮膚に刺激性があることを示した。

ラットを用いた 2 年間毒性試験及び発がん性試験、イヌを用いた 1 年間毒性試験、並びにラット及びウサギを用いた生殖毒性試験の 10mg/kg 体重/日の NOAEL 及び安全係数 100 から、ADI は 0～0.1 mg/kg 体重に設定された。

毒性学的評価

<u>毒性を生じない用量</u>

マウス：150ppm（16mg/kg 体重/日に相当）（104 週間毒性試験及び発がん性試験）

ラット：190ppm（10mg/kg 体重/日に相当）（104 週間毒性試験及び発がん性試験）

800ppm（40mg/kg 体重/日に相当）（2 世代生殖毒性試験）

10mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性）

ウサギ：10mg/kg 体重/日（発生毒性試験における母動物毒性及び胎児毒性）

イヌ：10mg/kg 体重/日（1 年間毒性試験）

ヒトにおける許容 1 日摂取量の推定値

0～0.1 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に役立つ情報を提供する試験

ヒトでの更なる観察

629　メタミドホス
JMPR
(P-JM-629-812) Methamidophos (Pesticide residues in food 1990 evaluations Toxicology)

コメント

In vitro 試験では、メタミドホスはアセファートより高率でコリンエステラーゼを阻害することがわかった。ヒト赤血球コリンエステラーゼ及びラット脳コリンエステラーゼの I_{50} は同じ桁数であった。

経口及び経皮投与後遅延神経毒性を、雌ニワトリを用いて試験した。メタミドホスは、NTE を阻害し、LD_{50} より高い用量で、遅延性神経症状を生じ、遅延性神経障害を生じる可能性が低いことを示唆した。0.3mg/kg 体重/日の NOAEL は、雌ニワトリを用いた 90 日間経口神経毒性試験で得られた。

メタミドホスとアセファートの併用（1:9）で 0.3mg/kg 体重/日以下の用量で、又はメタミドホスとアセファートの併用(1:4)で 0.2mg/kg 体重/日の用量でヒトに投与した短期試験では、赤血球コリンエステラーゼは阻害されなかった。本試験におけるメタミドホスに対する NOAEL の推定値は、それぞれ 0.03 及び 0.04 mg/kg 体重/日であった。ヒトから得られたこれらのデータを、ADI を設定するのに用いた。ADI を設定する場合には、混合物の投与後に観察される影響はメタミドホスのみによると推定された。

毒性学的評価

毒性影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 2ppm（0.1mg/kg 体重/日に相当）

イヌ：飼料中 2ppm（0.06mg/kg 体重/日に相当）

ニワトリ：0.3mg/kg 体重/日

ヒト：0.04mg/kg 体重/日

ヒトにおける許容1日摂取量の推定値

0～0.004 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に貴重な情報を提供する試験

ヒトでの更なる観察

640　メトプレン
JMPR
(P-JM-640-988) METHOPRENE and S-METHOPRENE (JMPR2001)

コメント

ラセミ体メトプレンの吸収、分布、排泄及び代謝は、マウス、ラット、モルモット、ウシ及びニワトリを用いた単回投与により検討されている。反復投与後の代謝試験は入手できなかった。単回経口投与後、標識化合物は比較的に速やかに吸収され、尿、糞及び呼気中に排泄された。さらに、ウシに投与された標識化合物の約8%は投与7日後に母乳に移行し、ニワトリに投与された標識化合物は最高19%が投与14日後に卵に移行した。ほとんどの試験動物種において、標識化合物の大部分が5日以内に排泄され、残留物は組織中に取り込まれた。

投与後、ラットにおいて腸肝循環がかなり認められ、吸収されない未変化体メトプレンがわずかに糞中に見られたが、尿中又は胆汁中には見られなかった。メトプレンは、ラットでは、広範囲に代謝される可能性があるが、標識化合物の大部分はCO_2と共に排泄された。ラットへの単回経口投与後、投与された放射性化合物の血漿中濃度は投与後6時間までに最高に達し、1.6%であった。その後ゆっくり減少し、消失半減期は約48時間であった。全身オートラジオグラフィ及び組織分析から、単回投与された標識化合物のほとんどが吸収、生体内変化及び排泄に関わる器官に分布することがわかった。48時間後、比較的高濃度の標識メトプレンが副腎皮質、涙腺及び脂肪組織中に認められた。

モルモット、ウシ及びニワトリを用いた試験では、ラセミ体メトプレンは広範囲に極性抱合体（グルクロニド）へと代謝され、尿及び糞中に排泄され、C5で標識された分子はaとb酸化を速やかに起こしCO_2とアセテートを生成した。組織、母乳及び卵中に見られるトリグリセリド、胆汁酸及びコレステロールなどの天然生成物に取り込まれることがわかった。

S-メトプレンをラットに単回経口又は静脈内投与し、その薬物動態を血液中及び脂肪中において投与後7～8時間検討した。10 mg/kg体重を静脈内投与したときのS-メトプレンのクリ

アランスは相対的に速かった。10 及び 100 mg/kg 体重を経口投与した場合、S-メトプレンは速く吸収され、未変化体メトプレンの血中濃度は投与後 2 時間で最高に達した。未変化体の脂肪中濃度については静脈内投与では 3～4 時間後及び経口投与では 4～6 時間後にプラトーに達し、その後非常にゆっくりと減少した。この減少が遅かったことから、メトプレンは反復投与後、脂肪中に蓄積すると考えられる。脂肪中の標識化合物のほとんどが未変化体メトプレンであったが、血液中ではメトプレンは他の放射性標識化合物へと速やかに分解された。

ラセミ体メトプレン及び S-メトプレンには急性毒性はほとんど認められなかった。S-メトプレンの LD_{50} は、ラット経口投与では 5000 mg/kg 体重以上、及びウサギ経皮投与では 2000 mg/kg体重以上であった。また、ラセミ体メトプレンの LD_{50} はラット経口投与では 24 000 mg/kg 体重以上及びイヌ経口投与では 3400 mg/kg体重以上であった。ラットに腹腔内投与するとラセミメトプレンの LD_{50} は 3300 mg/kg 体重であった。WHO は、メトプレンを「通常の使用では急性の危険性を示す可能性はない」と分類している（WHO, 1999）。ラセミ体メトプレン及び S-メトプレンはウサギの眼及び皮膚に対して刺激性を示さなかった。モルモットを用いた限定試験では、ラセミ体メトプレンに感作性はないものと考えられた。20%の S-メトプレンを含有する製剤を用いた試験では、皮膚感作性が認められたが、これが S-メトプレンによるものなのか、あるいは製剤に含まれるその他の化合物によるものなのかは明らかではなかった。

ラセミ体メトプレンの経口投与、経皮投与及び吸入による反復投与毒性試験のいくつかは入手可能であった。これらの試験のデザイン及び報告が現行ガイドラインに抵触しており、皮膚投与又は吸入による試験は評価するのに適切ではなかった。経口投与による試験はメトプレンの毒性プロファイルの推定に用いることが可能で、不十分なところはあったが、大部分はリスク評価に適しているものと考えられた。

マウス（78 週間）、ラット（14 又は 90 日間、104 週間）及びイヌ（14 又は 90 日間）にラセミ体メトプレンを混餌投与した試験では、本化合物には毒性はほとんど認められないことがわかった。摂餌量及び体重に若干の影響が認められたが、主な影響は、肝臓の相対重量の増加であった（ラットの 5000ppm 以上及びイヌの 1000ppm 以上）。この毒性は常に病

理組織学的変化に関連しているとはいえなかった。イヌを用いた 90 日間混餌投与試験の結果、NOAEL は、500ppm（8.6 mg/kg 体重/日に相当）とした。ラットに 5000ppm（試験で用いた高用量）を混餌投与した 2 年間試験では、雄において、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加並びに胆管増生及び門脈域リンパ球浸潤といった、肝臓病変の発生頻度の増加が認められた。NOAEL は、1000ppm （44 mg/kg 体重/日に相当）であった。この試験で認められた腎臓の軽度の病理組織学的変化は、ヒトにおけるリスク評価には重要ではないと考えられた。マウスを用いた 78 週間がん原性試験では、実質細胞の細胞質の色素沈着を特徴とする肝臓疾患が 1000 及び 2500ppm 群で認められ、高用量ではその発生頻度が増加、重症度は増大した。2500ppm 群で生存している雌雄の肝臓に、褐色の泡沫状細胞質を有するマクロファージの局所貯留が認められ、同用量群の雌に腸アミロイドーシスの発生頻度増加が認められた。褐色色素は毒性学的に関連しているものとは考えられず、1000ppm 群（130 mg/kg 体重/日に相当）では有害事象は認められなかった。

マウスを用いた 78 週間混餌投与によるがん原性試験又はラットを用いた 2 年間毒性試験及びがん原性試験では、いずれの部位においても腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

In vitro 試験では、ラセミ体メトプレンはチャイニーズハムスターの卵巣細胞の染色体異常を誘発しなかった。ネズミチフス菌における復帰突然変異の発生頻度は増加しなかった。本会議では、限定された範囲の濃度しか検討されていないことが指摘された。ラセミ化合物の遺伝毒性については、最終的な結論は出し得ていない。

S-メトプレンは、ネズミチフス菌における復帰突然変異及び *Saccharomyces cervisiae* における有糸分裂時の組換え、遺伝子変換及び復帰突然変異を誘発しなかった。メトプレンによる限定された範囲の遺伝毒性試験での陰性結果及びがん原性試験の成績に基づき、本会議は、メトプレンはヒトへの発がん性の危険性を引き起こす可能性はないと結論した。

ラットを用いたラセミ体メトプレンの 3 世代生殖毒性試験では、投与量 2500ppm で、成長期における F_0 と F_1 の雌雄それぞれに体重増加量の軽度の低下、F_2 と F_3 の同腹児に平均体重の減少及び F_3 に平均出生時死亡同腹児数の増加が認められた。NOAEL は 500ppm（29 mg/kg 体重/日）であった。

ラセミ体メトプレンをマウスに妊娠 7～14 日目に投与した発生毒性試験では、いずれの用量においても母動物又は胎児に毒性学的影響は認められなかった。従って、NOAEL は、試験高用量、570 mg/kg 体重/日とした。同試験では、母動物の何匹かは同腹児を離乳まで育てることができた。離乳時に各投与群で 5 匹の同腹児を屠殺し、その他の同腹児についてはさらに 7 週間観察した。高用量では離乳前の出生児に器官重量への影響が認められた。出生児毒性に対する NOAEL は 190 mg/kg 体重/日であった。ラセミ体メトプレンをウサギに妊娠 7～18 日目に投与した発生毒性試験では、試験高用量、1900 mg/kg 体重において体重増加抑制及び雌ウサギの流産の発生頻度の増加並びに胎児死亡率の上昇が認められたため、母動物、胚･胎児への毒性に対する NOAEL は 190 mg/kg 体重とした。マウス及びウサギへの投与が関連する試験ガイドラインの要求より短い、2 日間及び 1 日間であったという、試験の不十分な点は、発生毒性のエンドポイントを評価するのに重要でないと考えられた。発生毒性はすべて高用量群で又は発生後にのみ認められた。従って、本会議は追加試験の必要性はなく、メトプレンには催奇性は認められないと結論した。

いくつかのメトプレンの植物代謝物には、経口投与の場合の急性毒性はほとんど認められなかった。

評価

ラセミ体メトプレン

本会議では 1987 年に確立されたラセミ体メトプレンの ADI の基準を再確認し、試験で用いたラセミ体の純度を補正するために、この基準を 0～0.09 mg/kg 体重に下げた。ADI を 100 とし、イヌを用いた 90 日間試験の結果、NOAEL である 8.6 mg/kg 体重/日（純度補正）に相当する 500ppm を ADI の基準値とした。

経口投与によるラセミ体メトプレンの LD_{50} は 2000 mg/kg 体重以上で、この用量では毒性徴候は認められなかった。反復経口投与試験（催奇形性試験を含む）の結果、ラセミ体メトプレンは急性毒性を示す徴候を誘発しなかった。本会議は急性毒性の参照用量を割り当てる必要はないと結論した。

S-メトプレン

S-メトプレンに対する反復投与ブリッジ試験は得られなかった。従って、本会議は、反対の情報がない場合においてラセミ体の毒性はすべて S-メトプレンによるものであると控えめに仮定した。これを基に、同会は S-メトプレンの ADI を、ラセミ化合物（ラセミ体メトプレンと S-メトプレンが 1：1 のラセミ体混合物）の ADI の半分に相当する 0～0.05 mg/kg 体重に設定した。

ラセミ体メトプレンのリスク評価に関するレベル

動物種	試験	作用	NOAEL[a]	LOAEL[a]
マウス	発生毒性（拡大）	母動物毒性	570 mg/kg 体重/日 [b]	
		胚・胎児毒性	570 mg/kg 体重/日 [b]	-
		新生児毒性	190 mg/kg 体重/日	570 mg/kg 体重/日
ラット	長期毒性及び発がん性	毒性	1000 ppm、44 mg/kg 体重/日に相当	5000 ppm 、 220 mg/kg 体重/日に相当
	生殖毒性	親動物及び新生児毒性	500 ppm、29 mg/kg 体重/日に相当	2500 ppm 、 140 mg/kg 体重/日に相当
ウサギ	発生毒性	母動物毒性	190 mg/kg/体重/日	1900 mg/kg/体重/日
		胚・胎児毒性	190 mg/kg/体重/日	1900 mg/kg/体重/日
イヌ	90 日間毒性試験		500 ppm、8.6 mg/kg 体重/日に相当	5000 ppm、86 mg/kg 体重/日に相当

[a] mg/kg体重/日と表記した場合、純度を補正したラセミ体メトプレンの用量を示す

[b] 試験で用いた最高用量

ヒトにおける一日摂取許容量の推定値

0～0.09 mg/kg 体重　（ラセミ体メトプレン）

0～0.05 mg/kg 体重　（S-メトプレン）

急性毒性参照量の推定値

必要なし（ラセミ体メトプレン及び S-メトプレン）

両化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

- ラットを用いた反復投与毒性試験（S-メトプレン）
- ラットを用いた発生毒性試験（S-メトプレン）
- 皮膚感作性試験（S-メトプレン及びラセミ体メトプレン）
- 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験（ラセミ体メトプレン）
- ヒトにおける観察

664　リン化水素
JMPR
(P-JM-664-067) **Hydrogen phosphide (FAO-PLCP-15), 1966**

コメント

本燻蒸剤が穀物より食品への使用に対して提案されている場合、残留物が残っていないということを設定するために、追加試験が必要となる。ただし、薬物が残留していて除去できない場合には、適切な毒性試験を実施しなければならない。

毒性評価

リン化アルミニウムで処理された穀物は、燻蒸剤からでる粉末の残留物が消費者に到達しないように、食品に加工される前に、正しく消毒し、洗浄されなければならない。

K739　エチオフェンカルブ
JMPR
(P-JM- K739-584) Ethiofencarb (Pesticide residues in food 1982 evaluations)

コメント

エチオフェンカルブのヒトに対する一日摂取許容量は、最近では 1977 年に JMPR により評価され、暫定の ADI が割当てられた。進行中の生殖試験成績を提出するよう要請が出された。

無影響量は新しく提出された生殖試験及び催奇形試験に関して評価することができた。

エームス試験では、ネズミチフス菌（TA 1535 及び TA 100 株）に対する僅かな変異原性が認められたが、雄マウスを用いた優性致死試験では変異原性は認められなかった。

評価データより ADI を設定することが可能となった。

毒性評価

毒性学的影響を引き起こさない用量

ラット：10 mg/kg 体重/日

イヌ：飼料中 1 000 ppm（25 mg/kg 体重/日に相当）

ヒトにおける一日摂取許容量の推定値

0～0.1 mg/kg 体重

追加試験または追加情報

望まれる事項

変異原性を明らかにするための追加の変異原性試験

K740　エトリムホス
JMPR
(P-JM- K740-586) Etrimfos (Pesticide residues in food 1982 evaluations)

コメント

エトリムホスのヒトにおける一日摂取許容量は、1980 年に JMPR により評価された。本会議ではエトリムホスの代謝に関して提出されたコメント、及び使用可能になったエトリムホス製剤の適用分野に従事する人に関する報告を検討した。

