

317 ゼラノール

JECFA

(A-JE-317-646)

Zeranol (WHO Food Additives Series 23)

コメント

本委員会が利用できる毒性試験データは、要求された試験データ並びに変異原性試験、生殖試験及び催奇形性試験データから得られた結果が含まれた。

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた長期試験では、ゼラノールは弱いエストロゲン作用があることが示された。注目すべき変化は、ほとんど乳腺及び生殖器官で見られた。ゼラノールは、ラットのその他の生殖パラメータには変化を生じず、マウス及びラットでは催奇形性は見られなかった。ゼラノール及びその代謝物ゼアラノン並びにタレラノールは、細菌及び哺乳類細胞系を用いた多くの試験では変異原性は認められなかった。ゼラノール（濃度未規定）は Rec-試験 (*Bacillus subtilis*) では、陽性結果が得られ、タレラノールでは代謝活性化非存在下でチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた試験において陽性結果を示したが、代謝活性化存在下では陰性結果であった。

ラットを用いて実施した発がん性試験では、25ppm (1.25mg/kg 体重/日に相当) 以下の用量を混餌投与すると、エストロゲン作用を示したが、発がん性はなかった。雄マウスにゼラノールを高用量である 15ppm (2.25mg/kg 体重/日に相当) を混餌投与すると、主要なエストロゲン作用を示した。これらのマウスでは、陰性対照群に比べて脳下垂体前葉腫瘍の発生頻度が高かった。この腫瘍は、マウスでは自然発生的には希にしか発生しないが、エストロゲンホルモンを投与すると生じることが知られている。2.5ppm のエストラジオール- $17\beta$  を混餌投与した陽性対照群では、ゼラノール投与群又は陰性対照群に比べて脳下垂体前葉腫瘍の発生頻度が高くなった。従って、本委員会は、ゼラノールの発がん性はそのエストロジエン作用に関連し、腫瘍に対するホルモンに対する無影響量は測定された安全な曝露量の推定値となると結論した。

投与高用量 (5mg/kg 体重/日) でもエストロゲン作用が見られなかったことから、ホルモンに対する無影響量は雄カニクイザルでは設定できなかった。無処置雌カニクイザル及びアカゲザルでは、ホルモンに対する無影響量は 5mg/kg 体重/日に設定した。卵巢摘出雌カニクイザルでは、ホルモンに対する無影響量は、0.05mg/kg 体重/日であった。本委員会は、このモデルはヒトの母集団に関連し、卵巢摘出雌カニクイザルはエストロゲン様物質に非常に感受性が高いため、ヒトに対する ADI を設定する根拠として本試験を用いて伝統的アプローチに適用できると結論した。

### 評価

#### ホルモンに対する無影響量

サル : 0.05mg/kg 体重/日

#### 許容される一日摂取量の推定値

0~0.5μg/kg 体重

**322 タイロシン**

**JECFA**

(A-JE-322-738)

Tylosin (WHO Food Additives Series 29)

**コメント**

本委員会は、生化学側面、変異原性及び微生物学的作用に関する試験結果を含むタイロシンに関する毒性試験データを考察した。本委員会は、大半の毒性試験は約 20 年前に実施されていて、現行の試験計画書により実施されず、報告は不十分であった点に注目した。

種々の投与経路でタイロシンの投与後、ラット、イヌ、ブタ及びウシの最高血清濃度は 1 ~2 時間以内であり、その後速やかに減少した。ブタでは、約 22%が経口投与後に生物学的に利用された。タイロシンは胆汁中で速やかかつ大量に排泄された。

ラット及びブタに標識タイロシンを経口投与すると、放射能の 99%が糞便を介して排泄された。糞便中に検出された主要化合物は、タイロシン（要因 A）、マクロシン（要因 C）、レロマイシン（要因 D）及びジヒドロデスミコシンであった。ブタの肝臓及び腎臓では、タイロシンとジヒドロデスミコシンは非常に微量で検出された。

ラット及びイヌを用いた数種の短期及び長期試験が実施された。ラットを用いた 1 年間試験では、タイロシンベースを 10g/kg 以下の用量で混餌投与した。血液学的所見及び尿 pH の変動が見られたので、NOEL は 1g/kg (50mg/kg 体重/日に相当) に設定した。イヌを用いた試験では、タイロシンベースを 400mg/kg 体重/日以下の用量で 2 年間経口投与した。2 つの高用量では、流涎、嘔吐、下痢、及び軽度の腎孟腎炎が見られたので、NOEL は 100mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた 2 種の、独立しない、発がん性試験では、タイロシンベースを 10g/kg 以下の用量で 2 年間混餌投与した。全投与量群雌雄では、摂餌量及び体重増加量が増加した。雄ラットでは、高用量群において用量に相関して下垂体腺腫の増加が認められた（対照群：

5%～高用量群：25%）。この増加は雌ラットでは見られなかった。報告書の著者は、下垂体腫瘍の増加は生存率の上昇及び体重増加量の増加するようなタイロシンの効力に間接的な結果であると結論した。しかし、約12カ月齢の個体別体重が得られなかつたので、この仮説は実験的に検証されず、本委員会によつても詳細に証明できなかつた。

マウスを用いた2世代試験並びにラットを用いた1世代及び3世代試験では、生殖能に対する影響は認められなかつた。マウス及びラットにおいて催奇形性は見られなかつたが、本委員会は、これらの試験の報告は不十分である点に注目した。

タイロシンは、in vitro 染色体異常試験及び in vivo 小核試験では変異原性を示さなかつた。マウスリンフォーマ試験では、代謝活性存在下では作用は検出されなかつたが、代謝活性非存在下では、弱いが有意な作用が認められた。

ヒト志願者を用いた試験では、治療上重要な抗生物質に対する交差耐性が出現する所見はなかつたが、6カ月間一日一回 20mg のタイロシンを経口投与すると、志願者は耐性 streptococci 数が増加した。本委員会は、5mg/ヒト/日以下の用量で2名の被験者の微生物学的影響を明らかにしていない追加試験は、NOEL を設定するのに不十分であると結論した。更に、適当な in vitro データは、ヒトに対する微生物学的なリスクに関して NOEL を設定するためには利用できなかつた。

## 評価

毒性学的及び微生物学的データが不十分なため、本委員会は ADI を設定することはできなかつた。

323 ダノフロキサシン

JECFA

(A-JE-323-887)

Danofloxacin (WHO Food Additives Series 39)

コメント

本委員会は、ダノフロキサシンの薬物動態、急性及び短期毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性並びに抗菌性に関する試験を考察した。代謝物デスマチルダノフロキサシンの急性、短期毒性、生殖毒性、遺伝毒性及び抗菌性に関する試験結果も検討した。評価用の重要な試験の大部分は、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。

ニワトリ及びブタに経口投与後並びにブタ及びウシに筋内投与後、ダノフロキサシンは速やかに吸収された。ダノフロキサシンの経口生物学的利用能が計算する試験は 1 試験のみで実施された。本試験では、ブタに 5mg/kg 体重の用量で経口投与後の生物学的利用能は約 90% であった。本化合物は、組織に広く分布した。尿及び糞便には、ダノフロキサシン及びその代謝物のほとんどが等量が含まれた。

ウシ、イヌ及びラットにおいて、未変化体ダノフロキサシンが、糞便中に存在する主要な化合物であった。デスマチルダノフロキサシンは少量検出された。ダノフロキサシンは、尿中の主要な構成成分であった。デスマチルダノフロキサシン、ダノフロキサシン-N-酸化物及び $\beta$ -グルクロニドも尿中に検出された。ピペラジン環分解物は、ウシの胆汁で存在するが、ラット及びイヌの胆汁では痕跡濃度のみが検出された。ダノフロキサシン及びデスマチルダノフロキサシンの残留物は、ラット、イヌ及び 3 種の標的動物種からの肝臓試料に検出された。本委員会は、ダノフロキサシンの代謝は実験動物及び 3 種の標的動物種で全く同様であると見なした。

ダノフロキサシン及びデスマチルダノフロキサシンの単回経口投与すると、ラット及びマウスに軽度の毒性を示した（急性経口 LD<sub>50</sub> 値は 1500～>2000mg/kg 体重範囲であった）。中枢神経系の亢進する特異的毒性症状が、死亡前に見られた。

種々の探索的試験として、ラットではダノフロキサシンを混餌投与及び強制経口し、ウサギでは強制経口して実施した。大部分の試験の 25mg/kg 体重/日以上の用量では、盲腸の拡張が見られた。ラットでは、75mg/kg 体重/日以上の用量で尿中の結晶出現頻度が増加した。腎臓に対応する病理学的变化は見られなかった。ラットにダノフロキサシンを混餌投与した 3 カ月間試験では、300mg/kg 体重/日投与群のすべての雄及び 150mg/kg 体重/日群の 15 例中 9 例の精巣上体に変性した胚細胞が見られた。用いた高用量に関して、本試験結果は、ダノフロキサシンの安全性を評価することに有用でなかった。

ダノフロキサシンを 0、25、75 及び 150mg/kg 体重/日の用量を母動物に妊娠期間中及び授乳期間中に経口投与してラットに曝露した。離乳後に更に 3 カ月間同用量を経口投与した。雌動物では、個体別動物の尿細管腎症に相關した蛋白尿の用量相関的増加が見られた。75 及び 150mg/kg 体重/日の雄では、精巣の絶対及び相対重量は、対照群より 10% 低下し。より低い用量を用いたフォローアップの 3 カ月間試験では、腎尿細管の腎症が見られたことから、NOEL は高用量 (6.25mg/kg 体重/日) であった。

デスマチルダノフロキサシンを 0、1、2.5 及び 6.25mg/kg の用量を母動物に妊娠期間中及び授乳期間中に経口投与してラットに曝露した。ラットに離乳後に更に 3 カ月間同用量を経口投与した。いずれの用量でも有害作用は見られなかった。

イヌ (6 カ月齢) にダノフロキサシンを 0、5、10 及び 25mg/kg 体重/日の用量でゼラチンカプセルを用いて 3 カ月間経口投与した。2 つの高用量では、関節炎の所見を示した。病理組織学的検査では、全用量群で軟骨分離の部位に關節症がみられ、その病変の程度は用量に相關した。二番目の 3 カ月試験では、幼若イヌにダノフロキサシンを 0、1 及び 2.4mg/kg 体重/日の用量でゼラチンカプセルを用いて経口投与した。関節症及びその他の投与に関連した影響は見られなかった。2 つの試験の結果から、本委員会はイヌの関節症に対する全般的 NOEL は 2.4mg/kg 体重/日であると結論した。

追加の 3 カ月間試験では、幼若イヌにデスマチルダノフロキサシンを 0、2.5、5 及び 10mg/kg 体重/日の用量でゼラチンカプセルを用いて経口投与した。高用量の 3 例中 1 例の雄及び低

用量の 3 例中 1 例の雌では、疼痛の症状が見られた。雄では、1 個の関節の関節軟骨に形態学的变化が見られた。デスマチルダノフロキサシンを 0、0.25 及び 0.5mg/kg 体重/日の用量で反復投与して試験を実施すると、0.5mg/kg 体重/日を投与した 3 例中 1 の雄ではキノロン剤誘発関節症を代表する右膝の病理組織学的变化を示した。関節症が見られたことから、デスマチルダノフロキサシンに対する NOEL は 0.25mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた 102 日間用量設定試験では、ダノフロキサシンを 0、150、300 及び 600mg/kg 体重/日に相当する濃度で混餌投与した。高用量では、雄の体重増加量の減少並びに雌の血液学的パラメータの減少及び腎臓重量の増加が見られた。全用量群で盲腸の拡張が見られ、高用量群の 30 例中 2 例のマウスでは盲腸の炎症を示した。

2 年間発がん性試験では、マウスに 0、10、50 及び 100mg/kg 体重/日に相当する用量を混餌投与した。高用量群雌では、対照群より体重増加量は高く、腎臓の絶対重量が増加した。血液学的パラメータには有害作用は見られなかったが、臨床化学的検査はモニターされなかつた。腫瘍発生頻度の増加は、いずれの用量でも見られなかつた。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験では、ダノフロキサシンを 0、10、50 及び 100mg/kg 体重/日の用量で混餌投与した。高用量では、雌の平均ヘモグロビン、ヘマトクリット及びリンパ球数の減少、並びに雄の血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性の増加及び血清グロブリン濃度の減少が見られた。50 及び 100mg/kg 体重/日投与群雄において、血清ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性が増加した。高用量群ラットでは、精巣相対的重量が減少し、精子減少症の増加及び異常な精巣上体内容物がこの群で見られた。全用量群では、盲腸の拡張が見られたが、病理組織学的所見とは相関しなかつた。100mg/kg 体重/日群ラットの腎臓の乳頭浮腫の発生頻度が上昇した。雌投与群では、子宮及び腟の顆粒細胞性腫瘍の発生頻度の有意な陽性傾向が見られた。腫瘍は、そのより大きいサイズ及び隣接した組織の圧縮により区別されたが、これらの病変の形態には差がなかつた。本委員会は、これらの子宮及び腟の病巣及び腫瘍の発生頻度を合算することは適当であると考えた。投与量群間では、合算した発生頻度には有意な傾向は見られなかつた。雌の下垂体腺腫の発生頻度には、有意な陽性傾向が見られたが、これらの病変を有するラット数は背景対照値の範囲内にあつた。更に、多数変量比較で修正すると、腫瘍発生頻度の傾向はいずれも有