ピリミジン部分にある ^{14}C を用いて実施したラットを用いたエトリムホスの代謝及び分布試験は、有用な情報を提供しており、製造業者による説明後は、さらなる薬物の体内での処分及び動態データは必要ないと考えられた。

本会議では、提出されたヒトにおける観察所見はほとんど価値のないものであると合意されたが、主に臨床試験が実施されなかったという理由で、ADI が設定された。

毒性評価

毒性学的影響を引き起こさない用量

ラット：飼料中 6 ppm（0.3 mg/kg 体重に相当）

イヌ：飼料中 10 ppm（0.25 mg/kg 体重に相当）

ヒトにおける一日許容摂取量の推定値

0～0.003 mg/kg 体重

追加試験または情報

望まれる事項

ヒトにおける更なる観察

K742　トルクロホスメチル
JMPR
(P-JM- K742-887) **Tolclofos-methyl (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology)**

コメント

トルクロホスメチルはラット及びマウスにおいては、大部分が尿中に速やかに排泄され、7日後では、投与量の1%未満が組織中に残留する。両動物種においては、代謝は主にp-sからp-oへの酸化、4位メチル基の酸化及びp-o-アリールとp-o-メチルの結合の開裂によって起こった。マウスでは4つの主要代謝産物が認められ、うち1つはグリシン抱合体である。ラットでも4つが認められ、グルクロニドとして排泄される。

トルクロホスメチルは、投与経路を経口、皮膚、皮下及び腹腔内とした場合、急性毒性は低かった。紅涙、流涙又は線維束性攣縮が見られなかったため、明らかな急性毒性症状として抗コリンエステラーゼ特有のものではなかったが、血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性の阻害が多少認められた。WHOは、トルクロホスメチルを通常の使用では「急性毒性が認められる可能性はない」と分類した（WHO, 1992)。

マウスにトルクロホスメチルを0、10、30、100及び3000 ppmの用量で混餌投与した9ヶ月間毒性試験を実施したところ、3000 ppmでは脳コリンエステラーゼ活性の阻害及び体重への影響が認められたため、NOAELは100ppm （12 mg/kg体重/日に相当）とした。

ラットに0、200、1000、5000及び20 000 ppmの用量で混餌投与した32～34日間毒性試験では、5000 ppmにおいて脳コリンエステラーゼ活性の阻害及び腎臓の相対重量増加が認められたため、NOAELは1000 ppm（79 mg/kg体重/日に相当）とした。ラットに0、100、1000及び10 000 ppmの用量で混餌投与した13週間毒性試験では、10 000 ppmにおいて体重、肝臓重量及び腎臓重量に影響が認められたため、NOAELは再度、1000 ppm（66 mg/kg体重/日に相当）とした。ラットに0、300、1000、3000及び10 000 ppmの用量で混餌投与した28週間毒性試験では、3000 ppmにおいて雌の肝臓に病理組織学的変化が認められたため、NOAELは1000 ppm（65 mg/kg体重/日に相当）とした。

イヌに 0、200、600 及び 2000 ppm の用量で混餌投与した 26 週間毒性試験では、2000 ppm において体重増加抑制、血清中アルカリフォスファターゼ濃度の上昇及び肝臓重量の増加が認められたため、NOAEL は 600 ppm（21 mg/kg 体重/日に相当）とした。

イヌに 0、80、400 及び 2000 ppm の用量で混餌投与した 52 週間毒性試験では、2000 ppm において肝臓重量増加（肝細胞肥大を伴う）、体重増加抑制及び軽度の貧血が認められたため、NOAEL は 400 ppm（11 mg/kg 体重/日に相当）とした。

マウスに 0、10、50、250 及び 1000 ppm の用量で混餌投与した 104 週間毒性試験及び発がん性試験では、高用量群において脳コリンエステラーゼ活性の低下、腎臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められたため、NOAEL は 50 ppm（6.5 mg/kg 体重/日に相当）とした。発がん性所見は認められなかった。

ラットに 0、100、300 及び 1000 ppm の用量で混餌投与した 122～129 週間毒性試験及び発がん性試験を実施した。重大な所見は認められなかったため、NOAEL は 1000 ppm（41 mg/kg 体重/日に相当）とした。発がん性所見は認められなかった。

ラットを用いた 3 世代生殖試験（1 世代当り 2 匹の同腹児）では、トルクロホスメチルを 0、100、300 及び 1000 ppm の用量で混餌投与した。重大な所見は認められなかったため、NOAEL は 1000 ppm（100 mg/kg 体重/日に相当）超とした。

ラットにトルクロホスメチルを 0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日の用量で強制投与した催奇形性試験では、重大な所見は認められなかったため、NOAEL は 50 mg/kg とした。試験に用いた高用量では母性毒性が認められなかったため、本試験は十分に適切であるとは考えられなかった。同様の試験を 0、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日の用量で実施した。1000 mg/kg 体重/日において母動物に体重増加抑制が認められたため、NOAEL は 300 mg/kg 体重/日とした。

ウサギに、用量 0、300、1000 または 3000 mg/kg 体重/日にて経口投与する催奇形性試験

を実施した。1000 mg/kg 体重/日において母動物に体重増加抑制が認められたため、母性毒性に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日とした。

トルクロホスメチルを in vivo 及び in vitro にて広範囲な遺伝毒性試験を実施し、検討した。本会議は、当該化合物には遺伝毒性は認められないと結論した。

トルクロホスメチルはニワトリにおいて遅延性神経障害を誘発しなかった。

ヒトにおける入手可能な観察事項が本会議により考えられたが、ADI の推定値に直接寄与しなかった。

マウスを用いた毒性及び発がん性試験を 104 週間実施した結果得られる、NOAEL 50 ppm（6.5 mg/kg 体重/日に相当）及び安全係数 100 から、ADI が設定された。

毒性評価

毒性を引き起こさない用量

マウス：50 ppm（6.5 mg/kg/体重/日に相当）（104 週間毒性及び発がん性試験）

ラット：1000 ppm（41 mg/kg/体重/日に相当）（122/129 週間毒性及び発がん性試験）

ウサギ：300 mg/kg 体重/日（催奇形性試験における母性毒性）

イヌ：400 ppm（11 mg/kg 体重/日に相当）（52 週間毒性試験）

ヒトにおける一日摂取許容量の推定値

0～0.07 mg/kg 体重

化合物の継続的な評価に有用な情報を提供する試験

ヒトにおける更なる観察

023　アザペロン
JECFA
（A-JE-023-925） Azaperone (WHO Food Additives Series 41)

コメント

本委員会は、第 43 回目の会議で提起された問題に取り組むために新規の試験を考慮した。試験実施とプロトコールに関する適当な基準に従い、本試験が実施された。試験は、アザペロン代謝物の遺伝毒性に関する問題に取り組むために実施された。標識化アザペロンの種々の濃度について、エームズ試験で使用される試験条件下で生成される代謝物を測定するために、アロクロール処理されたラットの肝臓から調製した 9000×g 分画を用いて培養した。代謝物は分離され、標的動物種で生成された代謝物と類似していることがわかった。本委員会は、第 38 回目及び第 43 回目の会議で検討されたアザペロンのアエームズ試験の結果は、細菌を用いたアザペロン及びその代謝物の遺伝毒性を評価するために十分であると結論した。実施された遺伝毒性試験のすべての結果を考慮して、本委員会は、アザペロンは遺伝毒性を示す可能性はないと結論した。本委員会は、既知の発癌物質とアザペロン及びその代謝物の構造上類似性がないことについての簡潔な報告を検討した。ブチロフェノンクラスの神経弛緩薬であるアザペロン及びその代謝物には、反応性サブグループを含まない点に注目した。この議論では、バッテリー試験では遺伝毒性がないことによって補強された。本委員会は、アザペロンには発がん性の可能性がないと結論した。雄ラットの生殖能及び受精能に関して、アザペロンの影響を評価するために試験が実施された。雄ラットにアザペロンを、5、20 及び 80mg/kg 体重/日の用量で 74 日間毎日強制経口投与した。重度の鎮静及び眼瞼下垂症、並びに体重及び摂餌量の減少等の毒性症状は、投与期間を通じて高用量の動物に観察された。軽度～中等度の鎮静及び瞼下垂症は、中用量で見られた。交尾率及び受胎（精）率並びに交尾前の間隔は、全群で同一であった。雄の受精能及び投与雄動物と交配した無処置雌動物からの新生児の胚・胎児発生に対する毒性は見られなかった。雄親動物の毒性が見られたことから、NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。

評価

本委員会は、アザペロンの薬理学的作用は ADI を決定するために特に関連性が高いと結論

した。従って、経口投与後のイヌにおける神経性行動作用に対する630μg/kg体重のNOAEL（第43回委員会の会議で勧告された）及び安全係数100から、ADIは0～6μg/kg体重に設定された。

070　イベルメクチン
JECFA
（A-JE-070-771） **Ivermectin (WHO Food Additives Series 31)**

コメント

本委員会は、イベルメクチンの発生毒性を再評価し、第36回目の会議以降得られた大量の新規の情報を含むヒトデータを検討した。この情報から、CF_1系マウスがイベルメクチンの毒性に対して感受性が高いことが明らかになった。いずれの動物種においても、本剤は母動物毒性がない催奇形薬であることを示唆するデータはない。ウシ、ブタ、ヒツジ及びウマに加えてラット及びウサギを用いた種々の毒性試験では、イベルメクチン毒性に対するCF_1系マウスが特に感受性が高いことを際立たせた。イベルメクチンは非常に広い用途を有するが、投与動物の生殖行動に対する有害作用の有意な発生頻度を示さないこと及びヒトでの生殖毒性に関して非常に限定されたデータであることからイベルメクチンは先天性異常の発生頻度を増加しないことが示唆される。

*Onchocerca spp.*に感染したヒトにおいて、イベルメクチンで現場・地域密着型試験にみられる主な影響は、寄生虫の死亡により生ずる影響（いわゆるMazzotti反応）であった。Mazzotti反応は、関節痛、そう痒症、発熱、高血圧、頻脈、頭痛及び眼の病変に特徴付けられる。これらの試験及びアフリカ、南アメリカ、カリブ海と、その他の特定地域におけるヒトのその他の寄生虫症に、イベルメクチンの投与期間中、非定型の感受性のヒトのサブセットは検出されなかった。さらに、習慣的なヒトの用量より高い用量（獣医が調製することが多い）に誤って曝露された少数のヒトに見られた副作用は、数種の試験動物種に認められたものと一致する。

評価

上記の所見に照らして、本委員会は過去の結論を修正することを決定した。ヒトにはこれらの主要な影響がないことを考慮すると、このデータは、本化合物が明らかな催奇形薬よりむしろ発生毒性物質であったこと、及びこれらの影響に対するCF_1マウスの過剰な感受性

があることを示唆する。本委員会は、安全係数 100 が正当化されると結論した。しかし、CF_1 マウスは試験動物種で最も感受性が高かったので、ADI は、本動物種における 0.1mg/kg 体重/日の母動物毒性に対する NOEL に基づいて継続しなければならない。このことから、ADI は 0～1μg kg/体重に設定された。

098　エプリノメクチン
JECFA
(A-JE-098-915) Eprinomectin (WHO Food Additives Series 41)

コメント

本委員会は、エプリノメクチンの薬物動態、代謝、急性及び短期毒性、遺伝毒性並びに生殖毒性試験の結果を考察した。重要な試験は、すべて試験計画書及び試験実施に関する適切な基準に従って実施された。

標識化エプリノメクチンをラットに経口投与すると、放射能は主として胃腸管に、ついで肝臓、脂肪及び腎臓に検出されたが、低濃度の放射能が筋肉及び血液に検出された。ほとんど糞便中のみに排泄された。薬物投与 24 時間後まで組織、血漿及び糞便中の主要残留物は、未変化体エプリノメクチンであった。2 日から 5 日後、主要な残留物は、N-脱アセチル下 B_{1a} であった。従って、ラットにおけるエプリノメクチンの主要代謝経路は N-脱アセチルであり、副経路は水酸化及びヒドロキシメチル化である。雌ラットでは雄ラットより広範囲に代謝される。ウシでは、局所投与後の標識エプリノメクチンは、ゆるやかに吸収された。吸収された放射能は、主として肝臓によって、少量が腎臓、脂肪及び筋肉に含まれた。放射能は、投与部位の筋肉の半減期が 36 日であったことを除き、7.8～8.6 日の半減期でこれらの組織から消失した。糞便中にほとんどが排泄された。全屠殺時に、組織、血漿及び糞便中の主要残留物は、未変化体エプリノメクチン (85%) (80%以上が B_{1a}) であった。B_{1a} は、全屠殺時の全組織において総残留物に応じて、投与部位の筋肉の半減期が 29 日であったことを除き、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中では 7.5～9.6 日の半減期で消失した。ウシの代謝物プロファイルは、ラットの代謝物プロファイルと質的に類似していた。

エプリノメクチンの経口投与後、概略の LD_{50} 値は、マウスに対して 70mg/kg 体重及びラットに対して 55mg/kg 体重であった。エプリノメクチンは、急性経口投与後に、中等度の危険性を示す。

ラットを用いた 90 日間毒性試験では、エプリノメクチンを 0、1、5 及び 30/20mg/kg 体重/日の名目用量で混餌投与した。高用量の雌雄ラットでは、振戦、軽度の坐骨神経変性、体重増加量の減少及び器官重量の変動を示した。本用量で雌ラットでは、正常の卵巣の濾胞成熟（子宮内膜鱗状化生）の停止、及びエストロゲン/プロゲステロンのアンバランスの指標となる大腿骨（主要海綿骨）の再生の減少が見られた。中枢神経系に対する影響及びその他の影響が見られたことから、NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 90 日間毒性試験では、エプリノメクチンを 0、0.4、0.8 及び 2.4/1.6mg/kg 体重/日の用量で強制経口した。高用量では、散瞳、嘔吐、運動失調、流涎、横臥位、体重減少及び死亡が認められた。この用量から 1.6mg/kg 体重/日に用量を減少すると、摂餌量減少及び体重増加量の減少が雌雄で認められた。この用量の雌動物では、坐骨神経の軽度の軸索の変性が見られた。坐骨神経軸索の変性及び体重減少が見られたことから NOEL は 0.8mg/kg 体重/日であった。

イヌを用いた 1 年間毒性試験では、エプリノメクチンを 0、0.5、1 及び 2mg/kg 体重/日の用量で強制経口した。高用量のみに投与に関連した影響（散瞳、脳の橋中の軽度の巣状ニューロン変性及び小脳核）が観察された。これらの影響が見られたことから NOEL は 1mg/kg 体重/日であった。

エプリノメクチンは、ネズミチフス菌及び大腸菌の復帰突然変異誘発能、チャイニーズハムスター肺細胞の染色体異常、チャイニーズハムスター卵巣細胞の染色体異常及びラット初代肝細胞の DNA の単一ストランド断裂について in vitro で試験した。マウス骨髄において小核の誘発能を in vivo で試験した。全試験結果は陰性であった。これらのデータに基づき、本委員会にはエプリノメクチンには遺伝毒性の可能性はないと結論した。

ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験では、エプリノメクチンを 0、6、18 及び 54mg/kg の用量で混餌投与した。授乳期間の最初の 2 週間では、母動物には摂餌量の減少が見られたことから、母動物毒性に対する NOEL は 18mg/kg（2.5mgkg 体重/日に相当）であった。第一世代動物において性成熟の遅延及び妊娠率の低下が見られたことから、生殖毒性に対する NOEL は 18mg/kg（1.6mgkg 体重/日に相当）であった。新生児に対する毒性は、エプリノメ

クチンの影響の最も感受性の高い指標で見られた。すなわち、第一世代の新生児及び初回交配の第二世代の新生児の 54mg/kg における体重減少、全身性振戦及び死亡率の低下が認められた。18mg/kg を混餌投与すると、第二世代の新生児も全身性振戦が見られた。混餌用量を 0、3、9 及び 27mg/kg に減らすと、二回目の交配の第二世代の新生児では、全身性振戦及び死亡はいずれの用量でも認められなかったが、27mg/kg では新生児体重は依然として減少していた。新生児毒性に対する NOEL は 9mg/kg（1.3mgkg 体重/日に相当）であった。また、38 週目まで投与した動物では、脳、脊髄及び坐骨神経では病理組織学的変化は観察されなかった。フォローアップ試験から、乳汁中のエプリノメクチンは持続する高濃度であったため、新生児に対する毒性は母動物の乳汁を介して出産後に曝露された可能性があることが示唆された。この結論は、さらに非常によく似た化合物であるインベルメクチンを用いたクロスホスタリング試験結果によりサポートされ、このことは第 36 回目の会議(付属書 1、参考文献 91）において、本委員会が検討した。

ラット及びウサギを用いた発生毒性試験では、エプリノメクチンを 3 及び 12mg/ kg 体重/日の用量で経口投与すると体重増加量及び摂餌量に変動する母動物毒性が見られたことから、NOEL を 1mg/kg 体重/日とした。ウサギの母動物には 2 及び 8mg/kg 体重/日の経口用量で、瞳孔反射の遅延、散瞳及び体重増加量の減少が見られたことから、NOEL を 1.2mg/kg 体重/日とした。エプリノメクチンは、ラットに 12mg/kg 体重/日まで、ウサギに 8mg/kg 体重を経口投与すると、両動物種では胚・胎児毒性及び催奇形性を生じなかった。

エプリノメクチンに関する長期試験は得られなかったが、エプリノメクチンと構造的に非常に類似した別のアミノ基を置換したエマメクチンの長期毒性が報告された。本委員会は、イヌはエマメクチン及びエプリノメクチンに感受性の高い動物種であり、両化合物の毒性学的エンドポイントは神経変性である点に注目した。両化合物の神経毒性作用は、投与期間を長くすると進行することはない点にも注目し、イヌを用いた 90 日間及び 1 年間試験で同じ NOEL であった。この情報が得られたことから、本委員会はエプリノメクチンの長期毒性試験を要求する必要はないと結論した。

エプリノメクチンの化学構造には構造上の警告が含まれず、マウス及びラットでは構造的に非常に類似したアベルメクチン、エマメクチン及びとアバメクチンが発がん性を示さな

いので、本委員会はエプリノメクチンには発がん性の可能性はないと結論した。この結論は、エプリノメクチンの in vitro 及び in vivo の遺伝毒性試験における陰性所見によってサポートされた。

評価

本委員会は、エプリノメクチンの残留物の安全性を評価するために最も関連性がある影響は哺乳類の神経系に対する影響であると考えた。イヌを用いた 1 年間試験の散瞳及び脳の限局性ニューロン変性に対する 1mg/kg 体重/日の NOEL 及び 100.5 の安全係数から、ADI は 0～10μg/kg 体重に設定された。

110　エンロフロキサシン
JECFA
(A-JE-110-889) Enrofloxacin (WHO Food Additives Series 39)

コメント

シプロフロキサシンには、数種の食品加工用動物にエンロフロキサシンの主要代謝物があることが示されたので、本委員会は、新規の薬物動態に関する情報及びシプロフロキサシンのヒト腸内細菌叢対する影響について考察した。In vitro のエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの微生物学的影響に関する新規の試験も本委員会は評価した。試験は、すべて試験計画書及び試験実施に関する適切な基準に従って実施された。

ヒトのシプロフロキサシンの経口生物学的利用能は 63～69%であり、この値は摂食下で投与しても全く変動しない。主要吸収部位は、十二指腸及び空腸である。糞便中のシプロフロキサシンの高濃度で、主として腸に分泌により回収される。

本委員会は、クラスとしてフルオロキノロン類は好気性グラム陰性細菌に対する作用が幅広いスペクトルである点に注目した。フルオロキノロンは、胃腸管から潜在的好気性で通性嫌気性の病原体の選択的に排泄するためにヒトでは主として臨床的に使用されるが、有力な嫌気性細菌の細菌叢は維持される。本剤のこれらの性質は、臨床的に旅行者の下痢の治療、免疫力が低下している患者の治療、結腸直腸外科手術に先立つ選択的な汚染の除去並びに熱傷及び白血病に関連する治療に有用である。本委員会は、ヒトに対するフルオロキノロンの治療的な経口投与が腸内細菌の生態学に対してこれといった影響を有しないことを示し、バリア作用を減弱しめない点に注目した。更に、ヒトの胃腸管の細菌の主な構成要素である *Bifidobacterium*、*Bacteroides*、*Eubacterium*、*Fusobacterium* 及び *Peptostreptococcus spp.* 等の嫌気性細菌は、ほとんどこれらの化合物の影響を受けない。最終的に、本委員会は、大腸菌は通常フルオロキノロンに非常に感受性が、この細菌株は胃腸管の細菌叢のマイナーな構成要素である点に注目した。これらの概念は、in vitro 及び in vivo でヒトの腸由来の細菌に対するエンロフロキサシン及びシプロフロキサシンの影響に関する試験結果の本会

議の評価及び解釈を導いた。

50%の阻害（MIC_{50}）を生じるエンロフロキサシンの最小濃度は、ヒト胃腸管で検出される多くのうち10種の細菌属から10種の分離菌を構成する100種の細菌株について測定した。これら細菌株には *Enterococcus spp.*、*E.Coli*、*Lactobacillus spp.*、*Proteus spp.*、*Bacteroides spp.*、*Bifidobacterium spp.*、*Fusobacterium spp.*、*Eubacterium spp.*、*Peptostreptococcus spp.*及び *Clostridium spp.*が含まれた。*E.Coli* は、エンロフロキサシンに感受性が最も高い細菌として検出され、107 コロニー形成単位/ml の接種濃度で平均 0.03μg/ml の MIC_{50} 値を示した。ヒトの胃腸管から分離された最も感受性が高い関連した属の 10 系統の平均 MIC_{50} 値は、107 コロニー形成単位/ml の接種濃度で *Fusobacterium spp.*に対して 0.125μg/ml であった。

同じ細菌の 100 系統に対するシプロフロキサシンの MIC_{50} を測定するために同一のデザインの試験を実施した。*E.Coli* は最も感受性が高い系統であり、107 コロニー形成単位/ml の接種濃度で平均 0.016μg/ml の MIC_{50} 値を示した。ヒトの胃腸管から分離された最も感受性が高い関連した属の 10 系統の平均 MIC_{50} 値は、107 コロニー形成単位/ml の接種濃度で *Bifidobacterium spp.*に対して 0.031μg/ml であった。

好気性細菌に対するエンロフロキサシン代謝物の微生物学に対する作用を測定する試験について、本委員会は検討した。この試験では、エンロフロキサシンの MIC_{50} 値とその代謝物のうちの 9 個がヒトの腸内細菌叢から分離される 164 種の好気性細菌に対して測定された。エンロフロキサシン及びシプロフロキサシンは、最も活性が高い化合物であった。*E.Coli* は、試験した最も感受性の高い細菌株であり、*E.Coli* 33 系統に対する平均 MIC_{50} 値は、107 コロニー形成単位/ml の接種濃度ではエンロフロキサシンは 0.030μg/ml、シプロフロキサシンは 0.015μg/ml であった。

ヒトの腸内細菌叢の代表である 36 種の細菌分離菌に対するエンロフロキサシンの MIC_{50} 値に対する pH の影響を検討した。試験 pH 値（7.2、6.2 及び 5.2）は、ヒトの腸管のより下部で生じる可能性がある条件範囲を包含したが、一方、in vitro で細菌の生育を阻害するような極端な条件は避けた。その結果はフルオロキノロンを用いた過去の試験の結果と一致していて、pH が低下するとともに抗菌作用が減少した。

ヒトの胃腸管から分離される 10 種の細菌の成長に対するエンロフロキサシンの影響を、単純な in vitro モデルで培養後に評価した。エンロフロキサシンは、各細菌群のために過去に測定した幾何平均 MIC_{50} と同様の濃度及び残留物の消費後腸内で生じる推定濃度である 0.56μg/ml で試験系に添加した。エンロフロキサシンに曝露される全 10 系統の生存数は、18 時間の培養期間中に増加した。10 系統のうち 8 系統の生育度は、対照と等しかった。

志願者の腸内細菌叢に対するシプロフロキサシンの経口投与の影響についての多くの報告書が利用可能であった。用量は、一日 2 回 50mg から一日 3 回 750mg までの範囲であった。一般に、嫌気性細菌叢は、ほとんど穏やかに抑制された。好気性細菌叢は、試験したプロフロキサシンの全用量に対して最も感受性が高かった。

本化合物を経口投与した志願者から得られた糞便試料中のシプロフロキサシン濃度に関する 3 試験では、1 から生物学的利用能の値を差し引く一般に使用される間接的なアプローチから得られる値より多くの結腸に存在する抗菌剤濃度を、直接推定値を本委員会が得ることを可能にした。

これらの試験では、志願者に 100 から 1000mg までの範囲のシプロフロキサシンの一日用量を 7 日間経口投与した。糞便試料中のシプロフロキサシン濃度は、幅広い個体差が見られた。2 件の試験の結果、シプロフロキサシンの経口投与量の約 20%が結腸に存在すると推定するのに用いられた平均値が得られ、結腸内容物は 220g であると仮定された。本委員会は、エンロフロキサシンの抗菌作用に対する ADI の上限を設定するのにこの図を用いた。これは、エンロフロキサシンの抗菌作用に対する ADI の上限を算出するために、ヒトのシプロフロキサシンを用いた試験から排泄に関するデータを使用するために、第 43 回委員会の決定に一致する。

エンロフロキサシンの抗菌作用に基づく ADI の上限は、以下に示すように、12 頁に記載される式を基に算出された：

$$\text{ADIの上限} = \frac{0.125\ \mu g/g^{a} \times 220\ g}{0.20^{b} \times 1^{c} \times 60\ kg}$$

＝2.3 μg/kg 体重

[a] この評価の目的で、*Fusobacterium spp.*の場合、MIC_{50}値はヒトの腸管部位から分離された感受性のある関連した属の 10 系統に対するエンロフロキサシンに対する平均 MIC_{50} である。

[b] 結腸中の微生物に作用する経口用量の分画は、シプロフロキサシンの経口用量の約 20%が結腸中に存在する志願者の試験を基に決定された。

c 広範囲にわたる関連した微生物学的なデータが得られたため、安全係数 1 を用いた。

評価

本委員会は、ヒト腸内細菌に対するシプロフロキサシンの抗細菌作用はエンロフロキサシンの抗細菌作用よりも 4 倍高く、その消費者は食品加工用動物の数種の動物種においてシプロフロキサシンの残留物に曝露される可能性があることに注目した。本委員会は、シプロフロキサシンの約 4 倍高い微生物学作用はこの代謝物に対する勧告する MRL を考慮しなければならないと考えた。

第 43 回目の委員会は、シプロフロキサシンに関する微生物学試験から限定された要約データを基に暫定的 ADI を 0～0.6 μg/kg 体重に設定した。現委員会は、エンロフロキサシンに関する毒性学的データ及びエンロフロキサシンとシプロフロキサシンの微生物学的影響を考慮して、in vitro での微生物学的影響を ADI を設定する最も感受性の高いエンドポイントであると結論した。従って、ヒトの胃腸管から分離された最も感受性の高い関連した属の 10 系統に対して、エンロフロキサシンの抗菌性作用に関するデータを基にして、ADI を 0～2μg/kg 体重に設定した。本委員会は、この ADI から第 43 回委員会の報告書に記載されたイヌを用いた精巣毒性に対する 1.2mg/kg 体重/日の NOEL に関連して十分な安全域を得る点に注目した。

118　オキシテトラサイクリン／クロルテトラサイクリン／テトラサイクリン（和として）
JECFA
（A-JE-118-920） **Tetracyclines (WHO Food Additives Series 41) 1998**

コメント

オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン及びクロルテトラサイクリンに対する ADI を当初設定するために用いられた試験は、これらの薬剤が低毒性を示し、追加の毒性試験でその結論を確認した。

テトラサイクリンは胃腸管から十分に吸収されないので、腸管ですみやかに高濃度に到達し、毎日投与の 48 時間以内で腸内細菌叢を混乱させる。ヒト医薬品におけるテトラサイクリンの使用経験から、テトラサイクリンの治療量は抵抗性系統を誘発することによって腸内細菌叢を混乱させることが可能であることが示唆され、細菌叢の代謝活性及び植物相（バリア作用）のコロニー化抵抗性特性を変化し、病原性か、日和見主義的か、抵抗性微生物を過剰繁殖させ、特定される有害作用がない植物相の生態系バランスを変化させる。

ヒトでの試験は、テトラサイクリンの 1～2 g/日が腸内細菌叢に対して有害作用を有することを示唆した。テトラサイクリン 100mg/ヒト/日及びオキシテトラサイクリン 10mg/ヒト/日の用量で 1 試験において、抵抗性系統が出現したが、投与前に抵抗性微生物が存在し、その抵抗性は一時的であった。ヒトの微生物学的なもう一つの試験では、50mg のテトラサイクリンは腸から大腸菌（E.Coli）を放出することを変化しないことが示され、バリア作用がこの用量で混乱しなかったことを示唆された。テトラサイクリンに対する ADI を設定するために委員会が以前に用いた試験では、抵抗性 *Enterobacteriaceae* 及び酵母のコロニー化の有病率の上昇を伴いオキシテトラサイクリン（2g/日、7 日間）の治療用量は腸内細菌叢のバランスを混乱させた。20mg/日の用量は、若干の嫌気性微生物を抑制することによって植物相に対する周辺的な生態学的影響を与えたが、2mg/日の用量では、糞便中で抵抗性 *Enterobacteriaceae* の存在は認められなかった。第 36 の委員会は、0～0.003 mg/kg 体重の ADI

を設定するために 10 倍の安全係数を 2mg/日の用量に適用した。過去の評価以降、ヒトの消化管細菌叢に対するテトラサイクリンの影響に関する微生物学的試験から、さらに多くのデータが得られた。

テトラサイクリンの 0.025、0.25 及び 2.5mg/kg 体重/日に相当する用量を投与した連続細菌培養系（ケモスタット）で得られる結果から、2.5mg/kg 体重/日の用量では抵抗性 *E.coli* 株の細菌数を僅かに増加したことが示された。この用量では曝露 24 時間以内に 20%～50%及び 48 時間後に 60%超の増加が認められた。しかし、投与を継続したにもかかわらず、この百分率は曝露 6 日目までに約 35%に減少した。薬物を含まない対照ケモスタットでは、抵抗性細菌の百分率は、まったく 5%を上回らなかった。0.025 及び 0.25mg/kg 体重/日に相当する用量でテトラサイクリンを投与したケモスタットでは、影響は見られなかった。本試験で解析されたその他の微生物学的エンドポイントは、試験したテトラサイクリンのいずれの濃度でも全く変化しなかった。

評価

この結果は、ヒト腸内細菌叢に対するテトラサイクリンの影響に関する文献に報告された所見と一致する。大部分の報告書では、テトラサイクリンの結腸細菌叢に対して非常に低い影響であり、抵抗性細菌の系統の選択することが最も感受性の高いエンドポイントであることが報告された。ヒト腸内細菌叢のテトラサイクリンの影響に関する新規の情報を基に、本委員会は抵抗性 *Enterobacteriaceae* の選択は、ヒト腸内細菌叢に対するテトラサイクリンの微生物学的影響を評価するのに非常に感度の高いエンドポイントであり、個人がこの影響に関してほとんど変動を示さないことから、安全係数は必要ではないと結論した。ヒトの試験における 2mg/日（33μg/kg 体重/日に相当）の NOEL を基に、本委員会は、単独あるいは併用投与のテトラサイクリンに対する ADI を 0～30μg/kg 体重と設定した。ADI は、通常の手法で、一桁の有効数字に丸めた。

160　クレンブテロール
JECFA
(A-JE-160-874) Clenbuterol (WHO Food Additives Series 38)

コメント

本委員会は、急性毒性、短期毒性及び生殖毒性試験並びに催奇形性、遺伝毒性及び発がん性試験の結果を含むクレンブテロールに関する毒性学的データを検討した。動物及びヒトでの薬物動態学試験及び薬力学的試験の結果も検討した。