意でなかった。本委員会は、子宮及び腫の顆粒細胞性病変及び下垂体腺腫はダノフロキサシン投与に対して発がん性を示さないと結論した。

ダノフロキサシンの遺伝毒性について、*in vitro* 細菌及び哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び哺乳類細胞を用いた染色体異常試験並びに *in vivo* の細染色体異常試験により検討した。*In vitro* のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験を除いて、全試験で陰性結果が得られた。*In vitro* では、ダノフロキサシン処理後に硫酸マグネシウムを培地に添加するか細胞を洗浄することでの染色体異常は低下するか阻害され、ダノフロキサシンの陽イオン-キレート化作用に関連するように思えた。*In vivo* の染色体異常所見は見られなかった。2種の別々の試験では、デスマチルダノフロキサシンは *in vitro* でラット初代肝細胞の不定期 DNA 合成を有意な増加を誘発したが、デスマチルダノフロキサシンの不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* 小核試験では陰性結果が得られた。従って、デスマチルダノフロキサシンは不定期 DNA 合成を誘発したが、*in vivo* では遺伝毒性を示すとは考えられなかった。

ラットを用いた2世代生殖毒性試験では、ダノフロキサシンを0、25、75及び150mg/kg 体重/日の用量で強制投与した。親世代では、高用量では母動物の体重増加量は低下し、これらの母動物では着床数の低下及び生存新生児の低下が見られた。これらの影響は、以降の交配でより低い用量で見られた。第一世代の動物の二回目の交配において、全用量において妊娠率に悪影響を受けた。NOELは設定できなかった。

ラットを用いた3世代生殖毒性試験では、ダノフロキサシンを0、1、2.5、6.25及び150mg/kg 体重/日の用量で強制経口した。150mg/kg 体重/日では、交配した雌動物数及び妊娠率数が低下し、妊娠期間が延長し、同腹仔数及び新生児重量が減少した。この群は、第1世代の二回目の交配前に中止した。上記試験より低い用量を用いた本試験では、生殖毒性に対するNOELは6.25mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた3世代生殖毒性試験では、デスマチルダノフロキサシンを6.25mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与したが、有害作用は見られなかった。

マウスを用いた発生毒性試験では、ダノフロキサシンを 200mg/kg 体重/日以下の用量で妊娠 6~13 日目に強制経口投与すると催奇形性所見は見られなかった。200mg/kg 体重/日の用量は母動物に毒性を示し、体重増加量は減少し、また、胎児毒性を示し、平均胎児体重の減少し、骨化遅延の発生頻度が上昇した。本試験は、対照を含む全用量群で妊娠母動物の少數例で障害を示した。母動物及び胎児の毒性に対する NOEL は 100mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた発生毒性試験では、0、50、100 及び 200mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~15 日目に経口投与した。100 及び 200mg/kg 体重/日では、母動物の体重増加量及び摂餌量が減少した。これらの用量では、骨化遅延及び脳室拡張の発生頻度は、有意に增加了。母動物及び胎児毒性に対する NOEL は 50mg/kg 体重/日であった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、ダノフロキサシンを 0、2.5、7.5 または 15mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~20 日目に経口投与した。15mg/kg 体重/日の用量では、母動物の体重減少、摂餌量減少及び流産が見られた。母動物毒性に対する NOEL は 7.5mg/kg 体重/日であった。

50%の阻害が得られるダノフロキサシンの最小濃度 ( $MIC_{50}$ ) は、6 種の主要ヒト腸嫌気性細菌叢 (*Bacteroides*、*Fusobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Bifidobacterium* 及び *Peptostreptococcus*) のうち 64 種の分離菌について測定した。更に、通性嫌気性細菌 *Lactobacillus*、*Proteus* 及び *Escherichia coli* についてデータが得られた。*Escherichia coli* 及び *Proteus* が最も感受性が高い細菌であったが、本委員会は、これらはヒト腸内の支配的な細菌でないため、 $MIC_{50}$  の算出には考慮すべきでないことに同意した。その代わり、本委員会は、ヒト胃腸管から分離される最も感受性の高い関連する属の 32 系統で利用可能なデータ、この場合、*Eubacterium spp.* *Bifidobacterium spp.* 及び *Peptostreptococcus spp.* から平均  $MIC_{50}$  値が得られた。これらの系統に対する平均  $MIC_{50}$  は、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。この数字は、12 頁に記載された式から ADI の上限値を算出するのに使用された。：

$$\text{ADI の上限値} = \frac{1 \mu\text{g}/\text{g}^a \times 220 \text{ g}}{0.1^b \times 1^c \times 60 \text{ kg}}$$

$$= 37 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ 体重}$$

- a ヒトの腸で最も感受性の高い重要な細菌種（この場合、*Eubacterium spp.*、*Bifidobacterium spp.*及び*Peptostreptococcus spp.*）に対する平均 MIC<sub>50</sub> 値
- b 5mg/kg 体重の用量を経口投与したブタの試験に基づき、生物学的利用能は約 90% と測定された。本委員会は、ダノフロキサシンがウシ糞便と強力に結合する所見は、この値の使用に信頼を加えると考えた。
- c 十分に関連した微生物学的データが得られたので、安全係数 1 を使用した。

代謝物デスマチルダノフロキサシンは、同じ分離菌に対するダノフロキサシンの 1/4～1/2 の作用があった。

### 評価

本委員会は、ダノフロキサシンは好気性グラム陰性細菌に対して作用があり、ヒト胃腸管内細菌叢の主な構成成分はこれらの化合物にほとんど影響を受けない一群のフルオロキノロンに属している点に注目した。従って、本委員会はダノフロキサシンの毒性に関する ADI に基づくが、腸内細菌叢に対する影響はないことに基づき決定した。更に、毒性学的エンドポイントはより低い ADI になった。

本委員会は、幼若イヌの 3 カ月間試験の関節症に関する 2.4mg/kg 体重/日の NOEL 及び安全係数 100 から、ADI を 0～20μg/kg 体重/日に設定した。標準的方法に従って、ADI は小数点 1 衔を丸めた（付属文書 1、文献 91、セクション 2.7）。

本委員会は、デスマチルダノフロキサシンの試験における関節症に対する NOEL が 0.25mg/kg 体重/日である点に注目した。薬物動態及び代謝試験では、ダノフロキサシンを経口したイヌでは、全身的に主要代謝物デスマチルダノフロキサシンに曝露されることを示した。従って、本委員会は、デスマチルダノフロキサシンに対して別々に ADI を算出する必要ないと結論した。しかし、本委員会は、消費者が肝臓に直接デスマチルダノフロキサシンが曝露される可能性があるので、MRL を勧告する場合には、代謝物の約 10 倍の高い毒性が考慮しなければならないことに同意した。

**330 チアンフェニコール**

JECFA

(A-JE-330-959)

**Antimicrobial agent Thiamphenicol (WHO Food Additives Series 43)**

**コメント**

発がん性試験で使用する用量範囲を決定するための予備試験では、チアンフェニコールを 0、125、250 及び 500mg/L（雄では 9、17 及び 36mg/kg 体重/日に相当、雌では 12、21 及び 39mg/kg 体重/日に相当）の用量で、雌雄フィッシャー-344 系ラットに 13 週間飲水投与した。チアンフェニコールを投与しても死亡は見られなかった。飲水中の 125 及び 250mg/L では、高頻度で見られた毒性は、用量依存性の体重増加量の抑制、骨髓中赤血球産生の軽度の低下、赤血球数及び血小板数の減少、胸腺相対重量の減少、肝臓相対重量の増加、腎臓相対重量の増加、精細管変性を伴う精巣病変、精巣上体での精子数減少及び精嚢肉芽腫などが報告された。更に、血清総蛋白の減少、A/G 比の減少及びコレステロール濃度の減少などの血清生化学パラメータに軽微な変化が見られた。投与全動物では、チアンフェニコールは用量に相關した盲腸の腫大が認められた。これは、抗生物質を長期間げっ歯動物に経口投与したときに通常認められる有害作用である。低用量では、その他の投与に関連した有害作用は組織・器官、血液学的及び血清生化学パラメータでは見られなかった。これらの結果から飲水中の 250mg/L（17mg/kg 体重/日に相当）では僅かに毒性を示したが、125mg/L（9mg/kg 体重/日に相当）は NOEL であった。

予備的試験の所見から、飲水中の 0、125 及び 250mg/L（雄では 5 及び 11mg/kg 体重/日に相当、雌では 7 及び 14mg/kg 体重/日に相当）のチアンフェニコールの用量を、フィッシャー-344 系ラットの 2 年間発がん性試験に選択された。高用量では体重増加量が減少したが、摂餌量及び摂水量に変化がなかった。チアンフェニコール投与動物の平均生存期間は、対照群とは差がなかった。非腫瘍性病変の発生頻度及び程度は全群で差がなく、これらの病変は自然発生的であり、老齢フィッシャー-344 系でラットを代表するものであると考えられた。下垂体重量は、雌動物で増加した。悪性腫瘍の発生頻度は、投与群では対照群に比して有意な増加は見られず、全群で見られた器官別腫瘍の分布と腫瘍の組織学的特徴及び発生頻度は、本系統のラットで自発発生的に生じると報告されるものと同様であった。数力

所の試験実施施設での腫瘍の発生頻度は、高用量の動物において僅かに増加するが、背景対照に報告される自然発生的な発生頻度を上回らなかった。下垂体腺腫の発生頻度の増加は、雌のみに有意差が認められ、前腫瘍性病変の増加及び誘発時間の差に関連しなかった。

これらの所見から、本委員会は、ラットを用いた 2 年間試験ではチアンフェニコールには発がん性所見はないと結論した。この結論は、第 47 回目の会議で本委員会がすでに評価した *in vitro* の遺伝毒性 5 試験及び *in vivo* で投与したマウスを用いた小核試験においてチアンフェニコールには遺伝毒性はないことをサポートした。現在の会議では、本委員会は、病理組織学的検査ではチアンフェニコールが骨髄及び精巣などの標的組織において毒性がなかった所見について注目した。更に、ラットを用いた 13 週間毒性試験の低用量で認められた血液学的、及び血液生化学的パラメータの一部で見られた軽度で生物学的意義の変化を反映した変化は報告されなかった。従って、2 年間発がん性試験における NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。

本委員会は、母動物毒性に対する 1.25mg/kg 体重/日 NOEL を基に、ADI を設定するための第 47 回目の会議で用いたウサギの発生毒性試験について再度考察した。本委員会は、抗菌剤を経口投与したウサギには既知の感受性があるため、この影響は適当な毒性学的エンドポイントではないと考えた。本委員会は、ラットを用いた 2 年間発がん性試験における 5mg/kg 体重/日の NOEL は最も重要な毒性学的エンドポイントであると考えた。

本委員会は、更にその第 47 回目の会議で検討したチアンフェニコールに関する微生物学データについて再度考察した。その会議では、試験したヒト起源の 16 の細菌種の全ての 261 の系統の平均 MIC<sub>50</sub> 値を ADI の算出に用いた。抗菌剤の残留物の微生物学的なリスクを評価するための本委員会の直近のアプローチを、現在の会議の議事録のセクション 2.3 に記載する（付属文書 1（文献 140））。その現在の会議では、本委員会は、0.5μg/ml であったヒトの細菌叢 (*Fusobacterium*) の最も感受性の高い重要な細菌種の MIC<sub>50</sub> を用い p で示した式から得られた抗菌作用を基に ADI の上限値を算出した。：

$$\text{ADI の上限値} = \frac{0.5 \mu\text{g}^{\text{a}} \times 220 \text{ g}^{\text{b}}}{0.4^{\text{c}} \times 1^{\text{d}} \times 60 \text{ kg}^{\text{e}}} \\ = 4.6 \mu\text{g/kg 体重}$$

ここでは、a は最も感受性の高い重要な細菌種である *Fusobacterium spp.*に対する MIC<sub>50</sub> 値である。b は結腸内容の塊である。c は胃腸管でのチアンフェニコールの生物学的に利用できる分数である、d は安全係数である。e はヒトの体重である。

### 評価

本委員会は、微生物学的エンドポイントを基に 0~5μg/kg 体重の ADI を設定した。この ADI は、ラットを用いた 2 年間発がん性試験における 5mg/kg 体重/日の NOEL 及び安全係数 100 から得られた 0~50μg/kg 体重/日の 10 分の 1 であった。



**336 チルミコシン**

**JECFA**

(A-JE-336-878)

**Tilmicosin (WHO Food Additives Series 38)**

**コメント**

本委員会は、急性及び短期毒性、薬物動態、代謝、生殖毒性、催奇形性、遺伝毒性、抗菌性作用及び薬理学試験結果を含むチルミコシンに関する毒性試験データを考察した。本委員会はチルミコシンに偶然に曝露されるヒトの症状についても考察した。

チルミコシンは、ブタに経口投与（110～400mg／動物）した尿中及び胆汁中に標識化合物が回収されたこと、及び3ヵ月間イヌに経口投与したチルミコシンの用量相関的な血清中濃度が検出されたことから胃腸管から吸収されている。しかし、得られた試験結果からは、吸収量に関して結論に達し得なかった。種々の農場動物で代謝物はラットでも検出され、ラットはチルミコシンに曝露された毒性学的危険性を測定するのに適切なモデルであることが示唆された。

絶食ラットでのLD<sub>50</sub>は800～850mg/kg体重であったが、非絶食動物より毒性は明らかに低かった。すなわち、チルミコシンを2000mg/kg体重の用量で単回経口投与しても死亡がなかった。種々の薬理学的モデル試験では、主な有害作用として心筋収縮性の抑制及び心臓機能の低下が見られた。

ラットに50、250及び1000mg/kg体重/日の用量で3ヵ月間経口投与した。1000mg/kg体重/日では、色素鼻汁、紅涙、脱毛、身づくろいの低下、摂餌量の減少及びい痩を示す動物が観察された。250mg/kg体重/雌及び1000mg/kg体重/日雌雄において体重増加量が減少し、死亡率は増加した。腎臓及び肝臓に対する毒性は、器官重量の増加、アラニントランスアミナーゼ及び血液尿素窒素の増加並びに尿潜血陽性であったとから明らかになった。しかし、これらの器官の病理組織学的検査では、250及び1000mg/kg体重/日の各投与群において、雄2例で軽度のネフローゼのみが見られた。高用量で、副腎皮質の束状帯肥大は大

多数のラットでみられ、心筋変性、個別の骨格筋繊維の壊死、脾臓及び胸腺のリンパ球減少が数例のラットで見られた。NOEL は 50mg/kg 体重/日であった。

イヌに 6、20 及び 70mg/kg 体重/日の用量で 3 カ月間経口投与した。70mg/kg 体重/日を投与した動物の半数が、最初の 1 カ月で死亡した。心拍数が 20 及び 70mg/kg 体重/日で上昇し、高用量では心電図の ST 部分の抑制が見られた。眼科学的検査では、70mg/kg 体重/日の 4 例の生存イヌのうちの 2 例では、ペート領域の小動脈に沿って網膜下の液濃縮が両眼に見られた。NOEL は 6mg/kg 体重/日であった。

イヌに 4、12 及び 36mg/kg 体重/日の用量で 12 カ月間経口投与した。12 及び 36mg/kg 体重/日では、体重増加量が抑制された。36mg/kg 体重/日では、心電図の ST 部分の散発的抑制を伴い心拍数が顕著に上昇した。36mg/kg 体重/日では心臓は肥大したが、関連する病理組織学的变化は見られなかった。NOEL は 4mg/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、チルミコシンを 10、45 及び 200mg/kg 体重/日の用量で経口投与した。45 及び 200mg/kg 体重/日投与群雌では、体重増加量及び摂餌量が抑制されたが、交配前期間のみに限定された。受胎（精）能及び生殖能パラメータは、いずれの用量においても影響を受けなかった。200mg/kg 体重/日では、分娩 4 日後まで第一世代の量同腹仔では新生児の死亡率は軽度に上昇したが、第二世代の同腹仔では上昇しなかった。NOEL は 10mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験については、ラット及びウサギについて報告された。ラットにチルミコシンを 10、70 及び 500mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。ラット胎児の生育及び発達は投与の影響を受けなかつたが、70 及び 500mg/kg 体重/日では流涎が増加し、母動物の体重増加量が減少した。ラット母動物毒性に対する NOEL は 10mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた試験では、全用量（8、19 及び 48mg/kg 体重/日）で用量に相関した毒性症状が見られた。19 及び 48mg/kg 体重/日を投与した群のウサギでは、眼瞼開裂及び口蓋裂又は内反足の低い発生頻度が特に影響を受けた症状であった。これらの胎児の体重は低値であり、発達が明らかに遅延した。これらの所見は、ウサギに抗生物質を投与した一般的に観察される投与に関連した母動物の栄養失調に関連した症状であり、これらの動物種は抗生物質

の催奇形性を検討するには不適当なモデルであることが確認された。

チルミコシンについて、細菌を用いた復帰突然変異、哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異、ラット肝細胞の初代培養細胞を用いた不定期 DNA 並びに *in vivo* の細胞毒性について試験した。全試験結果は陰性であり、本委員会はチルミコシンには遺伝毒性の可能性がないと結論した。

チルミコシンの発がん性については試験しなかった。しかし、数多くの要因は、この薬剤のがん性を評価するに関連する。チルミコシンの毒性研試験では、腫瘍を示唆する病変及び増殖性変化は見られず、チルミコシンは広範囲にわたる遺伝毒性試験では一様に陰性であった。チルミコシンはマクロライド系抗生物質であり、化合物のこのクラスは長年にわたりヒトで広範囲にわたる使用にもかかわらず腫瘍形成を誘発すると知られていない。構造上の最も近い類縁物質（チロシン）について、本委員会の第 38 回目の会議で検討した（付属文書 1（文献 97））。ラットを用いた 2 年間混餌投与試験では、同時に投与した対照群と比較してチロシンを投与した雄動物では下垂体腺腫の発生頻度が増加した。第 38 回目の会議で考慮されなかった新規の所見は、雄ラットでは発生率は変動したもの自然発生的下垂体腫瘍が見られた。更に、体重がより高い動物では発生率が高かった。チロシン投与した雄ラットでは、12 カ月目の体重は対照群より若干高く、下垂体腺腫の発生頻度は背景対照値の上限範囲内にあった。対照群動物の下垂体腫瘍のより低い発生頻度は、呼吸疾患に起因するこの群における早期死亡に起因すると考えられる。この情報に関して、本委員会は、チロシンの腫瘍生成能に関する第 38 回目の会議の懸念事項は十分に取り組まれていて、チロシンの発癌性の可能性に対する懸念事項はないと考えられた。従って、本委員会は発がん性試験はチルミコシンには必要でないと考えた。

チルミコシンの微生物学作用を評価する場合には、ヒト腸内細菌叢でコロニー化した細菌を有しないラットを用いて試験した結果は、最も重要であると考えられた。投与高用量（5 日間試験の 0.4mg/kg 体重/日）では、ラット糞便中の嫌気性細菌及び腸内細菌の総数には有意な変動はなかった。

チルミコシンへの偶発的なヒトの曝露に関する報告は、皮膚及び眼に曝露後には刺激性を

示唆する局所反応を示した。チルミコシンを偶発的に注射したヒトでは、不安感、発汗、頭痛及びふらふら感が報告された。心電図パターンの変動は、1例のみに見られた。頬粘膜との接触又は摂取すると、嘔気、嘔吐、口渴、しびれ感又は口内の灼熱感を含む種々の症状が見られた。

### 評価

毒性試験に対する NOEL は、イヌを用いた 12 カ月間試験の 4mg/kg 体重/日であった。チルミコシン 0.4mg/kg 体重/日によりヒト腸内細菌叢をコロニー化されたラットに投与しても、有意な微生物学的影響は見られなかった。本委員会、4mg/kg 体重/日の毒性学的 NOEL 及び安全係数 100 に基づき、0~40μg/kg 体重の ADI を設定した。ヒト腸内細菌叢でコロニー化されたラットに関するデータ及びヒト個体変動を考慮した安全係数 10 を用いて同一の ADI が設定されている。

338 デキサメタゾン

JECFA

(A-JE-338-812)

Dexamethasone (WHO Food Additives Series 33)

コメント

薬物動態、代謝、急性及び短期毒性、発生毒性並びに遺伝毒性に関するデータを含むデキサメタゾンの試験からの情報が評価に利用可能であった。

トキシコネティクス試験では、イヌとラットに筋肉内投与後急速な吸収を示し、血漿中最高濃度はそれぞれ 30 分及び 6 時間以降に検出された。デキサメタゾンは、尿中及び糞便中に速やかに排泄される。デキサメタゾンエステルは、血清中で速やかに加水分解される。ラット及びヒトの生体内変化には差がなく、主として 6-水酸化及び 20-ジヒドロデキサメタゾンに水酸化される。しかし、ヒトでの高い（治療）用量では、デキサメタゾンはエポキシ化に関連する追加の経路で代謝されるという追加の所見が得られた。

短期毒性試験においてラット及びイヌにデキサメタゾンを反復経口投与すると、主な標的臓器は胸腺及び副腎であった。血漿中コルチコステロイド濃度及び肝臓グリコーゲンは減少したが、血清脂質濃度は増加した。デキサメタゾンを 0.3、1、3、10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の用量で 90 日間経口投与したラットでは、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上の用量の雌雄ラットで胸腺の退縮、副腎の形態学的变化、コルチコステロン及び白血球数の減少が見られた。3 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の雌ラットでは、白血球数が減少したため、この用量は、作用限界用量であると考えられた。ラットにデキサメタゾンを 0.5、1、1.5、2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の用量で 7 日間経口投与した試験では、高用量においてコルチコステロン濃度は減少し、2 及び 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日では肝臓中チロシンアミノトランスフェラーゼの作用は用量に相関して増加した。本試験の NOEL は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった。

デキサメタゾンの生殖毒性試験は得られなかつたが、マウス、ラット及びウサギにデキサメタゾンを注射した催奇形性試験では、出生前及び出生後の着床損失の増大及び胎児体重

の減少が見られた。これらの試験では、母動物に対する毒性用量において胎児水腫、口蓋裂、脳脱及び脳瘤などの奇形が見られた。

10 から 1250/kg 体重/日までの用量を用いたラットを用いた経口投与による催奇形性試験では、母動物毒性は、50 $\mu$ g/kg 体重/日以上の用量で検出された。1000 $\mu$ g/kg 体重/日以上の用量では、デキサメタゾンは構造的奇形（胎児水腫、口蓋裂）を生じた。胎児では胸腺の退縮及びと体重の減少が見られ、10 $\mu$ g/kg 体重/日のラットに胚毒性に対する全般的 NOEL が得られた。

長期毒性/発がん性データは得られなかった。

### 評価

ヒト用医薬品の長期使用及びデキサメタゾンは細菌及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験において陰性結果が得られたことから、本委員会は、デキサメタゾンの発癌性の可能性に懸念は示さなかった。

安全係数 100 を用いて、本委員会は、ラット肝臓においてチロシンアミノトランスフェラーゼ活性を誘導に対する 1.5 $\mu$ g/kg 体重/日の NOEL に基づいてデキサメタゾンに対する ADI を 0~0.015 $\mu$ g/kg 体重/日に設定した。本試験において用量を慎重に選択するため、本委員会は、数字を概数で表さなかった。

**361 ドラメクチン**

**JECFA**

**(A-JE-361-1046)**

**DORAMECTIN (JECFA Food Additives Series 49)**

**1. 説明**

ドラメクチンは、アバメクチンとイベルメクチンを含むアベルメクチンクラスのメンバーである。ドラメクチンは、アバメクチン及びイベルメクチンに近似した構造を有した半合成のアベルメクチンであり、非授乳中のウシに内部寄生虫用剤として使用される。

イヌを用いた 3 カ月間強制経口試験の散瞳に対する 0.1mg/kg 体重/日の NOEL に基づき及び安全係数 200 を用いて ADI を 0~0.5 $\mu$ g/kg 体重に設定した時には、ドラメクチンは第 45 回目の会議の本委員会は既に評価していた（付属文書 1（文献 119））。本薬剤のファミリーの神経毒性作用に最も感受性が高い試験動物である CF-1 系マウスを用いてドラメクチンについて試験されなかったので、2 つの追加の安全係数を適用した。1997 年に、残留農薬に関する FAO/WHO ジョイント会議 (JMPR) は、CF-1 系マウスのアベルメクチンに対する感受性は血液一脳関門の P-糖蛋白の発現減少を生ずる遺伝的変異によると結論した (FAO/WHO (1998))。 JMPR は、CF-1 系マウスによる試験結果はアベルメクチンの ADI を設定するこには適当でないと更に結論した。

P-糖蛋白は全試験動物種の脳及び空腸に発現した。P-糖蛋白は、アベルメクチンを含む細胞から多種の脂肪親和性化合物を取り除くために作用する細胞膜蛋白である。中枢神経系の毛細管内皮では、血液一脳関門の機能構成成分として用いられる。腸管上皮では、P-糖蛋白は種々の化合物の腸管吸収を制限することができる。

第 50 回目の会議の委員会は、JMPR の結論を受入れ、CF-1 系マウスを用いて試験しなかつたアベルメクチン及びミルベマイシンの追加の安全係数 2 を適用する必要はないと考えた（付属文書 1（文献 134））。追加の安全係数 2 の除くことが適当であったかを判断するため、現在の会議及び委員会はドラメクチンを再評価した。第 50 回目の会議で取られた会議

の決定を基にして、現在の委員会は、ドラメクチンに対するADIを設定する場合に2の追加の安全係数を用いることはすでに必要でないと結論した。

新規のデータは、本委員会に提供されなかった。この評価に関連すると考えられるアベルメクチンの毒性に関して公表された情報に対して文献で検討した。本委員会は、コリー犬の部分集団のイベルメクチンの毒性のメカニズム及びマレーグレー牛の部分集団その毒性の観察結果に関する情報を検討した。本委員会は、アベルメクチンに対するマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト以外の靈長類の相対的な感受性に関する公表されたレビューについても考慮した。ドラメクチン、イベルメクチン及びアバメクチンの相対的作用についても考慮された。本委員会は、P-糖蛋白をコード化して、ヒトで観察察結果を検討したヒト遺伝子の異型に関する情報を検討した。

### 3. コメント

イベルメクチンの神経毒性作用に対するコリー犬の感受性が高い遺伝学的根拠を、イベルメクチンに感受性が高いことが既に検出された雄4例及び雌3例並びに感受性が増加しなかった6例を用いて検討した。感受性が高い動物では、イベルメクチンを120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の用量で経口投与すると、中枢神経系に対する典型的毒性症状を示すことが確認された。P-糖蛋白発現のレベルは、感受性の高い試験動物と感受性のない試験動物とでは同等であった。しかし、P-糖蛋白の非常に不完全で機能のしない種類を生じた感受性の高い動物では、P-糖蛋白の遺伝子コーディングの特異的異型が検出された。本委員会は、アベルメクチンの毒性に対するCF-1系マウスの感受性はP-糖蛋白の発現に対して関連性がある遺伝子の異型にリンクした点に注目した。P-糖蛋白のレベル又は機能性が低下した場合に、アベルメクチン化合物は、血液-脳関門に浸透し、胃腸管に幅広く吸収される可能性がある。

1985年に、アベルメクチンB<sub>1</sub>の毒性に対する感受性がオーストラリアで多数のマレーグレー牛で見られた。イベルメクチンを120~200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重の治療用量で注射治療した312頭のウシのうち8頭では、過敏症の症状を示した。影響を受けた動物から得られた脳組織中のアベルメクチンB<sub>1a</sub>の平均濃度は、56 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であったが、正常動物の脳組織中の濃度は4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。アベルメクチンB<sub>1</sub>の通常の治療用量を2回以上投与しアベルメクチンに対する感受性を試験するオーストラリアのその他の地域から得られた追加の83頭のマレーグレー

牛では有害作用は見られなかった。

本委員会は、ラット及びウサギを用いた生殖・発生毒性及びイヌを用いた 90 日間毒性試験で報告された NOEL 値を比較することによって、ドラメクチン、イベルメクチン及びアバメクチンの相対的作用を評価した。これらの試験は、比較できた唯一の試験であった。これらのデータを基にして、本委員会はこれらの化合物の作用は同様であると結論した。