クレンブテロールは、多くの動物種及びヒトでは経口投与後十分に吸収されている。経口用量は幅広くかつ速やかに尿中に排泄され、残留物の大部分は糞便中に排泄される。クレンブテロールの生体内変換は複雑であり多くの代謝物が生成される。多くの動物種に検出された主要な化合物は、未変化体クレンブテロールであった。授乳中のウシに対する治療用量の経口投与後、クレンブテロールは乳汁中に検出された。

標識化クレンブテロールを妊娠ラット、イヌ、ヒヒ及びウシに経口投与すると、放射能が胎児に認められた。

クレンブテロールは経口投与後、マウス及びラットに対して中等度の毒性を示し、LD_{50} 値は 80～175 mg/kg 体重の範囲にあった。イヌでは毒性は弱かった（LD_{50} = 400～800mg/kg 体重）。非経口投与後の毒性は強く、LD_{50} 値は 30～85 mg/kg 体重の範囲にあった。その主な毒性症状は、経口投与後、嗜眠、頻脈及び強直性間代性痙攣であった。

反復投与試験でみられる主な影響は、頻脈であり、高用量では、心筋壊死であった。これらの影響は、β-作動薬に共通した症状である。心筋壊死は、心拍数増加から生じる酸素要求量が高いときに心筋灌流が減ったために、低酸素症の二次的反応と考えられた。

マウス及びラットを用いた 30 日間反復投与試験では、主に心臓病変が見られたことから、NOEL はそれぞれ 2.5 及び 1mg/kg 体重/日とした。しかし、18 ヵ月間までの 0.01～100mg/kg 体重/日の用量を用いたラット反復投与試験の範囲では、経口、静脈内及び吸入投与経路で投与されたが、NOEL は得られなかった。影響は、通常心臓機能に関連したものであり、用いた低用量でも見られた。同様に、NOEL はイヌを用いた一連の反復投与経口試験でも得られなかった。これらの試験は、0.1～40mg/kg 体重/日の用量範囲で実施された。カニクイザルを用いた 26 週間吸入投与試験では、心臓に対する影響が多数例見られたことから、NOEL は 25μg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた 2 年間経口投与試験では、25mg/kg 体重/日までの用量において発がん性所見は見られなかった。Chbb：THOM 系ラットを用いた 2 年間試験では、25mg/kg 体重/日までの用量で発がん性所見は見られなかった。しかし、Sprague-Dawley 系ラットを用いた 2 年間経口投与試験では、25mg クレンブテロール/kg 体重/日において卵巣間膜平滑筋腫の発生頻度が増加した。ラットを用いた類薬であるサルブタモール及びマウスを用いたメドロキサロールの試験では、この影響はβ-遮断薬であるプロプラノロールの投与によって排除できた。ラットの卵巣間膜平滑筋腫及びマウスの子宮平滑筋腫は、β-受容体作動薬を長期投与した後に生じることが知られていて、本委員会はこれらの所見はアドレナリン刺激作用に起因するが、遺伝毒性メカニズムよるものでないと結論した。クレンブテロールは、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験の範囲では遺伝毒性は見られなかった。

疫学的試験から、β-受容体作動薬の使用後の女性には子宮平滑筋腫の発生頻度は増加することがなかったことが示された。

クレンブテロールには、雄ラットの交配前 10 週間及び雌ラットの交配前 2 週間から 1～50mg/kg 体重/日の用量で経口投与したラットの受精能及び生殖毒性に対する試験では、影響は見られなかった。しかし、50mg/kg 体重/日の用量では、出生直後に新生児が死亡した。この用量における新生児死亡率が高い原因を検討するために、対照群母動物の同腹仔と 50mg/kg 体重/日を投与した母動物から得られた同腹仔を交換した。投与群母動物か対照群母動物に哺育されるかにかかわらず、授乳期間第 1 日に 50mg/kg 体重/日を投与したラットから得られた新生児は死亡した。この致死作用に関連するメカニズムは未知である。全投

与動物において新生児重量が出生時に減少したため、NOEL は本試験では得られなかった。

雄ラットにクレンブテロールを 1.5～15μg/kg 体重/日の用量で交配前 70 日間、雌ラットに同じ用量で交配前 70 日間経口投与した生殖毒性試験では、生殖毒性は見られなかった。NOEL は 15μg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた催奇形性試験では、10 及び 100mg/kg 体重/日を経口投与すると、水頭症、全身浮腫、臍ヘルニア、無眼球症、肋骨の変異及び脊椎骨のスプリンティング等の催奇形性が見られた。これら所見は、母動物毒性の症状に伴った。NOEL は 1mg/kg 体重/日であった。30μg から 50mg/kg 体重/日までの用量を投与した 3 件のウサギを用いた試験では、骨化遅延及び口蓋裂等の胎児毒性が見られた。NOEL は 30μg/kg 体重/日であった。

クレンブテロールは、多くの動物種において頻脈、高血圧及び筋肉の弛緩等の種々の薬力学的作用を生じた。これらの所見は、0.8μg/kg 体重と同程度低い単回投与量で見られた。

投与標的動物の腎臓に検出することが分かったクレンブテロールの 4 個の代謝物は、薬理学作用について試験した。これらの代謝物のうち、1 個の代謝物（NA 1141）のみが作用があることが示唆された。モルモットにおけるその気管支に対する影響は、クレンブテロールの 20%未満であった。加えて、NA1141 は投与 6 時間後に標的動物の肝臓及び腎臓中の 1～2%が残留物として見られた。

ヒトでは、10μg（0.167μg/kg 体重）を単回吸入投与すると、クレンブテロールは気管支に対する影響を示したが、頻脈所見はこの用量では見られなかった。クレンブテロールを 5μg/日（0.08μg/kg 体重/日）以下の用量で 3 日間経口投与しても、気管支の抵抗性、胸部ガス容量、心拍数及び血圧に対する影響はなかった。本試験における NOEL は 5μg/日（0.08μg/kg 体重/日）であった。ヒトでの気管支痙攣に対する作用を検討する試験では、閉塞性肺疾患患者に 30μg/ヒト以下の用量を経口投与した。5μg 以上の用量を投与した患者では気管支痙攣が見られ、本試験の薬理学的 NOEL は 2.5μg/ヒト（0.04μg/kg 体重に相当）であった。

評価

本委員会は、ヒトでの気管支痙攣作用に関連する ADI を設定するために、特に関連性が高い試験について考察した。患者は、慢性の閉塞性気道疾患に罹患して、従って、この作用に非常に感受性の高い母集団である可能性があった。本試験で得られた NOEL(2.5μg/ヒト、0.04μg/kg 体重に相当）は別の吸入投与試験における用量の約 25%であったが、その用量では心臓に対する影響が観察されなかった。また、この NOEL は別の試験で用いた経口投与量の約 50%であり、心臓に対する影響が観察されなかった。従って、気管支痙攣作用に対するこの NOEL は、心臓に対する影響に関する追加の安全域をもたらす。従って、ヒトでの薬力学的作用に対する 0.04μg/kg 体重/日の NOEL 及び安全性係数 10 に基づき、本委員会は ADI を 0～0.004μg/kg 体重に設定した。

163　クロサンテル
JECFA
(A-JE-163-695) Closantel (WHO Food Additives Series 27)

コメント

本委員会が検討した毒性学的データは、代謝試験、短期試験、発がん性試験、遺伝毒性及び生殖発生毒性試験の結果が含まれた。

ラット及びヒツジを用いた試験では、クロサンテルは血漿タンパク質に強く結合することが示された。本化合物は、主に 3-及び 5-モノイオドクロサンテルにほんの僅かしか代謝されなかった。投与量の約 90%は糞便で排泄され、約 90%が未変化体であった。

クロサンテルを 40mg/kg 体重/日に相当する用量以下で 13 週間のラットに混餌投与した試験では、高用量で精巣上体の精嚢肉芽腫及び肝臓の肝脂肪変化が観察された。NOEL は 2.5mg/kg 体重/日であった。

イヌに、クロサンテルを 40mg/kg 体重以下の用量でゼラチンカプセルを用いて 3 ヵ月間経口投与した。高用量では、肝臓の脂肪変化が見られたレベルにあった。本試験の NOEL は 2.5mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験は、マウスにクロサンテルを 80mg/kg 体重/日以下の用量で 18 ヵ月間混餌投与して実施した。腫瘍の総数及び腫瘍の個別タイプに関する投与量に関連した影響は見られなかった。本試験では、その他の影響は全く観察されなかった。

ラットに、クロサンテルを 40mg/kg 体重/日以下の用量で 24 ヵ月間混餌投与した発がん性試験では、腫瘍の全般的発生頻度に影響は見られなかった。しかし、同時に投与した対照群と比較すると、高用量の 10mg/kg 体重/日雄ラットでは、造血器官の腫瘍発生頻度が統計学的に有意に増加した。しかし、この発生頻度は背景対照値の範囲内にあったが、対照群及

び高用量群で見られた発生頻度は背景対照値よりも有意に低かった。精嚢肉芽腫が観察された。本試験に対する NOEL は 2.5mg/kg 体重/日であった。

生殖に対する毒性は、雄生殖器官に対する毒性と関連すると考えられ、2.5mg/kg 体重/日以上の用量のみに見られた。ラットにクロサンテルを混餌投与した受胎（精）能に関する試験では、40mg/kg 体重/日の高用量を投与した雄ラットと交配した無処置雌ラットの妊娠率が低下した。クロサンテルを毎月 1 回強制経口投与した 3 世代生殖試験を雌雄ラットを用いて実施した。40mg/kg 体重の高用量では妊娠率及び着床数の低下が認められた。精嚢肉芽腫が 10 及び 40mg/kg 体重で見られたが、2.5mg/kg 体重では認められなかった。

ウサギ及びラットを用いた催奇形性試験では、40mg/kg 体重/日以下の用量において催奇形及び毒性症状が見られなかった。ウサギにクロサンテルを妊娠 6～18 日目に強制経口投与したが、ラットには妊娠 6～15 日目に混餌投与した。

クロサンテルは、in vitro 及び in vivo 突然変異誘発性試験の範囲において、陰性結果を示した。染色体異常に関する試験は実施しなかったが、本委員会は発がん性試験が 2 種の動物種で実施されたことに注目した。

クロサンテルを 2.5～10mg/kg 体重の用量で単回経口又は非経口投与した 33 例の患者から限定された臨床試験報告書が得られた。副作用はなかった。

評価

ラットに対して 2.5mg/kg 体重/日の NOEL 及び安全性係数 100 に基づき、ADI を 0～0.03mg/kg 体重に設定した。

194　ゲンタマイシン
JECFA
(A-JE-194-918) Gentamicin (WHO Food Additives Series 41)

コメント

本委員会は、in vitro 及び in vivo 変異原性試験の結果、既知の発癌物質とのゲンタマイシンの構造上の類似性の分析及びヒトの腸から得られる特異的細菌叢に対するゲンタマイシンの作用について考察した。これらの試験は、試験計画書及び試験実施に関する適切な基準に従って実施された。

ゲンタマイシンが、in vitro で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及び染色体異常を誘発するか、in vivo で 20～80mg/kg 体重の用量で静脈投与してマウス骨髄細胞中の小核の異常を誘発するかを試験した。これらの試験の結果は陰性であり、本委員会は、ゲンタマイシンは遺伝毒性を示す可能性はないと結論した。

ゲンタマイシンと既知の発癌物質の構造上の類似性について分析した。発がん性に関する得られたデータベースに記載された構造上の特徴は、いずれにおいてもゲンタマイシンの化学構造の範囲内で検出されなかった。この所見及びすでに試験したアミノグリコシド（ネオマイシン、ジヒドロストレプトマイシン及びアミノシジン）は、ラットにおいて腫瘍形成の影響を示さなかったので、本委員会はゲンタマイシンが発がん性を有する可能性はないと考えた。この結論は、in vitro 及び in vivo で哺乳類細胞の遺伝毒性に対する試験結果をサポートする。

ヒトの胃腸管から得られた 110 種の細菌系統の生育に関するゲンタマイシンの影響は、in vitro で培養後評価した。8 種の主要なヒト腸内嫌気性細菌叢群：*Bacteroides spp.*、*Lactobacillus spp.*、*Bifidobacterium spp.*、*Prevotella spp.*、*Eubacterium spp.*、*Clostridium spp.*、*Fusobacterium spp.*及び嫌気性グラム陽性球菌の 80 分離菌について MIC 値を測定した。さらに、通性嫌気性菌、*Enterococci spp.*、*Proteus spp.*及び大腸菌データの 30 種の分離菌に関するデータが得

られた。これらの分離菌の MIC 値は 0.06 から> 128μg/ml の範囲にあった。通性嫌気性菌が最も感受性が高い細菌であったが、本委員会は、これらがヒトの腸の主な細菌種でないので、ADI の算出に使用してはならないことに同意した。その代わり、本委員会は、この *Eubacterium spp.*の場合には、ヒトの胃腸管から分離された最も感受性が高い一般的分離菌の MIC を用いた。この系統の幾何平均値は、10^6 コロニー形成単位の接種濃度では 6μg/ml であった。

0.8μg/ml の暫定的 MIC 値を、ADI を設定するために用いる場合に、*Eubacterium spp.*を第 43 回目の会議の評価にも使用された。第 43 回目の会議と現在の会議で設定された MIC 値は違ったが、本委員会は、ヒトの腸細菌叢からの分離菌を用いて得た値は ADI を設定するためにより関連性があると結論した。

ゲンタマイシンの抗菌性作用に基づく ADI を算出する場合には、本委員会は、以下のように、28 頁に記載した計算式を用いた。

$$\text{ADI の上限値} = \frac{6\,\mu g/g^{a} \times 220g}{1^{b} \times 1^{c} \times 60\,kg}$$

$$= 22\,\mu g/kg\ \text{体重}$$

a この評価のために、MIC_{50} 値は、ヒトの腸管から分離した最も感受性が高い属の 10 系統に対するゲンタマイシンの幾何平均 MIC（*Eubacterium spp.*の場合）である

b 経口投与の後のゲンタマイシンの吸収は少ない。従って、1 の要因は、胃腸管において 100%の利用率を表すのに用いられた。

c 充分で関連した微生物学的なデータが得られたので、1 の安全係数が使用された。

評価

本委員会は、微生物学的エンドポイントを基に 0～20μ/kg 体重の ADI を設定した。本委員会は、毒性試験を用いて第 43 回目の会議で規定した最低の NOEL は微生物学的 ADI の 500 倍である 10mg/kg 体重であった点に注目した。

198　サラフロキサシン
JECFA
(A-JE-198-919) **Sarafloxacin (WHO Food Additives Series 41)**

コメント

本委員会は、薬力学、薬物動態、代謝、急性及び短期毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖毒性及び発生毒性に関する試験、微生物学的作用及び環境毒性に関する特別な試験並びにヒトでの観察から得られたデータを考察した。全試験は、試験計画書及び試験実施に関する適切な基準に従って実施された。

サラフロキサシンの吸収、代謝及び排泄について、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトを用いて試験した。経口投与後の吸収率は、800mg の用量を単回投与したヒトにおける10%の低値から 10mg/kg 体重の用量を投与したイヌにおける 70%の高値に変動した。マウス、ラット及びウサギにおける主要排泄経路は、糞便中であった。母化合物は 10mg/kg 体重の用量を経口投与したマウス、ラット、ウサギ及びイヌの尿中及び糞便中では標識用量の 80～90%であり、サラフロキサシンはこれらの動物種でほとんど代謝を受けないことが示唆された。100～800 mg の用量で単回経口投与したヒトでは、サラフロキサシンは尿中総回収量の 75～80%であった。代謝物、3'-オキソサラフロキサシンは、約 15%の回収率であった。試験全動物種において、高用量では投与量の低下分画が吸収された。

マウス及びラットを用いた急性毒性試験では、経口投与したサラフロキサシンは、> 5000 から>8000mg/kg 体重への順序の LD_{50} 値であり、僅かに危険性を示した。