P-糖蛋白のヒト遺伝子コーディングの 11 種の異型は、ドイツでは 461 例の白人の志願者の試験集団で得られた。異型のうちの 1 種は、十二指腸中で P-糖蛋白発現レベルの減少に関していた。この異なる遺伝子を有す志願者は、ジゴキシンの経口投与により生物学的利用能が上昇した。すなわち、異種遺伝子がない志願者より定常状態濃度は 38% 高く、その差は統計学的に有意であった。この異型がアベルメクチンの経口投与の生物学的利用能を上昇するかは未知である。その他の民族の母集団における P-糖蛋白の遺伝子コーディングにおける変動に関する試験は報告されていない。本委員会は、P-糖蛋白のヒト遺伝子コーディングにおける変化から生じる作用は中等度であるが、現在までの所見では、アベルメクチンの毒性に感受性の高いヒトの部分集団が存在する可能性は除外していない。

イベルメクチンは、 $150\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の推奨用量で主としてオンコセルカ症の治療に 12 カ月毎に投与した 1987 年に導入後、アフリカ及びラテンアメリカの数 100 万人の人患者に投与されている。治療患者で観察された副作用はミクロフィラリアの殺傷することにより生じるアレルギー反応又は炎症性反応（マゾッティ反応という）として報告された。急性中枢神経系毒性症状は報告されなかった。妊娠 28 週目のヒト胎盤中及びヒト胎児中の P-糖蛋白の所見及び妊婦にイベルメクチンで不注意に投与された場合に胎児に副作用が見られなかつたことから、イベルメクチンは現在のところ妊婦に対して安全であると考えられる。

イベルメクチンの経口投与後の薬物動態は、人種不明の 12 例の健康な男性志願者を用いて試験した。12mg の治療的用量で ( $150\sim200\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) 単回投与すると 46ng/ml の平均最大血漿中濃度及び 3.6 時間の血漿中最高濃度へ平均到達時間が得られた。毒性症状は報告されなかった。

#### 4. 評価

イヌを用いた3ヶ月間強制経口投与試験の散瞳に対する0.1mg/kg体重/日のNOEL 及び安全性係数100に基づき、ドラメクチンに対するADIを0~1μg/kgに設定した。本委員会は、ドラメクチンの毒性学的その他の全エンドポイントに対して適切な安全域を提供したADIは、二倍の安全係数の取り除いた点に注目した。本委員会は、得られたドルメクチンに対するADIは関連した化合物アベルメクチンのヒト治療用量より150~200倍低い点に注目した。

本委員会は、ヒトのP-糖蛋白の発現が低下しその結果トランスポーターの基質の生物学的利用能を増加したことに関して利用できる情報について特に注目した。しかし、アベルメクチンの生物学的利用能に対する影響及び血液-脳関門を通過能は未知である。本委員会は、アベルメクチンに感受性がある遺伝子の要因をモニターすることをヒト母集団で継続することを勧告した。

368 トリクロベンダゾール

JECFA

(A-JE-368-773)

Triclabendazole (WHO Food Additives Series 31)

コメント

薬物動態及び代謝、急性毒性、短期毒性及び長期毒性、生殖・発生毒性並びに遺伝毒性に関するデータを含む評価のためにトリクラベンダゾールの種々の試験が提出された。

ラット及びイヌに標識トリクラベンダゾールを単回経口投与すると、約 40~50%が吸収された。ウサギでは経口吸収はかなり高かったが、ヒト試験では定量できなかった。血漿中放射能のピークは、通常 8 時間以内に得られた。ラットウサギ及びヒトでは、消失（主に糞便中）は急速であった。イヌにおいて、血漿中放射能のピークは 2~3 日間維持され、有意なレベルが 7 日間以上持続した。ウサギ、イヌ及びヒトでは、トリクラベンダゾールは速やかにかつ幅広く分解され、スルホキシド及びスルホンが血漿中で主要代謝物として検出された。これらの酸化物に加えて、ラット排出化合物は、4-ヒドロキシトリクラベンダゾール及び 2-ベンズイミダゾロンが含まれた。

トリクラベンダゾールを単回経口投与すると、マウス及びラットに軽度の毒性 ( $LD_{50} = >8000\text{mg/kg 体重}$ ) が見られ、高感受性は経口投与後の高い生物学的利用能に起因すると考えられるウサギでは中等度の毒性を示した ( $LD_{50}=206\text{mg/kg 体重}$ )。

ラット及びイヌに短期経口投与後の所見は、ほとんど非特異的であった。3 カ月間試験では、 $7\text{mg/kg 体重/日}$  以上のラット及び  $37\text{mg/kg 体重/日}$  のイヌでは体重増加量の減少が見られた。それぞれ  $68\text{mg/kg 体重/日}$  及び  $37\text{mg/kg 体重/日}$  では貧血が見られた。肝毒性所見、例えば、約  $70\text{mg/kg 体重/日}$  のラット及び  $37\text{mg/kg 体重/日}$  のイヌでは肝臓酵素の血漿濃度及びコレステロールの上昇並びに肝臓重量の増加が見られた。イヌの 3 カ月間試験の  $37\text{mg/kg 体重/日}$  では軽微な非腫瘍性肝臓病変が見られた。NOEL は、ラットでは  $0.7\text{mg/kg 体重/日}$  及びイヌでは  $0.35\text{mg/kg 体重/日}$  であった。

29mg/kg 体重/日を 2 年間投与した雌マウスでは肝癌が見られた。腺腫の発生頻度は全投与量での対照群より高かったが、用量相関性は認められなかった。高背景値率で生じる腫瘍の有意性を評価するために広く使用される 99% の有意水準は、この通常見られるマウスの良性腫瘍では得られなかった。更に、肝細胞性癌の発生頻度の有意な増加はいずれの用量でも認められなかった。次の高用量 1.4mg/kg 体重/日で肝臓重量が増加したことから NOEL は 0.27mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた 2 年間混餌投与試験では、腫瘍は認められず、4mg/kg 体重/日では体重増加量が減少したため NOEL は 1.2mg/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、明らかに陰性結果が得られた。これらの結果は、トリクラベンダゾールには発癌性の可能性がないことを示唆する。

ラットを用いた 2 世代生殖試験では、出生後の生存率及び生育率は、1mg/kg 体重/日以上の用量で第二世代の授乳期間中に減少した。しかし、これらの影響の発生頻度は、用量相関性ではなく、第一世代の出生仔と同様であった。更に、有意性は認められず、所見には投与に関連しないと結論された。NOEL は 5.5mg/kg 体重/日であった。

ラット及びウサギを用いた発生試験では、胚毒性の所見は見られなかった。ラットの胎児体重の減少及びウサギの骨化遅延などの胎児毒性が、それぞれ 100 及び 10mg/kg 体重/日に見られた。20mg/kg 体重/日のウサギ胎児 1 例では臍ヘルニアが見られたが、用いたこの系統では希な異常所見であった。上記のすべての影響は、母動物に対する毒性用量レベルのみに認められた。妊娠中のヒツジ及びウシに対する薬物投与は、受胎産物の生育及び発達に影響を及ぼさなかった。NOEL は、ラットでは 50mg/kg 体重/日、ウサギでは 3mg/kg 体重/日であった。

フェンベンダゾール（発生毒性試験及び遺伝毒性試験）あるいはレバミゾール（急性、亜慢性、発生及び遺伝毒性試験）と併用してトリクラベンダゾールを投与する特別な試験ではこれらの薬剤による相乗効果は認められなかった。

## 評価

トリクラベンダゾールの安全評価をサポートするデータベースは大量にある。マウスを用

いた長期試験で肝臓重量が増加したことから、最低の NOEL は 0.27mg/kg 体重/日であった。安全係数 100 を用いて、本委員会は、ADI をトリクラベンドゾールに対して 0~3μg/kg 体重を設定した。



392 酢酸トレノボロン

JECFA

(A-JE-392-672)

Trenbolone acetate (WHO Food Additives Series 25)

コメント

シリアルのハムスター胚線維芽細胞では、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH はともに形質転換を誘導した。形質転換細胞の腫瘍発生能は、ヌードマウスに上記の被験物質を皮下注射することにより検討された。すなわち、線維肉腫は、 $\alpha$ -TBOH 形質転換細胞ではなく  $\beta$ -TBOH 形質転換細胞の注射部位に発生した。細胞転換の所見は、マウス C3H2OT1/2 細胞では得られなかった。C3H10T1/2 細胞ではなくシリアルハムスター胚細胞において、小核が  $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH で誘発された。回帰分析から、 $\beta$ -TBOH はズミチフス菌（代謝活性非存在下）に復帰変異数の軽度の増加を示した。この結果は一般に陽性結果とは考えられない。 $\beta$ -TBOH の in vitro の共有結合がネズミチフス菌から DNA として、子牛胸腺 DNA に観察された。後日の分析では、不活性ラットミクロゾーム蛋白を追加すると、20 倍結合が減少した。

しかし、ラット及びマウスを用いた長期混餌投与試験及び包括的短期バッテリー試験の両方の結果を考慮すると、TBA は遺伝毒性を示す可能性はないと結論された。

第 32 回目の会議における決定に従って、ホルモンの影響を受けない用量での TBA 及びその代謝物の評価を基に決定された。

ラットを用いた  $\alpha$ -TBOH の 90 日間試験結果が検討されたが、 $\alpha$  異性体に対してホルモンの影響を受けない用量を設定することは不適当であることがわかった。

ブタを用いた TBA、 $\alpha$ -TBOH 及び  $\beta$ -TBOH の 3 件のホルモン試験を実施した結果が再評価された。去勢ブタで決定された過去のホルモンの影響を受けない用量は、 $\beta$ -TBOH に対して  $10\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、 $\alpha$ -TBOH に対して  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であることが確認された。

カプセルを用いて TBA を投与した雌雄ブタの 14 週間試験では、精巣上体重量及び血漿プログステロン濃度に変動が見られたことから、雄ブタのホルモンの影響を受けない用量は、5~7.5 $\mu$ g/kg 体重/日であった。発育期のブタを用いた TBA の二番目の 14 週間混餌投与試験では、観察された最も感受性の高い作用は、雄ブタの血清テストステロン及びエストラジオール濃度並びに精巣体重の変動であった。これらの作用は、用量に相関していて、高用量では重度であったが、0.1ppm (2~3 $\mu$ g/kg 体重/日の範囲の TBA の用量に相当) が限界用量であった。

TBA に対する ADI を 0~0.02 $\mu$ g/kg 体重とすると、ブタを用いた 14 週間試験において安全係数 100 を TBA に対する 2 $\mu$ g/kg 体重/日の限界影響量に適用した。TBA に対するホルモンの影響を受けない用量 2 $\mu$ g/kg 体重/日は、 $\beta$ -TBOH のホルモンの影響を受けない用量 2 $\mu$ g/kg 体重/日によってサポートされた。(原文の記述がおかしい可能性あり。)

### 評価

ホルモンの影響がない用量：

ブタ：TBA に対する限界影響用量：飼料中 0.1ppm (2 $\mu$ g/kg 体重/日に相当)

サル： $17\beta$ -TBOH：2 $\mu$ g/kg 体重/日

### 一日許容摂取量の推定値

0~0.02 $\mu$ g/kg 体重 TBA

**393 ナイカルバジン**

**JECFA**

**(A-JE-393-923)**

**Nicarbazine (WHO Food Additives Series 41)**

**コメント**

本委員会は、ナイカルバジンのトキシコキネティクス、急性、短期及び長期毒性、遺伝毒性、生殖毒性に関する試験結果について考察した。これらの試験は、毒性試験の実施に関するガイドラインの制定前に実施された。いくつかの報告書は、個別評価には十分な内容を示し、許容できる品質であると考えられた。更に、エキスパートレポートは、考察に利用可能であった (Fitzpatrick, 1997)。

ラットにナイカルバジンを経口投与すると、フェニルウレア成分の低濃度及びピリミドンの高濃度が血液中に検出された。後者の尿排泄は、フェニルウレアよりかなり高かった。従って、ピリミドン部分は、大量が吸収されていると考えられ、大部分のフェニルウレアは吸収されることなく糞便中に排泄された。ナイカルバジンの代謝に関するデータは得られなかった。

げっ歯動物のナイカルバジンの急性経口毒性は低く、 $LD_{50}$  値は、マウスでは 25 000 mg/kg 体重、ラットでは >10 000 mg/kg 体重であった。個々の構成成分も、低急性毒性であり、マウスの経口  $LD_{50}$  値はピリミドンでは 4000mg/kg 体重であり、フェニルウレアでは > 18 000mg/kg 体重であった。

ナイカルバジンの多くの短期試験が得られたが、使用した試験計画書の内容は最小で、毒性学的所見に関するデータは限定されていたため、報告書は詳細を評価するためには不適当であった。要約すると、500mg/kg 以上の経口用量のラットでは集合尿細管において結晶性の沈殿物を形成し腎臓損害が報告された。イヌでは、1600mg/kg 体重/日を経口投与後の胆管増殖が主要な所見であった。

ラットを用いた2年間毒性試験及び生殖毒性試験で選択された高用量は400mg/kg体重/日であった。ラットに500mg/kg体重/日を経口投与後に腎臓中の結晶の沈殿を生じるアセチル化フェニルウレアが生成したため、この用量が選択された。数種の毒性試験では、フェニルウレア及びピリミドンが治療されたニワトリの筋肉において3:1の比率が存在すると主張されたので、試験動物種にはこの比率でフェニルウレアとピリミドン成分を投与した。直近のデータから、フェニルウレアとピリミドン残留物との8:1の比率が提案された。イヌでは、2年間で3:1の比率においてフェニルウレアとピリミドン成分を含む飼料を投与した。実摂取量は、0、80、240及び800mg/kg体重/日であった。数匹のイヌで血清アラニンアミノトランスフェラーゼ活性が上昇し、800mg/kg体重/日のイヌ1例において軽度の胆管増殖が見られた。その他の投与に関連した影響は何ら認められなかった。NOELは、フェニルウレアとピリミドンの3:1の混合物に対して240mg/kg体重/日であった。ラットを用いた2年間試験では、3:1の比率でフェニルウレアとピリミドン成分を0、67、200及び400mg/kg体重/日の用量で混餌投与した。投与に関連した毒性は認められず、腫瘍発生頻度は影響を受けなかった。NOELは、高用量の400mg/kg体重/日であった。

ナイカルバジンの復帰突然試験では、1試験ではネズミチフス菌TA98とTA1538株で突然変異の発生数を僅かに増加したが、別の試験では増加しなかった。ネズミチフス菌TA100、TA1535及びTA1537、又は大腸菌WP2では突然変異は検出されなかった。Rec試験ではDNA損害は誘導されなかった。その他のエンドポイントについては検討されなかった。試験は細菌のみで実施したことから、遺伝毒性の評価には不適当であると考えられた。

ラットを用いた3世代生殖毒性試験では、3:1の比率でフェニルウレアとピリミドン成分を0、67、200及び400mg/kg体重/日の用量で混餌投与した。高用量で、出生時に同腹仔数の軽度の低下及び授乳期間中に体重増加量の抑制が別々に見られた、しかし、これらの所見は大部分の同腹仔で繰り返されることではなく、試験期間にわたって進行することはなかつた。従って、本委員会は、ナイカルバジンには生殖に関して重大な影響はないと結論した。NOELは試験高用量400mg/kg体重/日であった。

ラットを用いた発生毒性試験では、1:1の比率でフェニルウレアとナイカルバジンを0、70、200及び600mg/kg体重/日の用量で妊娠7~17日目に強制経口した。600mg/kg体重/日では、

母動物の摂餌量及び体重が抑制され、25 匹の動物のうち 7 匹が死亡した。この用量では、胎児体重の減少及び骨化遅延の所見から胎児発達の遅延が示唆され、特異的水腎症、過形成及び肋骨の湾曲などの多くの異常が見られた。母動物及び胎児毒性が見られたことから NOEL は 200mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

### 評価

本委員会は、ナイカルバジンをサポートする特別の毒性試験が不足する点に注目したが、得られたその他のデータは、これらの不足を克服するために充分な情報を提供した。ナイカルバジンは 40 年以上多くの国で動物薬として使用されている点に注目した。有用なこの長期の使用歴及びブロイラーのニワトリでのスターター備蓄食料の使用を制限する事実を基に、本委員会は、ADI をサポートできると考えた。

本委員会は、ラットを用いた発生毒性試験の 200mg/kg 体重/日の NOEL 及び安全係数 500 を基に、データベースで制限を与えるために ADI を 0~400μg/kg 体重に設定した。



409 ネオマイシン

JECFA

(A-JE-409-1073)

NEOMYCIN (addendum)(JECFA Food Additives Series 51)

### コメント

In vitro の細菌試験、in vivo のヒト細菌叢に関連する動物試験、及びヒト試験から得られた ADI について評価した。利用可能な重要な微生物学データから、0~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重の毒性学的 ADI はヒト胃腸内細菌叢を保護することが示唆された。全ての利用可能な微生物学試験結果が 0~14mg/kg 体重 (840mg/ヒト) であることから、最低の ADI を設定することができた。この値は、毒性試験データを基にしてセットされた 0~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重 (3.6mg/ヒト) の既存の ADI より高い。60mg/kg 体重 (3.6mg/ヒト) 以下で消費者を曝露するレベルでの残留物の摂取は、腸内細菌叢に対しては有害作用を示すことは期待されない。従って、微生物学的データを基に現在の ADI を変える必要はない。

本委員会は、最近の文書ではミトコンドリア DNA の 12S の rRNA 遺伝子の 1555 の位置においてアデニンはグアニン (A1555G の変異) に変化される点突然変異の存在と難聴の発生との間の因果関係があることを示唆することを主張した。難聴は、遺伝的及び環境要因に起因する可能性がある。アミノグリコシドの大量の全身曝露により難聴になることがあり、遺伝的要因は若干の人にその他よりアミノグリコシドの内耳神経毒性影響に影響する可能性がある。A1555G 突然変異を有するヒトではアミノグリコシドによって誘発された聽器毒性により影響されやすく思えるが、彼らのうち誰にネオマイシンを投与されたかどうかは明らかでなかった。しかし、観察された影響がネオマイシンを含む全てのアミノグリコシドに関連すると仮定することは賢明であると考えられた。

A1555G 突然変異を有する一部の家族では、アミノグリコシドの曝露が明らかに欠如して難聴の危険性が高いと思える。従って、この突然変異を有する人々は種々の環境の要因に起因する聽器毒性に感受性が更に高いと考えられる。その環境要因の一つはアミノグリコシドへの曝露である。突然変異は、母から受け継がれ、多様な起源の中国人、日本人、モンゴ

ル人、スペイン人、アラブーイスラエル人及び米国の個人を含むさまざまな民族グループで明らかになっている。A1555G 突然変異を有するほんの僅かな家族及び個人のみが世界的に身元が確認されている。

本委員会は、A1555G 突然変異をもつ人々がアミノグリコシドによって誘発された聴器毒性に影響されやすい可能性があり、アミノグリコシドの治療用量を投与された後に聴力障害を発生する可能性があることを認めた。アミノグリコシドの用量と投与経路はヒトを用いた試験の報告書には記載されていないため、用量相関関係は、A1555G 突然変異を有する人々へのアミノグリコシドの投与後に聴器毒性が増加するリスクに対して設定できなかつた。定量的データは、A1555G 突然変異を有する人々におけるネオマイシン又はその他のすべてのアミノグリコシドの聴器毒性に対する NOEL を得るために利用できなかつた。

### 評価

本委員会は、0~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重のネオマイシンに対する現行の ADI は、モルモットを用いた 90 日間試験における聴器毒性に対する 6 $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の NOEL 及び安全係数 100 を適用することによって設定されたことに注目した。この安全係数は、モルモットからヒトへの結果の外挿への 10 倍の要因とヒト母集団の範囲内で個体内変動が得られる別の 10 倍の要因から構成される。

本委員会は、ミトコンドリア DNA 突然変異の有無に関わらず、勧告された治療用量を上回るアミノグリコシドの高い用量への全身曝露はいかなるヒトでも難聴になる可能性があることを知っていた。しかし、難聴はアミノグリコシドの治療用量を投与した A1555G 突然変異を有する人々で報告された。成人に対するネオマイシンの推薦経口治療用量は、約 12000 $\text{mg}/\text{ヒト}/\text{日}$  である。本委員会は、この用量は 0~60 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重 (3.6 $\text{mg}/\text{ヒト}$ ) のネオマイシンに対する現行の ADI より 3000 倍大きい点に注目した。この ADI は、A1555G 突然変異を有するヒトを含む全ての消費者の健康を保証するために十分である。

本委員会は、A1555G 突然変異を有する部分母集団の感受性を示すネオマイシンの ADI を変更するか、ネオマイシンの微生物学的特性を説明する必要ないと結論した。

537 フルベンダゾール

JECFA

(A-JE-537-770)

Flubendazole (WHO Food Additives Series 31)

### コメント

薬物動態及び代謝、急性毒性、短期毒性及び長期毒性、生殖・発生毒性並びに遺伝毒性に関するデータを含む評価に相当なデータベースが利用可能であった。

フルベンダゾールの吸収、代謝及び排泄は、標識化合物を用いて試験した。フルベンダゾールは、吸収は不十分で、全動物種で同様の代謝様式であった。摂取された薬剤の 50%以上が、糞便中に排泄された未変化体である。吸収された薬剤は速やかに代謝されるためで、血液及び尿中の親化合物の濃度は非常に低い。代謝の主要な部位は肝臓であり、主要な代謝経路はカルバミン酸加水分解とケトン還元である。フルベンダゾールは腸肝内循環を受ける可能性がある。

フルベンダゾールを単回経口投与すると、実験動物に軽度の毒性を示し、マウス、ラット及びモルモットの 50%致死量 ( $LD_{50}$ ) は 5000mg/kg 体重以上であった。

イヌにゼラチンカプセルを用いてフルベンダゾールを 2.5、10 及び 40mg/kg 体重/日の用量で、一週間 6 日 3 カ月間経口投与した。10 及び 40mg/kg 体重/日雄生殖器官では精巣上体の萎縮病変及び鬱血が、全用量群雌生殖期間の病変が認められた。雌生殖器官の変化は、本試験で使用した年齢のイヌの正常限度の範囲内であると考えられた。雄生殖器官の病理組織学的検査について、精巣の変化はほとんどフルベンダゾール投与に関連することがなかった。雄イヌの所見は化合物に関連していない可能性がないが、これらの変化の原因を特定する決定的所見がないため、本委員会は無影響量 (NOEL) は 2.5mg/kg 体重/日であると結論した。

マウス及びラット用いた発がん性試験は、それぞれ 30 及び 20mg/kg 体重/日以下の用量で実

施したところ、投与に関連した影響は認められなかった。投与に関連したすべてのタイプの腫瘍の増加は見られなかった。本委員会は、フルベンダゾールは、これらの試験で投与した高用量では発癌性はないという意見であった。

種々の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果は、全て陰性であった。

本委員会は、生殖、胚毒性と催奇形性試験から得られたデータを考察した。マウス、ウサギ及びブタを用いた試験は陰性であった。フルベンダゾールは、ヒトの薬事法の要求に従い、多世代生殖試験の代わりに本委員会によって受け入れられたラットを用いたセグメント生殖試験で幅広く試験された。ラットを用いた種々の生殖試験では、40 及び 160mg/kg 体重/日以下の用量で妊娠 6~15 日目に投与したが、胚毒性及び催奇形性は認められなかった。1987 年に公表されたラット催奇形性試験では、市販用調製物から抽出される原料を用いたが、40 及び 160mg/kg 体重/日の用量で胎児の骨格及び内臓奇形が記録された。本試験の NOEL は 10mg/kg 体重/日であった。

### 評価

イヌの 3 カ月試験の 2.5mg/kg 体重/日の NOEL 及び安全係数 200 に基づいて、フルベンダゾールに対する ADI は 0~12 $\mu$ g/kg 体重に設定された。本試験では週 6 日間のみ投与されたという事実（評価するには正確な結果ではない）を本委員会が考慮し、この安全係数は、使用された。

本委員会は、ラット催奇形性試験から得られた 10mg/kg 体重/日の NOEL に関する約 1000 の要因に対応する安全域を ADI は提供する点に注目した。本委員会は、評価した陰性結果を示す試験で用いた高用量は約 2000 の要因によって ADI を上回ったので、追加の発がん性試験は必要ないと考えた。

540 フルメキン

JECFA

(A-JE-540-1074)

FLUMEQUINE (addendum) (JFCA Food Additives Series 51)

## 説明

フルメキンはグラム陰性細菌に対する抗菌作用を有するフルオロキノロン系化合物で、食用動物の腸管感染症治療に使用される。ヒトの尿路感染症治療に対しても限定的に使用される。本薬剤は第 42 回目、48 回目及び 54 回目の会議における委員会にて評価された（付属文書 1、文献 110、128 及び 146）。第 48 回目の会議で、本委員会は、毒性学的エンドポイント（雄 CD-1 マウスを用いた 13 週間試験における肝毒性）に基づいて ADI を 0~30 $\mu$ g/kg 体重に設定した。

第 48 回目の会議で本委員会は、特に肝毒性及び腫瘍誘発のメカニズムに対する NOEL に関する情報を評価した。第 13 回コーデクス食品残留動物用医薬品委員会（国際食品規格委員会、2001）の要求で、本委員会はマウスにおけるフルメキンに誘発された肝臓発がん性メカニズムを更に解明する目的で実施されてきた新規の試験を評価した。

## コメント

第 42 回目及び第 48 回目の会議で、本委員会はフルメキンの発がん性を評価した。第 42 回目の会議で、本委員会は雄マウスで化合物に関連する肝臓発がん性所見が認められたことに注目した。フルメキンは種々の遺伝毒性試験では不活性であったため、腫瘍形成のメカニズムは不明であった。第 48 回目の会議における本委員会は、肝毒性が認められた後の肝細胞壊死及び再生はフルメキンによる肝臓腫瘍誘発に関連するメカニズムであると考えた。

フルメキンは、概して、発がん促進作用のみを有する非遺伝毒性の発がん性物質であると考えられている。本委員会は、第 48 回目の会議で入手されなかった、フルメキンに誘発される腫瘍形成に関する新規の試験を再検討した。この新規の試験では更に雄マウスにおけるその作用機序が調査された。コメット試験の成績により、フルメキンは二本鎖 DNA 切断

を引き起こすことが示されたが、本委員会はこの試験の限界を指摘し、コメットアッセイの成績だけではフルメキンの肝臓発がん性に対する遺伝毒性メカニズムを十分に立証することはできないと考えた。

### 評価

新たなデータにより、雄マウスにおいてフルメキンが肝臓腫瘍発生頻度を増加させるメカニズムについての更なる疑問が提起されたと、本委員会は結論した。また、本委員会は遺伝毒性メカニズム及び非遺伝毒性メカニズムの両方の関与を裏付ける証拠を検討した。in vitro 及び in vivo における一連の広範囲の試験ではフルメキンに遺伝毒性は認められなかつたが、コメット試験では、フルメキンは、壞死ではなく、好塩基性病巣及びDNA鎖切断を誘発したという点に本委員会は注目した。従って、本委員会は、フルメキンが遺伝毒性作用を含むメカニズムによりマウスの肝臓腫瘍を誘発するという可能性を捨て去ることはできないと結論した。しかし、肝臓腫瘍形成に関する遺伝毒性又はそれら毒性の閾値を同定することはできなかった。