ラットを用いた 1 ヵ月で中間屠殺する 90 日間毒性試験では、サラフロキサシンを 0、20、75、280 及び 1000mg/kg 体重/日強制経口した。1 ヵ月間投与した動物では、投与に関連した影響は、中用量及び高用量の動物で盲腸の拡張のみであった。90 日間治投与動物では、投与に関連した影響は、75mg 投与量/kg 体重/日以上の雄で盲腸が大きく拡張した。これらの拡張した盲腸では、病理組織学的変化は認められなかった。剖検では、耳の腫脹が、対照群ではなし、低用量では 2 例、及び 2 つ中用量では各 1 例及び高用量では 3 例に、90 日間

投与後のラットで報告された。本委員会は、この所見が毒性学的に重要でないと結論した。耳の軟骨炎が、高用量で 3 例の雌動物で病理組織学的に見られた。本試験では 3 例の死亡が見られた。すべて高用量のラットであった。1 例は投与に関連した可能性があるが、この動物からの組織の中には自己融解したものがあったため死因を特定できなかった。75mg/kg 体重/日以上の用量で盲腸が大きく拡張したことから、NOEL は 20mg/kg 体重/日であった。

イヌにおいて関節症を誘発するサラフロキサシンの可能性を、2 件の 2 週間予備試験で評価した。関節病変の病理組織学的所見を伴わない橈骨－手根関節の角度が平らになる特性を示す関節症は、ゼラチンカプセルを用いてサラフロキサシンを 800mg/kg 体重/日の用量で投与した若年（年齢不詳）イヌにおいて見られた。同様の関節症が、2 週間ゼラチンカプセルを用いて 125 及び 300mg/kg 体重/日の用量で投与した 3 ヵ月齢のイヌにも見られた。中等度～重度の関節軟骨の多孔状の関節病が、病理組織学的に 300mg/kg 体重/日を投与したイヌに見られた。若年イヌにサラフロキサシンの関節への影響が見られたことから、NOEL は 50mg/kg 体重/日であった。

イヌ（9～14 ヵ月齢）を用いた 1 ヵ月で中間屠殺する 90 日間毒性試験を実施した。0、5、25 及び 125mg/kg 体重/日の用量で雌雄各 7 匹/群のイヌにサラフロキサシンをゼラチンカプセルにより経口投与した。28 日間投与後に、血清グロブリン濃度の平均値の減少が全投与量群雌雄で見られた。90 日間投与後では、中用量及び高用量群雌及び高用量群雄で統計学的に有意な減少が見られた。体重増加量の用量に相関した減少が雄で見られた。高用量で血清グロブリンの平均濃度が減少したため、NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。

イヌ（雌雄 4 ヵ月齢、各 4 匹/群）を用いた 90 日間試験では、10 及び 50mg/kg 体重/日の用量でゼラチンカプセルを経口投与した。三番目の群では雌雄各 6 匹のイヌに 200mg/kg 体重/日を投与した。本試験の最初の 2 週間では、フリーベースの濃度を無視して、サラフロキサシン（塩酸塩として）を実用量で投与した。結果として、目標のフリーベース用量（すなわち、8、40 及び 160mg/kg 体重/日）の約 80%の実用量となった。残りの試験では、用量は標的用量に調整した。90 日間投与後、血清グロブリンの平均濃度の有意な減少は、中用量及び高用量群雌で認められた。低用量群雌の血清グロブリンの平均濃度は、対照値と同等であった。投与に関連した毒性は、中用量及び高用量群雌雄で見られた耳おおい及び鼻

口部の紅斑であった。全身性紅斑は、高用量群雄 1 例に認められた。眼、まぶた及び耳おおい周辺の腫脹も高用量群のイヌに見られた。高用量で血清グロブリンの減少、顔の腫脹及び紅斑が見られたことから、NOEL は 8mg/kg 体重/日であった。

マウス（雌雄各 60 匹/匹群）を用いた発がん性試験では、サラフロキサシンを 0、1000、5000 及び 20000 mg/kg の用量で混餌投与した。本試験は、中用量及び高用量の動物で死亡率が高かったため 78 週以後の試験を中止した。投与に関連した毒性は、中用量及び高用量群雌の腎毒性並びに高用量群雄の胆嚢結石及び尿路結石症であった。盲腸の拡張は全投与群雌雄で見られ、盲腸の捻転が中用量及び高用量群雌雄で見られた。低用量群では、投与に関連した毒性は観察されなかった。発がん性の所見はなかった。

ラットを用いた長期毒性試験と発がん性試験との合併試験では、サラフロキサシンを 0、1000、10 000 及び 25 000mg/kg の用量で混餌投与した。毒性試験相（52 週間）では雌雄各 20 匹/群の動物で、発がん性試験相（104 週間）は雌雄各 65 匹/群の動物で構成された。毒性試験相では、61、670 及び 1700mg/kg 体重/日に相当する用量を投与した。高用量群雌雄では、投与に関連した平均体重増加量の減少が見られた。51 及び 52 週目に、高用量群で雌雄において血中尿素窒素及びクレアチニン濃度の上昇が見られた。各サンプリング期間の全投与群雄において、総蛋白値が対照と比較して減少した。これらの減少した値は、ほとんどアルブミン濃度の変動がなく、グロブリン濃度の有意な減少によって特徴付けられた。中用量及び高用量群雌では 51 及び 52 週目のみに、総蛋白及びグロブリン濃度が統計学的に有意な減少を示した。高用量群雌において、絶対及び相対腎臓重量が有意に増加した。腎尿細管腎症が、高用量群の 20 例中 10 例の雌雄に、中用量群の 20 例中 1 例の雌に見られた。サラフロキサシンを 10 000 及び 25 000mg/kg を混餌投与したラットの大部分で盲腸の拡張が見られた。大きく拡張した盲腸では、病理組織学的変化は見られなかった。NOEL は 61mg/kg 体重/日であった。発がん性試験相では、薬物摂取量は、54、580 及び 1500mg/kg 体重/日に相当した。毒性試験相で見られた毒性所見は発がん性試験では見られなかった。発がん性所見はなかった。

サラフロキサシンは、in vitro でチャイニーズハムスター卵巣細胞の突然変異、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成及びチャイニーズハムスター卵巣細胞の染色体異常を誘発

した。サラフロキサシンは、in vitro/in vivo のラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成及び in vivo のマウス骨髄を用いた小核を誘発しなかった。本委員会は、サラフロキサシンは in vitro では遺伝毒性があるが、in vivo では遺伝毒性はないと結論した。

ラットを用いた 3 世代生殖毒性試験では、サラフロキサシンを 0、75、275 及び 1000mg/kg 体重/日の用量で交配開始 70 日以上前から強制経口した。各世代の動物は、雌雄各 30 匹/群で構成された。中用量及び高用量群の第二親世代の雌雄、中用量及び高用量群の第二世代の雄並びに高用量群の第二の親世代の雌において、相対肝臓重が有意に減少した。試験高用量である 1000mg/kg 体重/日以下の用量では、生殖能、同腹仔数及び胎児の形態に及ぼす投与に関連した影響は見られなかった。高用量群雌雄で肝臓重量が減少したため、親動物の毒性に対する NOEL75mg/kg 体重/日であった。

サラフロキサシンの発生毒性を、妊娠ラットに妊娠 6～15 日目に一日一回経口投与して評価した。一群 20 匹の妊娠ラットから構成される 4 群にサラフロキサシンベースを 0、20、75、280 及び 1000mg/kg 体重/日の用量で強制経口した。母動物毒性及び催奇形性所見は、いずれの用量にも見られなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、妊娠 6～18 日目に 0、15、35 及び 75mg/kg 体重/日の用量で強制経口したが、本高用量は、体重減少、流産、並びに排便及び排尿の減少などの過度の母動物の毒性を示したため催奇形性を評価するには不適当であると考えられた。母動物毒性が低用量及び中用量群の動物にも見られた。外表奇形、内蔵奇形及び骨格奇形並びに胎児毒性が中用量及び高用量群の胎児に見られた。催奇形性及び胎児毒性に対する NOEL は 15mg/kg 体重/日であった。母動物毒性に対する NOEL は設定されなかった。本試験における催奇形性は、母動物毒性の二次的なものであると考えられ、サラフロキサシンの投与に直接起因するとは考えられなかった。

本委員会により検討されたヒトに関するデータは、プラセボと比較するサラフロキサシンの経口投与の安全性に関する臨床試験に登録された健康な男性志願者における副作用報告から構成された。投与量は、連続した 1 日から 7 日間で 100～800mg/ヒト/日の範囲であった。胃腸内細菌叢に対する影響は、これらの試験では評価しなかった。報告された副作用

は、無力症、血管拡張症、不安、浮動性めまい、神経過敏症及び傾眠であり、全用量で散発的に見られた。

サラフロキサシンは、主として好気性グラム陰性細菌に対して活性がある抗菌性フルオロキノロン群に属している。ヒトでは、本特性は胃腸管からの潜在的な好気性及び通性嫌気性病原体の選択的消失のために治療上使用されるが、潜在的な病原性細菌によって胃腸管に侵入又は繁茂することを防止する主な嫌気性細菌の腸内細菌叢を保持する。

In vitro でのサラフロキサシンの微生物学的作用の数試験を、本委員会が評価した。1 件の試験では、MIC_{50} 及び MIC_{90} 値は、10^4 細菌接種濃度で、65 属中の 735 種のヒト臨床的分離菌について測定された。210 種の細菌の系統に対するサラフロキサシンの影響が評価され、そのうち 14 種はヒト腸内細菌叢の可能な構成成分であると確認された。最も感受性の高い細菌は、大腸菌（*Escherichia coli*）及び *Enterobacter cloacae* であり、MIC_{50} 値はそれぞれ 0.031μg/ml 未満であった。最も感受性の高い関連した細菌は *Peptostreptococcus spp.* であり、MIC_{50} 値は 0.125μg/ml であった。最も感受性の低い関連した細菌は *Bacteroides vulgatus* であり、MIC_{50} 値は 8μg/ml であった。In vitro でのサラフロキサシンの効力に対する接種原量の影響を評価する試験では、MIC の幾何平均値はヒト由来の 50 種の臨床分離菌に対するサラフロキサシンについて計算した。10^5 及び 10^7 コロニー形成単位/ml の接種濃度では、最も感受性の高い細菌である *E.coli* について MIC の幾何平均値はそれぞれ 0.018 及び 0.05μg/ml であることが報告された。

サラフロキサシンの 4 種の代謝物の微生物学的作用について測定した。MIC_{50} 値は、試験動物種によって変化するが、一般に、*E.coli* に対するサラフロキサシンの MIC_{50} 値より有意に高かった。従って、本委員会はヒト胃腸管検出された細菌の関連した系統に対する代謝物の微生物学的作用がサラフロキサシンの作用より有意に低いと結論した。

サラフロキサシンに対するヒト臨床的分離菌の自然発生的耐性の発生頻度について、4 倍及び 8 倍の MIC 値でサラフロキサシンを含む寒天プレート上で *E.coli*、*S.aureus* 及び *P. aeruginosa* を培養し、サラフロキサシンの増加濃度を含む培養液中に繰り返し細菌を移すことで試験した。安定した抵抗する突然変異体が得られた。

ヒト由来の *E.coli*、*B.fragilis* 及び *Bifidobacterium spp.*のうちそれぞれ 5 種の系統に対するサラフロキサシンの影響を、食物中の分解及び結合によってサラフロキサシンで生じうる不活性化をシミュレーションするためにデザインされた in vitro の胃腸内モデルシステムを用いて試験した。肉汁培養よりモデルの方が高いサラフロキサシン濃度の存在下で *E.coli* 株を生育した。「入手不能」である要因は 3 から 12 の範囲にあり、サラフロキサシンは胃腸管モデルにおける有機物質と結合し、本化合物に対する *E.coli* 株の感受性を減少させることが示唆された。その要因は、*B. fragilis* に対して 2 から 4 個まで変動し、原則的に *Bifidobacterium spp.*に対しては 1 個であった。本試験の結果から、サラフロキサシンは肉汁培養より胃腸内モデルの方が利用能は低いことが示唆された。

In vitro でのサラフロキサシンの効力に対する pH の影響を、ヒト由来の好気性及び嫌気性細菌分離菌を用いて検討した。一般に、ヒト胃腸管の潜在的な構成要素であると考えられる微生物の MIC の幾何平均値は、pH が減少すると増加した。

本委員会は、*E.coli* 及び *Enterobacter cloace* 等のサラフロキサシンの抗菌性に最も感受性が高い微生物は総胃腸内細菌叢の約 1%から構成され、胃腸管のコロニー化抵抗に対して最小の関与が考えられる。利用可能な微生物学的データは、極めて少ない系統しか検討されていないため、ヒト胃腸管の関連した細菌の完全な評価は許可しなかった。しかし、関連するヒト腸の嫌気性細菌に対するフルオロキノロンの作用についての公表された報告書から、*Clostridium perfringens* 及び *Peptostreptococcus spp.*は、試験される最も感受性の高い系統であることが示唆された。関連した細菌では、*Peptostreptococcus spp.*において 0.125μg/ml のようにサラフロキサシンに対する MIC_{50} は最も低かった。優先的 10 系統よりむしろ 3 系統のみ試験したので、本委員会は限定されたデータであると考えたが、ADI をサポートするのに十分であった。

評価

サラフロキサシンの抗菌性作用に基づく ADI の上限値は、以下のように、28 頁に記載した計算式を用いて計算した。

$$\text{ADI の上限値} = \frac{0.125\,\mu g/g^{a} \times 220g}{0.70^{b} \times 2^{c} \times 60\,kg}$$

$$= 0.33\mu g/kg\ \text{体重}$$

a この評価のために、これはサラフロキサシンを用いて試験したヒトの胃腸内細菌叢の関連した細菌の最も感受性の高い系統であった *Peptostreptococcus spp.*のヒト分離菌の 3 系統に対する MIC_{50} である。

b サラフロキサシンの 100mg の経口用量の約 70%が吸収されていなかったヒトにおける試験に基づいて、結腸の微生物に対する作用を利用できる用量の分数である。

c ヒトの胃腸管の感受性の高い関連した細菌に関する利用可能な MIC データが限定されるため、安全係数 2 を用いた。

本委員会は、*Peptostreptococcus spp* 等の限定された十分な微生物学的データが得られたヒトの胃腸内細菌叢の最も感受性の高い関連した構成要素に対するサラフロキサシンの微生物学的作用を基に 0～0.3 μg/kg 体重の ADI を設定した。イヌを用いた 90 日間試験における 5mg/kg 体重/日の最低の毒性学的 NOEL と比較すると、この ADI は 17 000 の安全性域が得られた。

213　ジクラズリル
JECFA
(A-JE-213-921) **Diclazuril (WHO Food Additives Series 41)**

コメント

本委員会は、非妊娠雌ウサギのジクラズリルの毒性並びに妊娠及び非妊娠ウサギのトキシコキネティクスに関する追加の情報について考察した。本化合物の催奇形性についても検討した。これらの試験は、試験計画書及び試験実施に関する適切な基準に従って実施された。

トキシコキネティクスを含む 2 件の別々の 2 週間予備毒性試験は、雌ウサギを用いて催奇形性主試験の用量を設定するために実施された。一群 7 匹の動物にジクラズリルを 0、80、160 及び 320 mg/kg 体重/日の用量（最初の試験）で、0、320、640 及び 1280mg/kg 体重/日の用量（二番目の試験）で強制経口投与した。本化合物は、全用量で忍容性が良好であった。

トキシコキネティクス試験では、各用量で 10 日目（最初の試験）及び 13 日目（二番目の試験）に 3 匹のウサギから血液試料を 24 時間にわたって連続採取した。ジクラズリルの血漿中濃度は、採取期間を通して軽微な変動のみを示し、用量相関性を示さず、用量増加に伴う線形性増加を示さなかった。その結果から、経口投与したジクラズリルの腸管からの吸収が飽和していて、本被験物質が投与動物に全身曝露されたことが明らかになった。

妊娠ウサギ（18 匹/群）を用いた発生毒性試験では、妊娠 6～18 日目にジクラズリルを 0、80、320 及び 1280mg/kg 体重の用量で毎日強制経口投与した。全動物が、28 日目に死亡した。18 日目に実施されたトキシコキネティクス試験では、ジクラズリルのすでに飽和した吸収所見及び低用量では 4μg/ml から高用量では 15μg/ml までの血漿中濃度が確認された。ジクラズリルは、母動物に対して全用量で死亡なしで忍容性が良好であった。観察された一般状態として、320 及び 1280mg/kg 体重/日の用量で投与期間中に軽度の摂餌量減少及び排便減少及び数例の流産が見られた。同腹仔パラメータの検査結果から、320mg/kg 体重/日

以下の用量では被験物質関連の毒性は見られなかったが、吸収及び着床後死亡の発生頻度が高用量で有意に増加した。胎児検査では、320mg/kg 体重/日では軽微な被験物質関連の毒性の発生頻度は低かったが、1280mg/kg 体重/日では、ジクラズリルを投与すると、有意に奇形の発生頻度が増加し、48%の胎児に奇形が誘発された。本委員会は、高用量では、ジクラズリルはウサギに催奇形を示したが、320mg/kg 体重/日以下の用量では軽度の胎児毒性を示すが催奇形性を示さないと結論した。発生毒性に対する NOEL は 80mg/kg 体重/日であった。

評価

本追加試験は、ジクラズリルの催奇形性に評価されることを可能にするのに、十分なジクラズリルに対する妊娠ウサギの消化器官の吸収及び曝露を示すこととする本委員会の要請に応じた。これらの所見から、ADI を設定するために最も適切な毒性学的エンドポイントとして、肺の病理組織学的変化に基づき本委員会は第 45 回目の検討されたマウスを用いる 2 年間毒性試験及び発がん性試験ではジクラズリルの NOEL は 3mg/kg 体重/日であると考えた。100 倍の安全係数を NOEL に適用することによって、ADI を 0～30μg/kg 体重に設定した。この ADI は、ウサギにおける本化合物の催奇形性に対して 10 000 の安全域を示す。

241　ジヒドロストレプトマイシン／ストレプトマイシン（和として）
JECFA
（A-JE-241-888） **Dihydrostreptomycin and streptomycin (WHO Food Additives Series 39)**

コメント

本委員会は、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの生殖毒性に関する公表文献及び未公表現地報告書について考察した。これらの試験及び報告書のいずれも現行の品質保証の基準に適合しなかったが、本化合物の安全性評価に有用な若干の情報を提供した。

現地報告書は、獣医師による経験的な観察及び *Leptospira spp.*の感染治療及びコントロールのためにジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンを非経口投与したウシ、ブタ、ヒツジ及びウマの受胎（精）能に関する記録の評価から構成された。ほとんどの場合、投与は、14 日間隔にストレプトマイシンを 25mg/kg 体重の用量で 2 回の注射からなる。5g のストレプトマイシンを毎日注射すること及び 3～5 日連続投与する併用投与からなるウシ及びウマにおける投与方法についても記載された。これらの報告書はいずれにおいてもストレプトマイシンの投与又は併用投与には投与動物の受精能及び生殖能に対する毒性は認められなかった。

本委員会は、人工授精施設への組み入れ時に *Leptospira spp.*をコントロールするためにストレプトマイシンを注射しなければならない雄ウシ及びイノシシに要求した欧州指令についても質問した。投与方法は、ストレプトマイシンの 25mg/kg 体重を 14 日間間隔で 2 回注射すること及びジヒドロハイドロストレプトマイシンとストレプトマイシンの併用投与から構成された。1 ヵ国のみで、1500 頭の雄ウシに 1 年間にわたって投与したが、生成した精液の品質に対する有害作用は報告されていない。本委員会は、人工授精センターにおける動物の受精能は注意深くモニターされていて、従って、ストレプトマイシンの精液品質に関して有害作用を示す可能性はないことを認めた。

コントロール試験では、9頭の雄ウシにジヒドロストレプトマイシンを22mg/kg体重の用量を12時間間隔で2回皮下注射した。投与3日及び7日後に精液を採取し、評価された。その結果は、投与前に5日目及び1日目に採取した試料と比較した。精液試料は、pH、容量、運動精子率、精子運動性率、精子濃度及び耐凍性について評価した。ウシ精子が精巣上体を通過するには約 8 日かかるため、これらの治療後の試料は投与時の精巣上体中にある精子であったことを示した。投与8、17及び26日後のそれぞれにおいて、1頭の投与群雄ウシ及び 1 頭の対照群雄ウシに精巣の外科除去手術が施された。精巣の大きさ及び重量を記録し、その試料について病理組織学的にすべてについて精子形成の段階であるかを調べた。その結果、評価パラメータのいずれにおいても投与に関連した影響は見られなかった。本委員会は、本試験においてストレプトマイシンの投与が雄ウシの精子形成に対して有害作用がないと結論した。

本委員会は、結核に対してストレプトマイシンを非経口的に投与した女性の妊娠結果に関する新規の情報を検討した。この新規の情報は、ストレプトマイシンを投与した母親から生まれた子の第 8 脳神経に損傷を与えるという結論をサポートした。厳密に文献検索を行うと、ヒトにおいてストレプトマイシンの使用に関連するその他の生殖に対する悪影響は報告されなかった。

第43回目の会議では、本委員会は、ICR系マウスにストレプトマイシンを250mg/kg体重/日の用量で妊娠12～18日目に腹腔内投与した生殖毒性試験を評価した。行動試験を出生児について実施した。行動及び機能発達に対する投与に関連した毒性は認められなかった。本委員会は、本試験の試験計画書が出生前の影響について評価することになっていたが、授乳期間中母動物に投与しなかったため、結果をストレプトマイシンの出生前及び出生後の影響を評価するために使用できなかったと結論した。

評価

本委員会は、動物薬及びヒト医薬品におけるジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの長期の使用歴並びに受精能に対する有害作用並びに聴器毒性以外の出生前及び出生後毒性に関する文献が特にないことに注目した。更に、本委員会は、アミノグリコシドの非常に少量が、摂取後、成人及び乳児に吸収されていることを認めた。この所見は、

動物薬の基準に従って投与された動物に由来する食品中のジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの残留物の摂取は、本質的に出生前及び出産後ヒトの健康に対するリスクを示さないと結論した。

本委員会は、出生第 1 週目、消化管の閉鎖前に、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの残留物を含む乳汁を摂取する乳児に対して潜在的なリスクについて考察した。第 43 回目の委員会が勧告したウシ乳汁中のジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの結合した残留物に対する暫定的 MRL は 100μg/l であった。比較すると、ストレプトマイシンは 10～20 mg/kg 体重/日の用量で、治療目的で非経口的に乳児に投与する。本委員会は、ウシ乳汁中に許容されるこれらの化合物の低用量は本質的に新生児にリスクを与えないと結論した。

第 43 回目の委員会は、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの結合した残留物の抗菌作用に基づく ADI は 0～80μg/kg 体重であると結論した。第 43 回目の委員会で使用された式は、結腸内容（220g）に対する値を毎日の糞便ボーラス（150g）に対する値に置換して第 47 回目の会議（付属書 1（参照 125））で修正された。これは、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの結合残留物の抗菌作用に基づいて 0～120μg/kg 体重に ADI を増加させる。

第 43 回目の委員会は、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの試験で認められた最も感受性の高い毒性は、経口投与したラットを用いた 2 年間毒性試験のジヒドロストレプトマイシンで得られた毒性であると結論した。高用量群雄の体重増加量が減少したことから、NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。本委員会は、これを適当な NOEL とし、100 の安全係数を適用して、ジヒドロストレプトマイシン及びストレプトマイシンの結合した残留物に対して 0～50μg/kg 体重のグループ ADI を設定した。

243　ジフェニル
JECFA
(A-JE-243-015) **Diphenyl (FAO Nutrition Meetings Report Series 38a)**

評価

ラットにおいて重要な毒性学的影響を生じない用量

ラットを用いた長期試験の考察から、ほぼ生涯にわたって摂取するときの重要な毒性学的影響を生じない用量は0.1%と評価して良い。

飼料中 0.05%（= 500ppm）は、25mg/kg 体重/日に相当する。

ヒトに対する 1 日許容摂取量の推定値

	mg/kg 体重
無条件の許容量	0～0.05
条件付許容量	0.05～0.25

コメント

主として果物の包装紙の取り扱うときに使用する場合、ジフェニルは特定の固有の問題を示す。しかし、ジフェニルは果物の皮に侵入し、従って、その果物から調製された食物又は飲料水に含まれる可能性がある。果物の飲料水は、小児及び病人によってかなりの量が一般に消費される。これらの理由のために、注意をしなければならないし、有用なパターンは詳細に検討しなければならない。

望ましいと考えられる更なる研究

1. 腫瘍発生頻度の注意深く評価するラット以外の動物種を用いた長期試験。
2. ヒト生化学試験。

277　スピラマイシン
JECFA
(A-JE-277-825) **Spiramycin (WHO Food Additives Series 34)**

コメント

本会議において、本委員会はヒトの胃腸内細菌叢に及ぼすスピラマイシンの影響に関する新規の in vivo 及び in vitro 試験から、データを考察した。

マウスを用いた in vivo 試験では、健康なヒト志願者からプールされた糞便中細菌叢の希釈液を嫌気的に無菌菌マウスに移した。その後、マウスに 32 日間 200mg 以上のスピラマイシン/l の混水投与した。0.2mg/l（40μg/kg 体重/日に相当）の用量の水で耐性菌が増加した。定量的エンドポイントを確認したが、本試験では特定の欠点が見られた。非投与対照群では耐性大腸菌数及び耐性腸球菌数の大きな変動、並びにスピラマイシン投与前の全投与群では耐性微生物の大きな集団が見られた。更に、マウスのプールされた糞便中耐性大腸菌及び腸球菌の総数を測定するのに用いられた選択的培地では、スピラマイシンの 1 濃度のみが各細菌群用に用いられた。

本委員会は、ネズミチフス菌、大腸菌及びその他の細菌に対する本剤の影響を試験したニワトリで実施した in vivo 試験のデータについても評価した。しかし、本委員会は、本試験で検討された細菌はヒト由来でなかったので、本試験はヒトの胃腸内細菌叢に対するスピラマイシンの影響の微生物学的評価にはほとんど関連しないと結論した。

スピラマイシンに対する MIC 値を決定する試験は、健康なヒト志願者から分離された細菌種を用いて実施した。試験した支配的細菌叢は厳密に嫌気性細菌（10^9 個/ml）から構成されたのに対して、亜支配的細菌叢は通性嫌気的及び微好気性細菌（10^7 個/ml）を含んだ。試験した総計 110 種の系統で、MIC 値はすべて 1μg/ml 以上であった。これらの結果は、本委員会の第 38 回目の会議で評価される限定された数の系統について実施された以前の試験の結果を確認した。過去の会議で既に評価された試験結果及び in vitro 及び in vivo 試験から得ら

れた新しいデータを考慮して、本委員会はスピラマイシンの微生物学的安全性について再確認した。

本委員会の第38回目の会議で、5μg/kg体重の暫定ADIは、以下の式を用いて算出された。

$$\text{暫定ADIの上限値} = \frac{\text{ヒト腸内細菌叢の影響なしの濃度}\ (1\mu g/ml) \times \text{毎日の糞便ボーラス}\ (g)}{\text{生物利用可能な用量の分数} \times \text{安全性係数} \times \text{ヒト体重}\ (60kg)}$$

$$= \frac{1 \times 150}{0.05 \times 10 \times 60}$$

=5μg/kg体重

10の安全係数は、すべての外挿パラメータに対する個体変動をカバーするのに用いられた。

評価

新規のデータから得られた追加の再確認を考慮して、及びこれらの試験が広範囲にわたる細菌を含むことから、本委員会は安全係数の大きさを再考し、10の代わりに1を安全係数することが適当であると結論した。過去の評価で使用されるその他のパラメータは、伝統的推定値を提供する。その結果、本委員会は上記の式を用いてADIを0～50μg/kg体重を設定した。

280　スペクチノマイシン
JECFA
（A-JE-280-809） Spectinomycin（WHO Food Additives Series 33）

コメント

スペクチノマイシンの種々の試験では、薬物動態及び代謝試験のデータ並びに急性試験、短期試験、生殖・発生試験及び遺伝毒性試験からの情報を含む評価について提出された。

トキシコキネテイクス試験では、ラット、イヌ、ブタ及びウシにおいて経口投与後の吸収は低く、経口投与用量の大部分が糞便中に検出された。経口投与後の吸収はヒトでも低かった。動物では生体内変化に関して得られたデータはなかったが、ヒトにおけて限定された情報から本剤は幅広く代謝されないことを示唆された。

スペクチノマイシンの単回経口投与毒性はマウス及びラットでは弱かった（LD_{50} = 3000～20 000 mg/kg 体重）が、イヌ（LD_{50}＝1000mg/kg 体重）及びサル（LD_{50}=500mg/kg 体重）では毒性はより強かった。

ラット及びイヌに反復経口又は非経口投与すると、主要な毒性作用は見られなかった。最も一般的な所見は.投与動物における糞便濃度の変動であり、これらの所見に対する NOEL は 50～750mg/kg 体重/日であった。

適切な発がん性試験は入手できなかったが、種々のエンドポイントを含む in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験では陰性であり、スペクチノマイシンは既知の発癌物質と構造的類似性示さない。従って、本委員会は、本剤は発がん性リスクを示すことなく、発がん性試験は必要でないと考えられる意見を示した。

スペクチノマイシンを経口投与したラットの多世代生殖試験では、試験高用量（400mg/kg 体重/日）以下の用量に生殖パラメータの毒性は見られなかった。肝細胞の細胞質中に肝細

胞性腫大及び塊状の好酸球が見られた。これは、 F_{1b} 世代の数例の動物のみに親察された。NOEL は 100mg/kg 体重/日であった。

マウス、ラット及びウサギを用いて発生毒性について検討した。ラット 3000mg/kg 体重/日以下の用量で経口投与すると、スペクチノマイシンは催奇形性を示さなかった。ラットに腹腔内及び皮下投与すると、催奇形性の所見は見られなかった。マウスに 1600mg/kg 体重/日以下の用量で腹腔内投与すると、催奇形性は見られなかった。ウサギを用いた試験では、300mg/kg 体重/日以下の用量で皮下投与及び筋肉内投与後には催奇形性は見られなかった。

ネコに 120mg/kg 体重/日以下の用量で 75～90 日間筋肉内投与しても、ヒト（男性）に 130mg/kg 体重/日の用量で 21 日間筋肉投与しても聴覚毒性は見られなかった。本委員会は、スペクチノマイシンに伴う主要な毒性はヒト及び動物にはないと結論した。

ヒトの胃腸管内細菌叢に対する有害作用を示す可能性について考察した。広範囲にわたる動物及びヒトの病原菌及び共生生物を含む in vitro の MIC デ-タは評価のために提出された。

本委員会は、*Bacterroides*、*Peptostreptococcus*、*Fusobacterium*、*Eubacterium* 及び *Clostridium spp.* 等の代表的嫌気性細菌叢の多くの微生物株に対する MIC デ-タを検討した。多くは、50ng/ml 以上の MIC_{50} 値を示した。 *Bifidobacterium spp.* は感受性が高く、スペクチノマイシンに対する MIC 値は 2～32ng/ml の範囲にあった。*Bifidobacterium spp.* は、10^6 細胞の接種濃度では 16μg/ml、10^4 細胞接種濃度では 8μg/ml であった。本委員会は、その算出に 16μg/ml を使用した。

本委員会の第 38 回目の会議で作成された以下の式を用いて ADI を算出した。

$$\text{暫定 ADI の上限値（μg/kg 体重）} = \frac{\text{ヒト腸内細菌叢の影響なしの濃度 (ng/ml)} \times \text{毎日の糞便ボーラス (g)}}{\text{生物利用可能な用量の分数} \times \text{安全性係数} \times \text{ヒト体重 (60kg)}}$$

$$= \frac{16 \times 150}{1 \times 1 \times 60}$$

＝40μg/kg 体重

1. 本委員会は、十分な実験的なデータが得られ、感受性の高い細菌、嫌気性環境、細菌濃度又は pH をカバーする MIC の範囲とする特異的要困は「微生物学的無影響量」に 16 のモード MIC 値を調整する必要はないと結論した。