本委員会は、1つのADIを支持し、第48回目の会議で設定したADIを撤回するということはできないと結論した。また、ADI設定の検討に先立って、腫瘍形成に関する遺伝毒性作用についての追加データ入手できるよう要望した。

**600 ホキシム**

JECFA

(A-JE-600-960)

Insecticide Phoxim (WHO Food Additives Series 43)

**コメント**

本委員会では、ホキシムの薬物動態、代謝、急性毒性、短期及び長期毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖毒性並びに遅延性神経毒性に関する試験の成績を検討した。試験のほとんどが試験実施計画書及び手順書に関する現行基準に抵触していたが、本化合物の安全性を評価するに十分な情報を提供していた。

マウス、ラット及びブタに標識ホキシムを経口投与したところ、標識ホキシムは速やかにかつほぼ完全に吸収され、主要器官及び組織へと速やかに取り込まれた。マウス、ラット及びブタの排泄経路は主に尿中であったが、糞便中排泄はそれほど重要ではなかった。ラットにおいては胆汁中排泄の所見も若干認められた。ラット及びブタの排泄は速やかで(80%以上が尿を介して 24 時間以内)、実際 3~4 日で完了した。膀胱内にリン酸塩由来の代謝産物の貯留が明らかに認められたため、マウスの標識ホキシムの排泄は幾分緩やかであった。マウス、ラット及びブタの三者間に代謝の質的及び量的差が若干認められたが、脱エチル化、リン酸エステル結合の加水分解(酸化脱硫して PO 体ホキシムを生成する前あるいは後)及びその結果生じる cyanobenzaldoxime の抱合等、主な代謝経路は同じであった。マウス、ラット及びブタにおいて PO 体ホキシムから生じたと考えられる生成物が存在していたにもかかわらず、PO 体ホキシム自体は認められなかった。従って、生成されたとすれば、それは哺乳動物における非常に短命の中間体にちがいない。

ホキシムの単回経口投与に対する感受性は動物種によって異なる。LD<sub>50</sub> 値はニワトリでは 20~40mg/kg 体重、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌでは 250~1200mg/kg 体重以上、マウス及びラットでは 1200~10 000mg/kg 体重であった。従って、ホキシムは哺乳類動物種では低又は中程度の急性経口毒性のみを示した。

ホキシムをマウス、ラット、イヌ及びアカゲザルに経口投与して、短期毒性を検討した。投与期間を 6 週間及び 8 週間にした 2 件の用量設定試験では、ホキシムをマウスに 0.5～750mg/kg(0.28～510mg/kg 体重/日に相当)の用量で混餌投与した。これらの試験では、30mg/kg 以上で肝臓への影響(重量増加及び適応反応とされる肝細胞変性)及び 150mg/kg で腎臓への影響(重量増加)が認められた。5mg/kg 以上で血漿コリンエステラーゼ活性の阻害が認められたが、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の阻害は 750mg/kg でしか認められなかった。雌マウスの肝臓重量の微増に基づいて、これらの試験における NOEL は飼料中濃度 5mg/kg(3.1mg/kg 体重/日に相当)とした。

ラットに 2～50mg/kg 体重/日の用量で 21 又は 30 日間強制投与する試験及び 4～500mg/kg(0.4～50mg/kg 体重/日に相当)の用量で 3 ヶ月間混餌投与する試験(2 件)が実施された。ホキシムを強制投与した試験では、血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性がそれぞれ 2、5 及び 50mg/kg 体重/日の用量において 20% 以上まで阻害された。2 件の混餌投与試験では、500mg/kg でコリン作動性中毒の症状、120mg/kg 以上で器官重量の変化、15mg/kg 以上で血漿コリンエステラーゼ活性の阻害及び 40mg/kg 以上で赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害(脳アセチルコリンエステラーゼ活性に関するデータ無し)に基づいて、混餌投与を含む試験における NOEL は飼料中濃度 12mg/kg(1.2mg/kg 体重/日に相当)とした。

ホキシムをイヌに 3 ヶ月間混餌投与した試験(3 件)が報告された。投与用量は飼料中 0.3～1000mg/kg(0.0075～25mg/kg 体重/日に相当)であった。200 及び 1000mg/kg の用量で投与したところ、性腺及び肝臓の重量変化、血漿中アルカリフィオスマターゼ及び乳酸脱水素酵素の活性変化、赤血球コリンエステラーゼ活性阻害及び/又は体重減少(雌のみ)並びにコリン作動性中毒症状が認められた。1～1000mg/kg では血漿コリンエステラーゼ活性阻害が認められた。脳コリンエステラーゼ活性はこれらの試験では測定されなかった。赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性(脳アセチルコリンエステラーゼ活性に関するデータ無し)の阻害及び血漿中アルカリフィオスマターゼ活性の上昇に基づいて、NOEL は飼料中濃度 50mg/kg(1.3mg/kg 体重/日に相当)とした。

ホキシムをアカゲザルに 0.2、0.65 及び 3mg/kg 体重/日の用量で 6 ヶ月間強制投与した。

0.2mg/kg体重/日以上における血漿コリンエステラーゼ活性の著しい阻害及び 2mg/kg体重/日における赤血球コリンエステラーゼ活性の極軽度の阻害は別として、ホキシムには毒性は認められなかった。脳アセチルコリンエ斯特ラーゼ活性に関するデータは無く、赤血球アセチルコリンエ斯特ラーゼ活性の軽度の阻害に基づいて、NOEL は 0.65mg/kg体重/日とした。

24 ヶ月間発がん性試験では、ホキシムを肝臓腫瘍発生に対する感受性が高いことで知られている系統のマウスに 1~450mg/kg(0.47~210mg/kg体重/日に相当)の用量で混餌投与した。150mg/kg以上では血漿、赤血球及び脳コリンエ斯特ラーゼ活性が低下した。150mg/kgでは雄に及び 450mg/kgでは雌雄両方に体重増加が認められた。肝臓に及ぼす毒性症状(器官重量、血漿中コレステロール及び総ビリルビン濃度の変化並びに血漿中アラニンアミノトランسفエラーゼ及びアルカリフィオスファターゼ活性の変化など)は 450mg/kgにおいて顕著であった。また、同用量では、雄における肝臓の非腫瘍性組織学的变化の発生頻度及び雌における肝細胞アデノーマの発生頻度が増加した。150mg/kgでは、肝臓への影響は雌雄における血漿中コレステロール濃度の上昇のみであった。血漿中コレステロール濃度の上昇及び脳アセチルコリンエ斯特ラーゼ活性の阻害に基づいて、NOEL は飼料中濃度 5mg/kg(2.4mg/kg体重/日に相当)とした。なお、高用量群の雌に認められたアデノーマ発生頻度の増加はホキシムの肝細胞増殖作用によるものと考えられた。

ホキシムの長期毒性は、ラット及びイヌに 24 ヶ月経口投与して評価した。投与量は、ラットが 15~375mg/kg(0.8~27mg/kg体重/日に相当)、及びイヌが 0.1~750mg/kg(0.0025~19mg/kg体重/日に相当)であった。用量 375mg/kgで投与したラットにおいて、雄に摂餌量の減少、雌に体重の減少及び雌雄においては血漿中グルタミン酸脱水素酵素活性の低下、総ビリルビン濃度の低下、心臓・肺・脾臓・副腎の器官重量の減少及び血漿・赤血球・脳コリンエ斯特ラーゼ活性の低下が認められた。血漿・赤血球コリンエ斯特ラーゼ活性の低下及び副腎重量の減少は、75mg/kgにおいても認められた。対照群と投与群の間では病理組織学的な差も、腫瘍発生頻度の差も認められなかった。高用量群での副腎重量の減少に基づいて、NOEL は飼料中濃度 15mg/kg(0.8mg/kg体重/日に相当)とした。

ホキシムをイヌ(雌雄)に 750mg/kgの用量で混餌投与したところ、肝臓重量の増加、血漿中

アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアルカリファスファターゼ活性の上昇、血清中コレステロール濃度の低下、肝細胞の病理組織学的変化によって示されるように、肝臓障害が認められた。同用量では、雌雄に、血漿・赤血球・脳コリンエステラーゼ活性の低下も認められた。さらに、雄イスにおいては、臨床的毒性症状及び体重増加抑制が認められた。15mg/kgでは雌雄に血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。肝臓への影響及び脳アセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に基づいて、NOELは飼料中濃度15mg/kg(0.38mg/kg体重/日に相当)とした。

*In vitro* 試験では、ホキシムの復帰突然変異誘発性をネズミチフス菌及び *Saccharomyces cerevisiae* を用いて、DNA 損傷性を *Bacillus subtilis* を用いて、並びに染色体異常誘発性をヒトリンパ球を用いて検討してきた。*In vivo* 試験では、マウスを用いて小核形成、染色体異常及び優性致死の誘発性についても検討してきた。外因性代謝活性系の非存在下で、細胞毒性用量において *in vitro* ヒトリンパ球に細胞遺伝学的变化が認められた。その他全ての試験結果は陰性であった。これらのデータ及びげっ歯類による長期アッセイの成績に基づいて、本委員会は、ホキシムはヒトへの遺伝毒性はなく、発がん性を有する可能性はない結論した。

3 世代生殖毒性試験では、ホキシムをラットに 0、15、75 及び 375mg/kg(0、0.75、3.8 及び 19mg/kg 体重/日に相当)の用量で混餌投与した。375mg/kgを投与した母動物から受けた 4 週間の授乳後に生存していた 2 世代目の同腹児の数に僅かな減少が認められたが、これ以外の影響は観察されなかった。この影響に基づいて、NOELは飼料中濃度 75mg/kg(3.8mg/kg 体重/日に相当)とした。

妊娠 6~15 日目にホキシムをラットに 0、30、100 及び 300mg/kg 体重/日の用量で経口投与した発生毒性試験では、最高用量で投与期間中母動物に体重増加抑制が認められた。いずれの用量でも、胚毒性、胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。体重増加の抑制に基づいて、母性毒性に対する NOEL は 100mg/kg 体重/日とした。発生毒性に対する NOEL は試験最高用量である、300mg/kg とした。

ウサギを用いて妊娠 6~18 日目にホキシムを 0、12、36 及び 72mg/kg 体重/日の用量で経口

投与する発生毒性試験を実施した。本薬剤により最高用量で胚吸収率の増加、胎児体重の減少が示され、母動物に対しては顕著な摂餌量減少及び体重増加抑制といった症状の毒性が認められた。いずれの用量においても催奇形性の症状は認められなかった。母性毒性に対する NOEL は、摂餌量減少及び体重増加抑制に基づいて、36mg/kg 体重/日とした。発生毒性に対する NOEL は、胎児の体重減少及び胚吸収率の増加に基づいて、36mg/kg 体重/日とした。

遅延性神経毒性試験では、解毒剤アトロピンで保護されたメンドリにホキシム 50mg/kg 体重/日の用量を経口投与し、21 日後に再度投与した。その後 42 日間の観察期間を設けた。メンドリには一過性の毒性症状が見られただけで、2 回目の投与後 26 日目以降、異常症状又は異常行動は認められなかった。試験終了時では、麻痺は観察されず、組織学的所見である末梢神経障害又は脱髓は認められなかった。本委員会は、ホキシムはメンドリにおいて遅延性神経障害を誘発しないと結論した。メンドリによるホキシムの酵素、神経障害標的エステラーゼに及ぼす影響を検討してきてはいないが、適切に実施された、本薬剤の遅延性神経障害誘発能の評価から得られた陰性結果を考慮して、本委員会はこのような試験による検討は必要ないと結論した。

## 評価

イヌを用いた 2 年間毒性試験における肝臓への影響及び脳アセチルコリンエステラーゼ活性阻害に対する NOEL 0.38mg/kg 体重/日及び安全係数 100 に基づいて、本委員会はホキシムの ADI を 0~4 μg/kg 体重に設定した。専門家委員会では血漿コリンエステラーゼ活性阻害はリスク評価に適切なエンドポイントではないという結論が出されたため、今回の ADI は FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議が設定したものとは異なる。現在では、合同会議は同様の見解を持っている(FAO/WHO, 1988)。



**651 モキシデクチン**

**JECFA**

**(A-JE-651-855)**

**Moxidectin (WHO Food Additives Series 36)**

**コメント**

本委員会は、薬力学試験、薬物動態試験、代謝試験、急性及び長期毒性試験、発がん性試験、遺伝毒性試験、生殖毒性試験及び催奇形性試験から得たデータを検討した。

モキシデクチンの薬物動態及び代謝をラット、ヒツジ及びウシを用いて検討した。ヒツジに経口投与したところ、投与量の約 20%が吸収された。本薬剤は脂肪親和性が高く、脂肪中では高濃度で認められたが、他の組織ではかなり低い濃度であった。母乳中に移行した。ラットに経口投与したところ、糞中で回収された主な化合物は未変化体モキシデクチンであったが、肝臓及び糞中では少量の水酸化代謝物が認められた。水酸化代産物は経口投与したヒツジ及びウシにも認められた。

モキシデクチンの経口投与は中等度の毒性を示し、LD<sub>50</sub> 値は 50～100mg/kg 体重であった。

モキシデクチンをマウスに混餌投与した 28 日間経口毒性試験では、毒性症状として振戦及び接触過敏が認められた。高用量 32mg/kg 体重/日を投与したマウスは全て死亡した。本試験の NOEL は 6.9mg/kg 体重/日であった。

28 日間の混餌投与試験ではモキシデクチンを最高 31mg/kg 体重/日の用量で投与したラットに、失調性歩行、振戦、流涎、立毛及び利尿が認められた。用量 23mg/kg 体重/日以上で、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体及び卵巣に用量に関連したびまん性萎縮が認められた。最低用量 (12mg/kg 体重/日) 群で接触過敏が投与 2 日目及び 3 日目に認められたため、本試験では NOEL は同定されなかった。同様の所見がラットを用いた 13 週間混餌投与試験で認められ、この試験での NOEL は 3.9mg/kg 体重/日であった。