2. 本委員会は、スペクチノマイシンの胃腸管からの吸収が低い点に注目した。従って、胃腸管の微生物に対して摂取されたスペクチノマイシンの 100%の有効性と仮定した伝統的要因を採用した。

3. 種々の微生物をカバーする MIC データの高い濃度が得られた。更に、最近発表されたデータから、母集団間の変動は低いことが示唆された。従って、本委員会は安全係数 1 を採用した。

評価

これらの全要因を考慮し、 ADI は 0～40μg/kg 体重に設定された。試験微生物の広い範囲を考慮し、 pH の影響、接種濃度及びスペクチノマイシンに対する耐性に関するデータが得られたため、及び本会議中に開催された残留物の微生物学的な安全性に関する考察を考慮して（付属書 1（参照 110））、本委員会は、今回は、全 ADI が適切であると考えた。

286　スルファジミジン
JECFA
(A-JE-286-810) Sulfadimidine (WHO Food Additives Series 33)

コメント

ラットを用いた催奇形性試験では、スルファジミジンを 0、540、680 及び 860mg/kg 体重/日の用量で経口投与すると、口蓋裂及び軽微な内臓奇形の発生頻度が 2 つの高用量で増加した。NOEL は 540mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた同様の試験において、1800mg/kg 体重/日までの用量では、催奇形性は見られなかったが、用量に相関して吸収及び胎児死亡の発生頻度が増加した。胚毒性に対する NOEL は 1200mg/kg 体重/日であった。

種々の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験では、概して陰性所見が見られた。代謝活性非存在下の姉妹染色分体交換試験において陽性結果が得られた。試験計画書は、現行の基準に適合しなかった。

ラットを用いた数種の短期毒性試験では、600mg/kg 体重/日以下の用量でスルファジミジンを混餌投与すると、甲状腺重量の増加、血漿中甲状腺ホルモン T_3 濃度の減少及び T_4 喉の減少並びに TSH の増加が見られた。これらの変化は、甲状腺の濾胞細胞の肥大及び過形成を伴った。本試験における全般的 NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。ブタにスルファジミジンを 0、5、10、20 及び 40mg/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与すると同様の影響が見られ、NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。サルにスルファジミジンを 0、30、100 及び 300mg/kg 体重/日を経口投与しても甲状腺に対する影響は見られなかった。

本委員会は、入手可能な試験は甲状腺に対するスルファジミジンの毒性に関する関連がある感受性の高いエンドポイントを取り扱っている点に注目し、スルファジミジンの高用量で検出された腫瘍は上昇した TSH 値を介して甲状腺のホルモン刺激作用の亢進に起因するが、スルファジミジンの直接作用には関連しないと結論した。

細菌の作用によって胃腸管で生成した反応性ジアゾニウム中間体の生成の意義についても考察した。ジアゾニウムイオンは腸の内容物に共有結合するので、本委員会は上記の生成について毒性学的懸念事項ではないと結論した。

評価

第 34 回目の会議で評価された試験を含むすべての利用可能な情報（付属文書 1（参照 85））を考察して、本委員会は、甲状腺の形態学変化に対するラット及びブタにおいて観察された 5mg/kg 体重/日の全般的 NOEL に基づき、安全係数 100 を適用すると、ADI を 0～50μg/kg 体重/日に設定した

スルフォンアミドの抗甲状腺に対する影響について、霊長類（ヒトを含む）はラット及びブタより影響は低いことが認められたが、本委員会は、スルフォンアミドに感作されたヒトでは、動物由来の食品のスルファジミジン残留物の摂取した結果、過敏症を生じる可能性がある点に注目した。従って、過去の評価（付属文書 1（参照 85））に基づいて、本委員会は、MRL は動物薬の適正使用に従い実際に達成される濃度と同程度に低く設定しなければならないことが勧告された。その場合には、本委員会は、これらの濃度は微生物学的問題点に対して重要である考えられた用量以下であることを認識した。

289　スルファチアゾール
JECFA
（A-JE-289-671） Sulfathiazole (WHO Food Additives Series 25)

コメント

ラットを用いた 90 日間試験から、NOEL は試験高用量である 18mg/kg 体重/日であると結論された。イヌを用いた 90 日間試験における NOEL もまた 6mg/kg 体重/日であると結論された。高用量群雌に甲状腺の相対重量及び絶対重量の生物学的有意な増加が見られた。

本委員会は、スルファチアゾールのホルモンに対する影響に関するデータがなかったため、ADI を設定しなかった。

アメリカ合衆国政府が実施したスルファジミジンの試験結果、及び甲状腺刺激ホルモン軸に関連するスルフォンアミドの毒性に関するその他のスルフォンアミド類に関する公表データに基づき、スルファチアゾールの発がん性試験及び長期試験は必要でないと決定された。その代わりに、本委員会は、げっ歯動物において甲状腺及び脳下垂体の機能に感受性のあるパラメータに対するスルファチアゾールの影響を評価するようにデザインされた試験結果を示すことを希望する。本委員会は、スルファチアゾールの代謝を解明するために及び ^{14}C 標識スルファチアゾールの投与によって食品製造動物中のスルファチアゾールの残留物を測定するための試験結果を示されることも希望する。更に、哺乳類の遺伝毒性試験から得られたデータは、スルファチアゾールの十分な評価が必要である。

315　セフチオフル
JECFA
(A-JE-315-857) Ceftiofur (WHO Food Additives Series 36)

コメント

毒性試験データ

本委員会は、セフチオフル及びその主要代謝物の種々の試験を、薬薬物動態及び代謝試験のデータ並びに急性試験、短期試験、生殖・発生試験、遺伝毒性試験及び微生物学を含む評価に用いた。

セフチオフルは、デスフロイルセフチオフルに速やかに代謝される。ラットに筋肉内投与すると、投与量の約 55%が、最初の 24 時間以内に尿中及び糞便中に約 30%が排泄された。同様の結果が、ウシで得られた。ラットを用いた別の経口試験では、投与量の約 55%が尿中に回収された。残留物が糞便中及び胃腸管に存在した。

ラットにセフチオフルを 7800mg/kg 体重以下の用量で単回経口投与すると、軽微な毒性のみが見られた。ラットにセフチオフルを 6000mg/kg 以下の用量で 30 日間反復経口投与すると、投与に関連した毒性は血液学的変動及び下痢に限定された。イヌにセフチオフルを 300mg/kg 体重以下の用量で 91 日間経口投与すると、可逆的な貧血及び血小板減少が見られた。ラットでは投与に関連した造血に対する影響が見られため、NOEL は、30mg/kg 体重/日とした。

ラットを用いた生殖毒性試験では、セフチオフルを 1000mg/kg 体重/日以下の用量で投与すると、受精能、生殖行動及び生殖器官に対して有害作用は見られなかった。同様に、発生毒性試験では投与に関連した影響は、マウスにおいて 4000mg/kg 体重/日以下の用量で、ラットにおいて 3200mg/kg 体重/日以下の用量では見られなかった。

種々のエンドポイントを含む種々の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験は、セフチオフル（S-9 ミクロゾームの代謝活性化の存在下及び非存在下で）及びその代謝物フロ酸を用いて実施した。細胞分裂が阻害された濃度のみに見られた代謝活性非存在下の in vitro 染色体異常試験の陽性結果を除き、全て試験で陰性結果が得られた。本委員会は、in vivo 染色体異常試験が陰性であったことを考慮して、この所見には生物学的意義はなかったと結論した。

セフチオフルの発がん性試験は実施しなかった。しかし、本委員会は、本剤が種々の試験で遺伝毒性所見がなく、化学的に既知の発癌物質に関連性がない点に注目した。更に、本剤は速やかに代謝され、その代謝物はなんら既知の発癌物質にも関連性がない。限定された病理組織学的検査が実施された 160 日以内の曝露に関連するラット、イヌ及びサル用いた 90 日間混餌投与試験、及び生殖・発生毒性試験では、腫瘍性及び前腫瘍性病変はともに見られなかった。最近の報告は、このような毒性がないことを示す遺伝毒性化学物質は長期のげっ歯類の毒性試験では発がん性を伴わないことを示す。従って、本委員会は、発がん性試験は必要でないと結論した。

長期毒性試験は入手できなかった。ラットにおいて 90 日以下の期間で数 g/kg 体重/日を超える用量でも、ラットで見られた下痢が唯一の主要な毒性であった。本委員会は、適切な安全係数の適用することで、セフチオフルの長期毒性試験は必要とはならないと結論した。

セフチオフルの免疫毒性についても検討した。本委員会はペニシリン抗体がセフチオフル抗原性決定基を認識しない点、及びセフチオフルの代謝物に対する曝露はペニシリンに感度が高いモルモットでは有害作用を示さなかったことに注目した。本委員会は、曝露予測量でセフチオフル、残留物及び代謝物に対するヒトの過敏症のリスクがないと結論した。

微生物学データ

ヒト腸内細菌叢に対する有害作用の可能性について考察した。広範囲にわたる動物及びヒトの細菌種をカバーする in vitro の MIC データは、評価のために提出された。ヒトの胃腸管から通常分離される合計 58 種の系統は、セフチオフル及びその代謝物を用いて検討した。セフチオフルは、その代謝物デスフロイルセフチオフル、3,3'-デスフロイルセフチオフルジスルフィド及びデスフロイルセフチオフルシステインジスルフィドよりも活性が高かった。

本委員会は、セフチオフルは幅広く速やかに代謝される（ウシ及びブタの血漿半減期：約15 分）ので、残留物として存在しないことを認めた。デスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド二硫化物に関して報告される最も低い MIC_{50} 値は、*Clostridium* 及び *Escherichia* 種に対して 2μg/ml であった。

本委員会の第 38 回目の会議で作成された以下の式を用いて、抗菌性に対する ADI を算出した（付属文書 1（参照 97））。

$$\text{暫定 ADI の上限値（μg/kg 体重）} = \frac{\text{ヒト腸内細菌叢の影響なしの濃度（}\mu\text{g/ml）} \times \text{毎日の糞便ボーラス（g）}}{\text{生物利用可能な用量の分数} \times \text{安全係数ヒト体重（60kg）}}$$

$$= \frac{2 \times 150}{0.1 \times 1 \times 60}$$

$$= 50\mu\text{g/kg 体重}$$

以下のファクターを考慮した。

* 感受性の高い細菌、嫌気性環境、細菌濃度及び pH に必要な MIC の範囲とする要因：抗接種濃度かで最も感受性が高い種を検討した。MIC を調整する必要はないと結論した。

* 有効性：本剤が速やかに代謝されることを示したヒトでは、腸細菌叢が利用できる投与量の分数はセフチオフルの試験から得られた。

* 曝露の個体差：本委員会は、ヒトの腸細菌叢の種々の細菌の系統の代表をカバーする大量のデータが利用できる点に注目した。更に本委員会は、この計算のために選択された他の値がすでに伝統的なものであり、適切な安全域に取り込むことを認めた。従って、安全係数 1 を採用した。

評価

本委員会は、毒性試験に基づく最低の NOEL は、イヌを用いた 90 日間試験で認められた 30mg/kg 体重/日であることに注目した。また、本委員会は、この NOEL に基づく 0～60μg/kg 体重の ADI 及び長期毒性試験を実施しなかったことを考慮する追加の安全係数 5 を含む安全係数 500 を設定できた。しかし、本委員会は微生物学的なエンドポイントが最低 ADI で

ある点に注目し、従って、このエンドポイントからADIを0～50μg/kg体重に設定した。

316　セフロキシム
JECFA
（A-JE-316-1048） CEFUROXIME（JECFA Food Additives Series 49）

本委員会は、ヒトにおける薬物動態及び代謝試験、急性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、受精能に関する試験、生殖・発生毒性試験、腎臓及び肝臓に対する毒性試験、微生物学的安全性及び試験の結果について考察した。多くの古い試験は要約報告書のみが用いられ、従って、評価できず、試験計画書及び試験実施に関する適切な基準に従って実施されたであったかどうか判断できなかった。遺伝毒性及び微生物学的作用に対する新規の試験は、適切な基準に従って実施された。

毒性試験データ

セフロキシムナトリウムとしてセフロキシム投与すると、経口投与後ヒト胃腸管からは十分に吸収されなかった。ラット及びヒトを注射すると、セフロキシムは体内に広く分布した。ラット、イヌ及びヒトでは、ごくわずかしか代謝されなかったが、本委員会は、セフロキシムナトリウムをウシ乳房内に投与すると、明らかに変換される点に注目した。ラット、ウサギ、イヌ及びヒト並びに食品加工用動物において、尿に速やかかつ大量に排泄された。ラットとイヌの胆汁には少量が排泄された。ラット、イヌ及びヒトにセフロキシムアキセチルを経口投与すると、より多量に吸収された。そのエステルは、腸粘膜及び血液中で速やかに加水分解されセフロキシム、アセトアルデヒド及び酢酸を生成する。従って、in vivo のセフロキシムアキセチルの毒性スペクトルは、セフロキシムと同じである。

医薬品安全性試験実施基準（GLP）に従って実施された残留医薬品各条（FAO（2002））に要約された試験では、8 頭の授乳中の乳牛（体重：402～599kg）に[^{14}C]セフロキシムナトリウムを名目 4 分の一用量 250mg（総用量：3000mg）で 3 回連続搾乳後の各回に乳房内投与した。代謝ケージ内で 2 頭のウシに投与した約 95%は 78%が乳汁中、10%が尿中、4.6%が糞便中及び 2.4%がケージ洗浄液中に得られた。血液中のセフロキシム当量濃度（0.10mg/kg）の濃度は、投与 24 時間後にピークとなり、その後、減少し 196 時間後に 0.01mg/kg となっ

た。濃度は、血清中分画より血漿分画（24 時間後で 0.13mg/kg）の方が高かった。消失は二相性を示すと考えられ、血液又は血漿以外の体内コンパートメントに分布することが示唆された。主として乳汁中（75～82%）及び尿中（6～14%）に排泄された。親化合物は、尿中では残留物の約 20%であったが、残りの残留物を液体クロマトグラフィにより分離された 3 個の未同定の極性のある分画を示した。親化合物は投与中及び投与直後に乳汁中に総残留物の約 20%であり、投与数日後に約 6%ととなり、その後、2%未満に減少した。本委員会は、化合物の不安定性さ等の代謝以外の要因が乳汁から大量の減少を示すと考えたが、この仮説を確認するデータは得られなかった。三回目の投与 7 日後の屠殺時には、抗菌的活性残留物は、標識化合物濃度が最も高濃度の食用組織である腎臓からは抽出されなかった。放射能の約 60%が腎臓から抽出可能であったが、クロマトグラフィ分析において親化合物ともに共溶出されなかった。

セフロキシムナトリウムを経口投与すると毒性は低く、マウス及びラットでは 10 000 mg/kg 体重以下の経口投与量では死亡がなかった。観察された主な副作用は下痢であった。2000mg/kg 体重以下の用量で皮下、筋肉内、腹腔内及び静脈内投与等の非経口単回投与しても、マウス、ラット、ネコ、イヌ及びカニクイザルでは忍容性が良好であった。ウサギは、セフロキシムの急性毒性に最も感受性が高い動物であった。

短期毒性試験では、ラットにセフロキシムナトリウムを 29～91 日間（50～1500mg/kg 体重/日）及び 26 週間（50～750mg/kg 体重/日）非経口投与すると、100～1500mg/kg 体重/日では、赤血球数、ヘモグロビン量及び赤血球容積の減少が一貫して見られ、375～1500mg/kg 体重/日では、血清蛋白濃度の減少が数試験で認められた。250～1500mg/kg 体重/日では、注射部位の炎症及び出血以外に見られた病理組織学的変化は盲腸の腫脹のみであった。26 週間試験の 50mg/kg 体重/日では影響は見られなかった。

イヌにセフロキシムナトリウムを 10～35 日間（50～540mg/kg 体重/日）及び 26 週間（50～450mg/kg 体重/日）非経口投与すると、35 日間試験の 250 及び 500mg/kg 体重/日に体重減少が見られたが、26 週間ではいずれの用量においても体重に影響が見られなかった。26 週間試験の 150 及び 450mg/kg 体重/日でヘモグロビン濃度が減少し、450mg/kg 体重/日では血清鉄濃度はより低値であった。450mg/kg 体重/日を投与した動物 1 例では、12 週以後重度の溶