モキシデクチンをイヌに最高 4mg/kg 体重/日の用量で混餌投与した 28 日間毒性試験では、高用量を投与したイヌに摂餌低下、失調性歩行、衰弱及び下痢が認められ、これらは用量を 1.25mg/kg 体重/日に減量するまで観察された。NOEL は 0.5mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた 90 日間混餌投与試験では、高用量 1.6mg/kg 体重/日を投与したところ、流涙、振戦、流涎及び軽度の失調性歩行が見られた。本試験では主な病理組織学的変化は認められなかつた。NOEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた 52 週間混餌投与試験では毒性症状は認められなかつた。NOEL は、試験高用量である、1.15mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた予備的な 1 世代生殖毒性試験を実施した。モキシデクチンを最高約 10mg/kg 体重/日の用量で交配前 9 週間、妊娠期間及び授乳期間に投与した。高用量群のラットの出生児はいずれも生存しなかつた。低用量を投与したラットの新生児では生存率が低下したが、受胎能への影響に帰せられ得る所見は認められなかつた。本試験での NOEL は 0.4mg/kg 体重/日であった。ラットに最高 0.83mg/kg 体重/日の用量で交配前の 70 日間投与した 3 世代生殖毒性試験では、高用量群を除いて、死亡率又は受胎能に及ぼす影響は認められなかつたが、雄ラットの体重の僅かな減少及び新生児生存数の有意な減少が認められた。NOEL は 0.4mg/kg 体重/日であった。

ラットにモキシデクチンを 10 及び 12mg/kg 体重/日の用量で投与した催奇形性試験では、口蓋裂及び波状肋骨又は肋骨不完全骨化の発生頻度の増加によって示されるように、母動物毒性及び胎児毒性の両所見が認められた。催奇形性所見は認められず、本試験での NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた催奇形性試験では、用量 5 及び 10mg/kg 体重/日で母動物毒性所見が認められたが、胎児毒性又は催奇形性の所見は認められなかつた。本試験の NOEL は、母動物毒性に基づき 1mg/kg 体重/日とした。

CD-1 マウスを用いた長期毒性及び発がん性試験では、モキシデクチンを 0、2.5、5.1 及び 12mg/kg 体重/日に相当する用量で 2 年間混餌投与した。死亡、猫背姿勢、運動量の低下、振戦及び強制呼吸等の毒性が認められたため、9 週間後に高用量を 7.9mg/kg 体重/日にまで減量した。血液学的パラメータに及ぼす影響は認められず、いずれのタイプの腫瘍も発生頻度の増加はなかつた。NOEL は 5.1mg/kg 体重/日であった。

Sprague-Dawley 系ラットを用いた 2 年間毒性及び発がん性試験を実施し、モキシデクチンを 0、0.8、3.2 及び 9.8mg/kg 体重/日に相当する用量で混餌投与した。猫背姿勢、振戦、多動、尿による被毛汚染及び外部刺激に対する過敏反応等の毒性症状が認められたため、8 週間後、高用量を 5.1mg/kg 体重/日に減量した。2 年間の試験終了時では、毒性所見は認められず、いずれのタイプの腫瘍も発生頻度の増加はなかった。NOEL は 5.1mg/kg 体重/日であった。本委員会はモキシデクチンには発がん能は認められないと結論した。

モキシデクチンは、細菌を用いる突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる前進突然変異試験、ラット初代肝細胞を用いる UDS (不定期 DNA 合成) 試験及びラット骨髓を用いる *in vivo* 細胞遺伝学的試験において、評価されてきた。試験結果は全て陰性であり、本委員会は、本薬剤には遺伝毒性能は認められないと結論した。

### 評価

本委員会は、モキシデクチンのotoxicological評価に最も関連性のある毒性は、イヌを用いた 90 日間試験で認められた毒性であると結論した。この試験での NOEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。同 NOEL、及びモキシデクチンの神経毒性評価（付属文書 1、セクション 2.2、文献 119）に用いた試験系の不確実性を説明すべく安全係数 200 を適用したに基づいて、本委員会は、本薬剤の ADI を 0~2 $\mu$ g/kg 体重に設定した。この ADI は、一般に認められた四捨五入法（付属文書 1、セクション 2.7、文献 91）との整合性が取られ、1 つの有意な数字に四捨五入したものであった。また、この ADI はラットを用いた生殖毒性試験で認められた毒性の適切な安全域となっている。



667 レバミゾール

JECFA

(A-JE-667-805)

Levamisole (WHO Food Additives Series 33)

### コメント

薬物動態及び代謝試験、イヌを用いた血液学的及び免疫学的影響に関する特別な試験並びにヒトへの投与後の結果から得たデータ等、限られた数の試験から得られた情報は評価するのに利用可能であった。

レバミゾールの *in vitro* 体内輸送を、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウシ及びヒト由来の肝細胞及び肝ミクロソームを用いて検討した。試験結果から、各動物種において質的に類似した分解経路が示された。経口投与後、ラット、イヌ、サル及びウシにおいて類似した代謝経路が同定され、このことはラットを用いて以前に再検討した試験を確かめるものとなった。ヒト代謝産物の特徴は限定されていたが、入手できた所見から他の動物種のものに類似した代謝経路が示唆された。ウシにおいて同定された代謝産物は全てイヌ及びラットにおいても観察された。従って、牛肉中残留物の毒性能は動物臨床試験において評価されていると考えられ得る。

ヒトにおける薬物動態試験では、血漿中濃度は経口投与後 1~2 時間で最高濃度に達し、最高濃度は投与量に比例していることがわかった。レバミゾールの代謝は広範囲かつ速やかで、代謝産物は未変化体に比べ緩やかに排泄された。排泄は主に尿中で行われた。

誘発一惹起法を利用した、2 件のイヌを用いた反復投与毒性試験では、レバミゾールを投与したイヌの何匹かにこの動物種の溶血性貧血誘発に対する感受性が確認された。投与を休止すると赤血球パラメータは正常に戻ったが、投与を再開すると直ちに貧血が再発した。さらに、血小板減少及び白血球減少が溶血性貧血に比して低い発生頻度で誘発されたが、投与スケジュールと同様の関係が見られた。ヒト及びイヌの両方に認められたレバミゾールによる顆粒球減少の発生頻度は低かった。

イヌを用いた両反復毒性試験では、多くのイヌにおいて認められた溶血性貧血及び白血球減少は休薬が強いられるほど重症で、多数のイヌが死亡に至った。誘発用量は 20mg/kg 体重/日であったが、1.25mg/kg 体重/日以上の用量で感作されたイヌに溶血性貧血の用量依存的再発が認められた。それにもかかわらず、これまでに実施されたイヌを用いた試験では、1 年間継続投与した 1.25mg/kg 体重/日の用量で血液学的毒性は示されなかった。

反復毒性試験のうち 1 件では、無作為に選んだイヌの血漿中レバミゾール濃度を測定した。これにより、用量に比例した血漿中レバミゾール濃度の上昇が認められたが、血漿中薬物濃度と血液学的毒性の明らかな関係は認められなかった。ただし、貧血の誘発に影響を及ぼすと考えられる代謝産物の測定は行われなかった。

血液学的影響の基となるメカニズムを検討することを目的に、イヌを用いた 2 件の試験において種々の免疫学的パラメータを解析した。レバミゾールに感作されたイヌから採取した血清は、無投与イヌから採取した赤血球の凝集を引き起こした。この凝集反応はレバミゾール又はある種のその代謝産物の存在下で亢進されたが、24 匹の試験動物中 3 匹にしか認められなかった。レバミゾールに感作されたイヌから単離した赤血球は、レバミゾールによる溶血性貧血が認められている期間中、細胞表面に IgM 抗体、IgG 抗体及び/又は補体を有していた。しかしながら、IgG 抗体はイヌの貧血とはそれほど関係していなかった。

レバミゾールを投与され重症の白血球減少又は顆粒球減少が認められたヒトから採取した血清は、*in vitro* で白血球凝集又は補体依存性顆粒球毒性を引き起こした。これらの毒性に関与する因子は血液学的毒性との高い関連性を示したが、一方、顆粒球減少を発現しなかった患者から採取した血清は正常な白血球に対して毒性を示さなかった。限定された数の個人から採取した血清の解析から、IgG ではなく IgM 抗体の存在が明らかになった。白血球凝集はレバミゾールの存在に依存していたが、顆粒球の毒性にはこのような依存は認められなかった。

概して、ヒト及びイヌの主要標的細胞は異なるが、両動物種に観察された血液学的毒性に対する免疫学的根拠を裏付ける証拠が現在では存在している。入手可能な証拠から、IgM 抗

体の関与及び細胞破壊のメカニズムにおける補体への依存が示唆される。ヒト及びイヌにおける凝集反応は抗薬物抗体を介して行われ、抗薬物抗体はレバミゾールとレバミゾールの結合が分かっているタンパク質との免疫原複合体によって誘発される可能性があるという限定された所見もある。ヒト及びイヌの分画細胞感受性の原因は知られていない。しかし、イヌにおいて、原因論が類似していること及び白血球減少が最近例証されたことから、イヌがレバミゾールの血液学的毒性のヒトへの評価に適した動物モデルとなることが示唆される。

### 評価

本委員会は、ヒト及びイヌにおける血液学的影響の発生頻度及びメカニズムに関する情報が、今回の会議で再検討した追加試験により提供されたことに注目した。また、レバミゾールを 1.25mg/kg 体重/日の用量で継続投与した結果、溶血性貧血に至ることはなかったが、この用量により事前に本薬剤 20mg/kg 体重/日で感作されたイヌの多数において溶血性貧血の再発がもたらされということを、本委員会は認識した。極小さな母集団ではあるが治療曝露後レバミゾールに感作されるヒトがいることから、本委員会は安全係数 200 を用いることが適切であると結論した。これによって、ADI を 0~6 $\mu$ g/kg 体重に設定した。



**K737 カンタキサンチン**

**JECFA**

(A-JE-K737-839)

**Canthaxanthin (WHO Food Additives Series 35)**

### コメント

前回の再検討以来、網膜へのカンタキサンチン結晶の沈着を評価するのに適した動物モデルを同定する目的で数件の試験が実施されている。カニクイザルにカンタキサンチンを2.5年間混餌投与したところ、カンタキサンチンの網膜への用量依存的蓄積が認められた。従来の検眼鏡検査では視覚に捉えられなかったが、顕微鏡検査では内網膜層に複屈折性封入体が観察され、分布はヒトカンタキサンチン網膜症に見られるものに類似していた。本試験のNOELは0.2mg/kg体重/日であった。

カンタキサンチン摂取とヒト網膜への結晶性沈着の発生との用量反応的関係は、これまで明確に確立されていなかった。しかし、1~14年間に及ぶ0.6~201gの総摂餌量に関するデータを含む、未発表及び既発表両試験による広範囲な後向き生物統計学的研究から、ある強力な用量反応関係が認められ、これによって、ヒト網膜へのカンタキサンチン結晶性沈着に対するNOELが示唆された。NOELは一人当たりの摂取量30mgカンタキサンチン/日以下であった。

27名のヒト被験者には、初めてカンタキサンチンを投与されたものもいれば、10年間以上投与されていたものもいた。5週間、一人当たりの摂取量15mgタキサンチン/日(0.25mg/kg体重/日に相当)では、網膜電図により暗順応B波振幅の低下として測定されるような視覚障害は認められなかった。さらに1ヵ月間60mg/ヒト/日の用量で投与すると暗順応B波振幅の低下は認められ、90mg/ヒト/日の用量でもう1ヵ月間追加投与したところ同低下は一層顕著に認められた。

ラットを用いた長期毒性及び発がん性追加試験では、これまでに観察されたとおり、カンタキサンチンにはラット肝毒性は認められるが、発がん性所見は示されないということが

確かめられた。低用量（5 及び 25mg/kg 体重/日）群では、肝細胞空胞化の発現が散発的に認められただけで、高用量（75 及び 250mg/kg 体重/日）群では、この変化が可逆的であるようと思われた。NOEL は雌ラットで 5mg/kg 体重/日及び雄ラットで 25mg/kg 体重/日であった。ラットにおいて肝細胞の変化が観察されたのに対して、カンタキサンチンを 49mg/kg 体重/日以上の用量で最高 2.5 年間投与したサルにおいては、このような変化は認められなかった。

カンタキサンチンの摂取によるヒトへの肝毒性は報告されておらず、症例数は限られていたが、総用量カンタキサンチン 3～150g を 1～12 年間投与した赤血球生成プロトポルフィリン症患者には、肝毒性症状は認められなかった。

### 評価

ヒトに対する NOEL0.25mg/kg 体重/日及び安全係数 10 に基づいて、本委員会はカンタキサンチンの ADI を 0～0.03mg/kg 体重に設定した。

## 004 2,4-D (2,4-D)

EU

(P-EU-004-7599/VI/97-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,

Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance 2,4-D, 7599/VI/97-final (2001)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。評価された酸と 2-エチルヘキシルエステル以外の 2,4-D 誘導体については、Appendix II 以外のエンドポイントを使用する必要があるかもしれない。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

	Acid	Ethylhexyl ester
Rate and extent of absorption:	rapid and almost complete (> 90 % within 48 h)	rapid and almost complete (84-95 % within 72 h)
Distribution:	higher concentration in kidney and liver. Also identified in CNS	no data available
Potential for accumulation:	low	no data available
Rate and extent of excretion:	higher than 90 % at 48 h via urine, up to 10 % via faeces	rapid excretion 64% via urine, 18% via faeces, 10% via CO <sub>2</sub> (ester label)
Toxicologically significant compounds:	2,4-D acid, 2,4-DCP	immediate transformation to 2,4-D acid, 2,4-DCP
Metabolism in animals:	97% excreted unchanged, 2,4-D conjugates (minor metabolites)	2,4-D acid (50.7%), 2-ethylhexanol was metabolized to polar compounds.