血性貧血が見られた。その他のイヌの病理組織学変化は、注射部位の炎症反応に限定された。26 週間試験の 50mg/kg 体重/日の用量では影響が見られなかった。

イヌにセフロキシムアキセチルの水溶液をセフロキシムとして 0、100、400 及び 1600mg/kg 体重/日の用量で投与量を 27 週間経口投与した。投与に関連した影響は、1600mg/kg 体重/日のみに見られた。体重増加量の抑制、赤血球数、ヘモグロビン濃度及び赤血球容積の減少並びに網状赤血球数の増加が見られた。また、凝固時間の延長、凝固因子 VII、総蛋白、アルブミン及びコレステロール濃度の減少並びにトリグリセリド濃度の増加が見られた。腎重量が雄で増加したが、セフロキシムに起因した病理組織学的変化がなかった。NOEL は 400mg/kg 体重/日であった。

カニクイザルにセフロキシムナトリウムを 0、150 及び 450mg/kg 体重/日の用量で 28 日間筋内投与した。各投与群の数匹の動物において軟便が報告されたが、詳細は得られなかった。本試験の初期に高用量で赤血球数及びヘモグロビン濃度が減少した。注射部位における炎症が唯一の病理組織学的所見であった。

遺伝毒性エンドポイントの十分な範囲をカバーする試験がセフロキシムナトリウムについて実施された。代謝活性化非存在下の in vitro 染色体異常試験を除いて、結果は陰性であったが、影響は長期間の曝露後のみに見られた。本委員会は、腹腔内投与したマウス骨髄において、小核形成に関する検査では陰性であったことから、上記の影響は生物学的に重要でないと結論した。また、本会議は、セフロキシムは遺伝毒性の危険性を有しないと結論した。

長期毒性試験は、セフロキシムでは実施しなかった。本剤は、重要な遺伝毒性を有せず、化学的に既知の発癌物質との関連性がない。更に、セフロキシムは胃腸管から十分に吸収されなかった。ラット及びイヌに 26 週間非経口投与しても腫瘍形成及び前腫瘍性病変は見られなかった。従って、本委員会は、発がん性試験は不必要であると結論した。

多世代生殖毒性試験並びに出生前及び出産後毒性試験では、マウス（800～3200mg/kg 体重/日）及びラット（200～800mg/kg 体重/日）に皮下投与した。親動物の受精能及び生殖能並

びに新生児の出産後の発達に関していずれの用量においても影響は見られなかった。発生毒性について、マウス（800～6400mg/kg 体重/日）及びラット（200～1600mg/kg 体重/日）に皮下投与して検討した。胎児の発達に関していずれの用量においても影響は見られなかった。

ウサギに、セフロキシムを 50～400mg/ kg 体重/日の用量で妊娠期間中及び／又は分娩 6 週間後まで筋肉内投与した。全投与量で用量相関性母動物の死亡率が増加し、死亡前に下痢を伴っていた。この影響は抗菌剤を投与したウサギに認められる腸内細菌叢の阻害に起因すると考えられた。胎児の発達並びに出産後の成長及び死亡に関していずれの用量においても影響は見られなかった。

腎臓毒性を特定する特別な試験を、ラット（単回投与：3000mg/kg 以下、1 週間投与：1800mg/kg 体重/日以下）、ウサギ（単回投与：300mg/kg 体重以下、4 週間投与：100mg/kg 体重/日）及びイヌ（単回投与：1000mg/kg 体重、1 週間投与：500mg/kg 体重/日以下）を用いて実施したが、腎毒性所見は見られなかった。

イヌの肝臓毒性を検討するための特別な試験において、セフロキシムを 100 及び 300mg/kg 体重/日の用量で 10 日間投与しても、血清肝臓酵素の種々の濃度に対して影響を与えなかった。

セフロキシムナトリウム又はセフロキシムアキセチルを投与したヒトでは、通常ほとんど副作用は見られなかった。特に経口投与後、胃腸管障害の発生頻度が高く、刺激性及び疼痛が注射部位で通常見られた。過敏症反応は比較的希であり、中枢神経系毒性も希であった。血清肝臓酵素及び血液尿素窒素濃度の上昇、貧血症並びにその血液学的検査値の異常は、時おり見受けられた。これらの変化は軽度であり、通常重要ではなかった。セフロキシムの排泄を妨害する腎不全を有する高齢患者では、高い全身濃度は可逆性脳障害に関連した。制限があるが、妊娠期間中の使用例から得られたデータは、発育中の胎児及び新生児に対して何ら有害作用を示さなかった。

毒性学的 NOEL を決定するために最も重要な試験は、イヌにセフロキシムアキセチルを経

口投与した27週間試験である。セフロキシムにアキセチルエステルが速やかに変換されたので、観察された影響は、セフロキシムが原因となる。セフロキシムナトリウムを非経口投与した試験では、食品中のセフロキシムの許容摂取量を評価するのに関連性は低い。従って、毒性に対するNOELは400mg/kg体重/日であった。安全係数100は、長期の使用歴を有する化合物に対する既存のデータベースに関して適当であると考えられた。従って、0～4mg/kg体重のADIは、毒性学的データを基に設定できた。

微生物学的データ

ヒト患者又は志願者にセフロキシムアキセチルを2.5～8mg/kg体重/日の治療用量で経口投与すると、胃腸管障害を生じた。症状及び徴候として、軟便、嘔気、膨満感覚及び下痢が見られた。更に調査すると、これらの明白な症状は細菌の減少数と関係するか、極端な症例では、特定の結腸細菌叢が消失していることが分かった。数例の被験者では、病原細菌又は酵母の繁茂の所見が見られ、結腸の保護バリアの影響の崩壊が考えられた。結腸細菌叢集団は、投与中止7～14日以内に正常に復した。

セフロキシムは、ヒト結腸細菌叢を代表とする微生物に対する抑制作用を試験した。最も感受性の高い細菌種は*Bifidobacterium spp.*であり、10^9CFU/mlの接種濃度で8mg/mlのMIC_{50}であった。大量の接種原を使用するか、βラクタマーゼの生成に起因すると考えられる2種以上の微生物が共培養を組み合わせた場合には、セフロキシムの作用が低下することが明らかになった。ヒトの結腸に見られる模倣した腸のin vitroモデルでは、非常に高い濃度でのセフロキシムはヒト胃腸管から10種の細菌の共培養の組合せのうち2種が生育を阻害された。これらの結果から、腸内細菌叢がそれ自身をセフロキシムの抗菌的影響を保護できることを示し、従って全般的腸生態系を保護する。

ヒト腸内細菌叢に対する動物薬の残留物の潜在的な影響を評価するためのデシジョンツリーは第52回目の会議（付属文書1（参照140））の本委員会が作成し、図1に模写した。今回の会議において、本委員会はセフロキシムの評価に関する以下の問題に回答するデシジョンツリーを用いた。

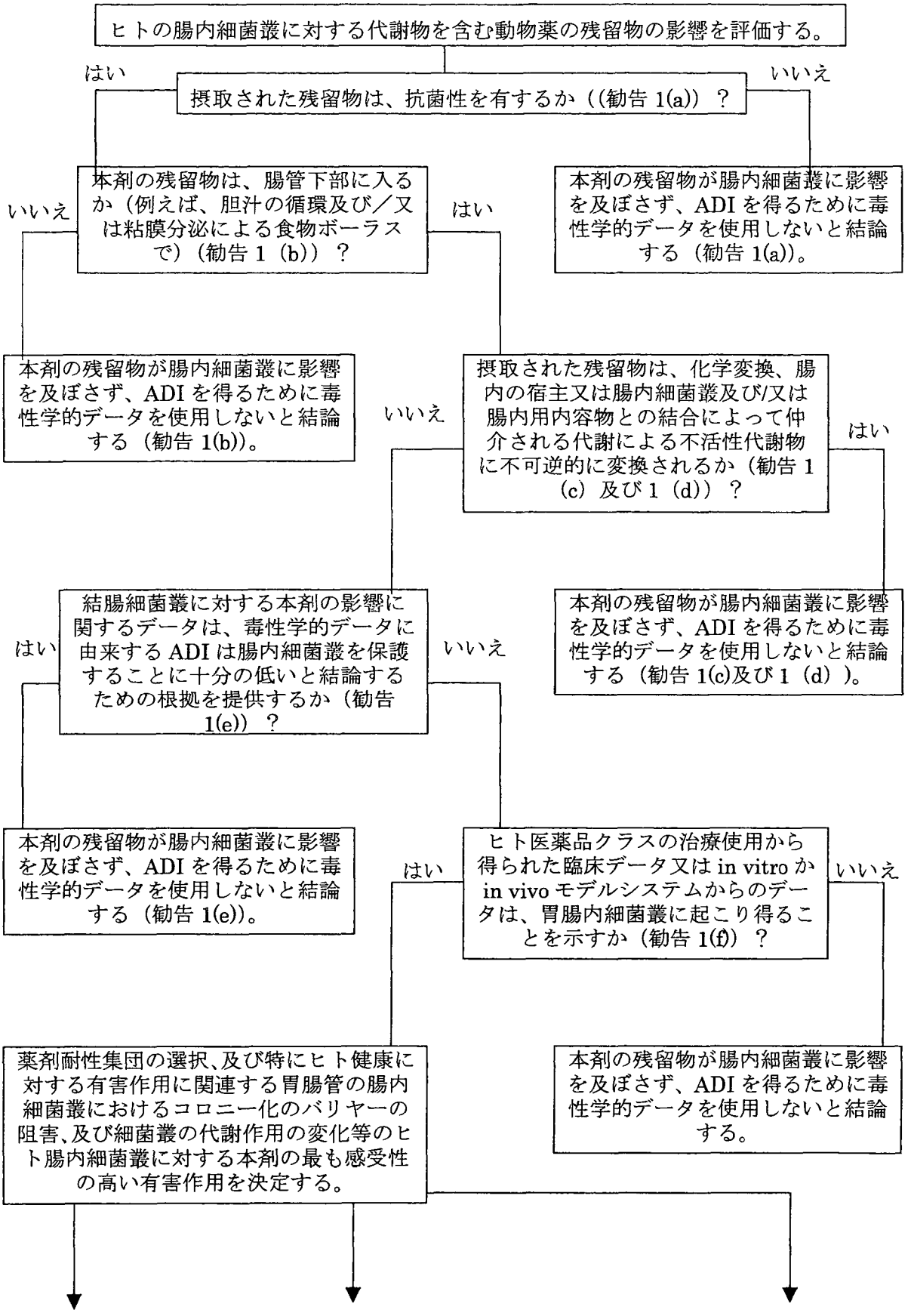

図 1. ヒト腸内細菌叢に対する動物用抗菌薬の残留物の有害作用を決定するためのデシジョンツリー

1. 摂取された残留物は、抗菌性を有するか？

はい。 親化合物は、残留物として存在し、抗菌性を有することが示された。 [^{14}C] セフロキシムナトリウムをウシの乳房内投与後、重要な変換を生じるが、分解物は同定されず、その抗菌性は未知である。

2. 本剤の残留物は、どの経路に従って下部腸に入るか？

はい。セフロキシムナトリウムは、ヒトを含む哺乳類に十分に吸収されない。セフロキシムの経口投与量の約 1%がヒトに全身的に吸収されるため、経口用量の大部分が腸に入る。

3. 摂取された残留物は、化学変換、腸内の宿主又は腸内細菌叢及び/又は腸内用内容物との結合によって仲介される代謝による不活性代謝物に不可逆的に変換されるか？

腸内細菌叢によるセフロキシムの代謝に関する特別な情報は得られなかった。セフロキシムは、ラット、イヌ及びヒトではほとんど代謝を受けないが、腸内細菌叢はβラクタマーゼ酵素類を有するためセフロキシムを非活性化する可能性がある。セフロキシムが腸内細菌叢により不活性代謝物に代謝されるという直接の所見がなかったので、微生物学的作用はヒト胃腸管で保持されると仮定された。

4. 結腸細菌叢の本剤の影響に関するデータは、毒性学的データから得られた ADI が十分に低く腸内細菌叢を保護すると結論する根拠を提供するか？

いいえ。MIC_{50} 値を設定する試験、共培養の実験、βラクタマーゼ作用及び pH の影響に関する試験及び志願者による試験等は、セフロキシムが腸内細菌叢に対して有害作用を示す可能性があることを示した。

5. ヒト医薬品クラスの治療使用から得られた臨床データ又は in vitro か in vivo モデルシステムからのデータは、胃腸内細菌叢に起こり得ることを示すか？

はい。 胃腸管に対する影響は、ヒトのセフロキシムの治療的使用に関連して最も一般に報告された副作用である。下痢、嘔気、嘔吐及び腹痛が含まれる。

6. ヒト腸内細菌叢に対する本剤の最も感受性の高い副作用を測定する。

利用可能なデータは、コロニー化バリアの破綻は耐性の出現よりむしろセフロキシムと主として関連性があることを示す。臨床使用では、セフロキシムは急性副鼻腔炎、中耳炎、慢性気管支炎及び皮膚・尿路感染の治療に使用される。セフロキシムは、これらの感染に伴う多くの代表的好気性グラム陽性及びグラム陰性細菌に対して活性がある。耐性の増加に伴う感受性の減少に関する懸念が常にあるが、セフロキシムは一般にヒトの胃腸管に関連する支配的な嫌気性細菌に対する使用は示されず、このような微生物の抗菌性耐性は報告されていない。

7. コロニー化バリアの破綻が懸念される場合、支配的な腸内細菌叢の 100 種の系統に対する本剤の MIC を決定し、ADI を推定する式を用いる ADI を得るための最も感受性の高い属の幾何平均 MIC を採用する。その他のモデルシステムは、ADI を得るために NOEC を設定するのに用いても良い。

関連する胃腸内細菌叢に対する MIC_{50} 値の評価は、*Bifidobacterium spp.*に対して 8μg/ml である。この値は、以下に示すように、微生物学的な ADI を算出するのに用いることができる。:

$$\text{ADI の上限値} = \frac{MIC_{50} \times MCC}{FA \times SF \times BW}$$

ここで：

MIC_{50}=最も感受性の高い関連した微生物の系統 50%に対する最小細菌発育阻止濃度。腸内細菌叢の最も感受性の高い関連した属のための MIC_{50} は、*Bifidobacterium spp.*に対して 8μg/ml（8μg/g）であった。

MCC=腸内容物の質量、第 47 回目の会議（付属文書 1（参照 125））の本委員会で決定され

た 220g の値は計算に使用された。

FA =利用できる分数：微生物学的に活性残留物はセフロキシムである。セフロキシムの経口用量の約 1%のみがヒトの全身に吸収されたので、胃腸内細菌叢が利用できる用量の分数は 100%である。従って、式における値は一貫性がある(1)。

SF =安全係数：安全係数の大きさは、利用可能な微生物学的なデータの品質と量に依存する大規模な関連した微生物学的なデータが利用できる時最新の評価であるので、1 という値は適切である。従って、式における値は一貫性がある(1)。

BW =体重：60kg の値は、成人に適用された。

従って、

$$\text{ADI の上限値} = \frac{8\,\mu g/g \times 220g}{1 \times 1 \times 60kg}$$

ADI の上限値＝29μg/kg 体重

評価

本委員会は、実験動物及びヒトでは生じないセフロキシムの重大な変換は、ウシでは見られる点に注目した。大半の残留物の毒性は、明らかにされなかった。従って、本委員会は、*Bifidobacterium spp.*に対する MIC_{50} を基に暫定的 ADI を 0～30μg/kg 体重に設定し、乳汁中の残留物を同定し、親化合物以外の残留物は主として代謝又は親セフロキシムの非代謝分解によるかを明らかにし（1)、乳汁中の非親残留物の毒性学的重要性を明らかにする（2)ための試験結果は延期された。この情報は、2004 年に評価に対して用意しなければならない。ADI は、微生物学的エンドポイントに基づき、毒性学的エンドポイントに基づく場合、推定されたものより有意に低い。抗菌性よりむしろ変換製品に毒性を示す懸念が考えられるため、付加的な安全係数は ADI が暫定的であることのために適用されなかった。