### Acute toxicity

	Acid	Ethylhexyl ester
Rat LD <sub>50</sub> oral:	425-764 mg/kg bw	720-982 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg bw	>2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>1.79 mg/l (4 hr exposure)	> 5.39 mg/l (4 hr exposure)
Skin irritation:	Non-irritant (4 hr exposure)	Non-irritant (4 hr exposure)
Eye irritation:	Severe eye irritant	Non-irritant.
Sensitization (test method used and result):	Skin sensitizer	Sensitizer (Buehler method)

**Short term toxicity**

	<b>Acid</b>	<b>Ethylhexyl ester</b>
Target / critical effect:	Kidney & liver / organ weight and function markers	Kidney / organ weight and function markers
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	15 mg/kg b.w./day (rats)	22.6 mg/kg b.w./day (rats)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	10 mg/kg bw/d for local effects, 100 mg/kg bw/d for systemic toxicity (21-d dermal, rabbit)	16.3 mg/kg bw/d for local effects 162.8 mg/kg bw/d for systemic toxicity (21-d dermal, rabbit)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data required.	No data required.

**Genotoxicity**

some positives <i>in vitro</i> , negative <i>in vivo</i> in mammals (micronucleus test). No evidence of UDS induction <i>in vivo</i>	Negative at Ames, UDS and micronucleus assays
--	---

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	kidney/histopathology	No data required. See 2,4-D acid.
Lowest relevant NOAEL:	5 mg/kg b.w./day (based on submitted data both in rats and mice)	No data required. See 2,4-D acid.
Carcinogenicity:	No evidence of carcinogenicity	No data required. See 2,4-D acid.

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	decreased pup survival and body weight at parentally toxic doses (rat)	See 2,4-D acid.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	overall repro/par NOAEL= 5 mg/kg bw/day	See 2,4-D acid.
Target / critical effect - Developmental toxicity:	fetotoxicity at maternally toxic doses (rat)	fetotoxicity at maternally toxic doses (rat)
Lowest relevant developmental NOAEL:	25 mg/kg bw/d (rat)	16 mg/kg bw/d (rat)

**Neurotoxicity/  
Delayed neurotoxicity**

clear indications of neurotoxicity at high dose levels (reversible)	See 2,4-D acid.
---	-----------------

**Other toxicological studies**

<b>Acid</b>	<b>Ethylhexyl ester</b>
2,4-DCP: some positive genotoxicity results <i>in vivo</i> . Equivocal results on carcinogenicity in male mice	2,4-DCP: some positive genotoxicity results <i>in vivo</i> . Equivocal results on carcinogenicity in male mice

**Medical data**

from the available epidemiological studies no clear association between cancer development and exposure to phenoxyherbicides (including 2,4-D and 2,4-D 2-EHE) could be established	from the available epidemiological studies no clear association between cancer development and exposure to phenoxyherbicides (including 2,4-D and 2,4-D 2-EHE) could be established
---	---

**Summary (Acid and ester)**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.05mg/kg bw/d	long term (mouse and rat)	100
AOEL systemic:	0.15 mg/kg bw/d	subacute and subchronic (dog and mice) short term: (mouse and rat)	100
AOEL inhalation:	Not required.		
AOEL dermal:	Not required.		
ARfD (acute reference dose):	Not required. No risk to consumers via acute residue exposure.		
Dermal absorption	<b>Acid</b>	<b>Ethylhexyl ester</b>	
	~2% based on the submitted data in man*	10 % default value in the absence of adequate experimental data.	

\* indicative value, must be evaluated for each authorisation



## 018 アイオキシニル (Ioxynil)

EU

(P-EU-018-SANCO/4349/2000-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance ioxynil, SANCO/4349/2000-final (2004)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。評価されたオクタン酸エステル以外のアイオキシニルエステルについては、Appendix II 以外のエンドポイントを使用する必要があるかもしれない。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	At least 90% based on urine excretion and tissue residues
Distribution:	Widely distributed, highest residue in plasma
Potential for accumulation:	No potential for accumulation for Ioxynil. Dose dependant accumulation of iodine in thyroid
Rate and extent of excretion:	Almost completely in 7 days, mainly via urine
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolite
Metabolism in animals:	Moderately metabolised up to 26% of parent compound in urine, deiodination, conjugation

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	Ioxynil : 114 mg/kg Ioxynil octanoate: 165 mg/kg
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	Ioxynil : 1050 mg/kg Ioxynil octanoate: > 2000 mg/kg
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	Ioxynil : 0.38 mg/l Ioxynil octanoate: > 4.36 mg/l
Skin irritation:	Ioxynil : not irritant Ioxynil octanoate: not irritant
Eye irritation:	Ioxynil : irritant Ioxynil octanoate: irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Ioxynil : not sensitizer Ioxynil octanoate: sensitizer

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver (hypertrophy and enzyme induction). Thyroid (hyperactivity)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	1 mg/kg/d (90 d, rat and dog)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No data required
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data required

#### Genotoxicity

No overall genotoxic potential. Some positive results in vitro, negative in vivo for the ioxynil phenol
---

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Reduced body weight gain. Liver (hypertrophy and enzyme induction). Thyroid (hyperactivity)
Lowest relevant NOAEL:	10 ppm (0.5 mg/kg/d), 2 year study in rat
Carcinogenicity:	Liver tumours in rat and male mice. Thyroid tumours (rat). uterus tumours (mice)

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Reduced litter size and pups weight at parentally toxic dose levels
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	30 ppm (2.5 mg/kg/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Increased of malformations in rat and rabbit at maternal toxic dose levels, variations and retardation below maternal toxic dose levels
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Oral: 4 mg/kg/d (rat) Dermal: 40 mg/kg/d (rat)

## Delayed neurotoxicity

No data required

## Other toxicological studies

Mechanistic studies suggest that the mechanism of Ioxynil-induced thyroid carcinogenesis in the rat is the result of a species specific perturbation of thyroid hormone homeostasis.

## Medical data

Acute exposure of workers cause clinical symptoms as excessive sweating, dizziness and headaches

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.005 mg/kg/d	2 year study in rat	100
AOEL systemic:	0.01 mg/kg/d	90 day study (rat and dog)	100
AOEL inhalation:	-	-	-
AOEL dermal:	-	-	-
ARfD (acute reference dose):	0.04 mg/kg	Teratogenicity studies (rat)	100

## Dermal absorption

4% diluted and undiluted (*in vivo* rat and *in vitro* rat and human)

## 026 アシベンゾラル-S-メチル (Acibenzolar-S-methyl)

EU

(P-EU-026-6506/VI/99-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance acibenzolar-S-methyl, 6506/VI/99-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Oral > 90%. Tmax = 0.25 h (low dose level) – 8 h (high dose level)
Distribution:	Widely distributed at 100mg/kg dose level. Highest residues in liver and kidney.
Potential for accumulation:	None.
Rate and extent of excretion:	Total almost eliminated within 24 hours via urine ( $\approx$ 90%) in form of the acid metabolite CGA 210007.
Toxicologically significant compounds:	Acid metabolite CGA 210007. Plant metabolites 324041 and 323060 – not of toxicological significance.
Metabolism in animals:	>90% metabolised to acid, mainly in liver. Metabolism independent from sex, dose, pre-treatment and species (rat, goat, hen).
Mechanistic studies	Hydrolysis rates of the thioester CGA 245704 to its corresponding acid CGA 210007 : human liver (409) >> rat liver (11) > rat plasma (0.5) > human plasma (0.04)

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 2000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5 mg/l
Skin irritation:	Non irritating (rabbit)
Eye irritation:	Non irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Sensitizing (M & K)

### **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Haemolytic anaemia in all species tested.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	10 mg/kg bw/d (dog 90 day in capsules)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg bw /d (28 day dermal in rat)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	Not required.

### **Genotoxicity**

Weak evidence of clastogenicity <i>in vitro</i> , no significance for carcinogenicity.
--

### **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Anaemia (mouse, rat and dog). Target organs: spleen, kidney (rat), liver, spleen, bone marrow (mouse, dog)
Lowest relevant NOAEL:	8 mg/kg bw/d (2 year rat study)
Carcinogenicity:	Not oncogenic in rats and mice.

### **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	No specific effects on reproduction, reduced body weight gain in offspring at parental toxic doses.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	25 mg/kg bw/day (200 ppm 2-generation feeding study).
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Malformations at maternally toxic doses in 3 out of 4 rat studies.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	50 mg/kg bw /day ( dams and foetuses) rat oral teratogenicity study.

### **Delayed neurotoxicity**

No evidence of neurotoxicity.
-------------------------------

## Other toxicological studies

### Acute toxicity

Rat oral LD<sub>50</sub>  
Rat dermal LD<sub>50</sub>  
Skin irritation

### Studies on plant metabolite CGA 210007

>2000 mg/kg  
>2000 mg/kg  
Non irritant (rabbit).

### Short term toxicity (28 day rat)

Anaemia. Increased liver weight and decreased thymus weight. NOEL = 100 mg/kg bw/day

### Genotoxicity

Reverse gene mutation (*E coli* – *S typhimurium*)

95.1% purity : +S9 : positive (TA 98)  
-S9 : positive (TA 98)

Gene mutation mammalian cells (V79/HPGRT)

99.4% purity : S9 : Negative (± S9)

Chromosomal aberrations mammalian cells (CHO-CC161)

Negative

UDS rat hepatocytes

Negative

Micronucleus mouse

Negative

### Study on possible immunotoxicity

Anaemia not related to the formation of antibodies against CGA 245704 (serum from rat).

*In vitro* study on the mechanism leading to hemolytic anaemia

CGA 245704 and methane thiol induce erythrocytes glutathione depletion, altered haemoglobin and increased lipid peroxidation.

Anaemia not related to antibodies.

## Medical data

Occasional irritation (skin, eyes and respiratory tract) seen in exposed workers.

## Summary

ADI:  
  
AOEL systemic:  
  
AOEL inhalation:  
  
AOEL dermal:  
  
ARfD (acute reference dose):

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.1 mg/kg bw/day	90 day and 12 month dog studies	100
AOEL systemic:	0.1mg/kgbw/d	90 day dog study	100
AOEL inhalation:	not allocated		
AOEL dermal:	not allocated		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated (not necessary).		

## Dermal absorption

Spray application: 81%  
Mix/load: 16%



## 031 アセタミプリド (Acetamiprid)

EU

(P-EU-031-SANCO/1392/2001-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance acetamiprid, SANCO/1392/2001-final (2004)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid and almost complete (> 96% at 24 hrs after single oral administration), $C_{max}$ at approximately 0.5-7 hrs after single low and high oral and i.v. administration
Distribution:	Highest concentration adrenal, thyroid, liver and kidney
Potential for accumulation:	Low potential for body accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapid and higher than 90% at 96 hrs, mainly via urine, after single and repeated oral administration, regardless of the dose level
Toxicologically significant compounds:	Parent compound, IC-0, IM-2-1, IM-1-4 (no compound was considered relevant) Metabolite IM-1-5, stable in calcareous soils, is considered relevant
Metabolism in animals:	Approximately > 90% metabolised. Mainly to the nicotinic acid derivative IC-0 and demethylated compound IM-2-1 (approx. 50%) and IM-2-1, IS-1-1 and IS-2-1 (approx. 70%) in case of ring labeled and CN labeled, respectively (rats) Metabolite IM-1-5 (4.5%) is detected in rat metabolism only by HPLC analysis

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	in water: 417 mg/kg b.w. (male) R22 314 mg/kg b.w. (female)
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg b.w.
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 1.15 mg/l air
Skin irritation:	Not irritant
Eye irritation:	Not irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitisier (M&K)

## **Short term toxicity**

Target / critical effect:

Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:

Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:

Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:

Liver
12.4 mg/kg b.w./day (200 ppm), 90 day rat study
1000 mg/kg b.w./day, 21 day rabbit study
No data required

## **Genotoxicity**

Evidence of clastogenic potential <i>In vitro</i> . This event was found to be not relevant for the <i>In vivo</i> situation with a negative mouse micronucleus assay and metaphase analysis in rat bone marrow
---

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:

Liver and kidney
7 mg/kg b.w./day (160 ppm), 2 year rat study
No carcinogenic potential, treatment related mammary glands hyperplasia at 1000ppm

Lowest relevant NOAEL:

Carcinogenicity:

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:

Reduced postnatal survival and decreased pup weight at parental toxic doses
6.5 mg/kg b.w./day (100 ppm) in rats

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:

6.5 mg/kg b.w./day (100 ppm) in rats
No teratogenicity or fetotoxicity was observed at the tested doses

Target / critical effect - Developmental toxicity:

No teratogenicity or fetotoxicity was observed at the tested doses
15 mg/kg b.w./day in rabbits

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:

## **Delayed neurotoxicity**

NOEL acute = 10 mg/kg b.w. based on reduced locomotor activity in the rat at high and medium dose
NOEL subchronic = 200 ppm (14.8 and 16.3 mg/kg b.w./day for males and females respectively) based on reduced body weight and food consumptions

## **Other toxicological studies**

The metabolites IM-0, IM-1-3, IM-2-3 and IM-1-4 are considered harmful after single oral administration.
The metabolite IM-1-5 is considered toxic after single oral administration
No evidence of genotoxicity in the Ames bacterial reverse mutation assay for IM-0, IM-1-2, IM-1-3, IM-2-1, IM-2-3, IS-1-1, IS-2-1, IC-0, IM-1-4, IM-1-5, IB-1-1 metabolites

**Medical data**

Medical surveillance on manufacturing personnel did not reveal any adverse effects related to acetamiprid exposure.

**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.07 mg/kg b.w./day	2 year rat study and 2-generation rat reproductive study	100
AOEL systemic:	0.124 mg/kg b.w./day	13-week rat study	100
	0.07 mg/kg b.w./day	2 year rat study and 2-generation rat reproductive study	100
AOEL inhalation:	Not relevant		
AOEL dermal:	Not relevant		
ARfD (acute reference dose):	0.1 mg/kg b.w./day	Acute neurotoxicity rat study	100
	NESTI for toddlers 4.6% of the ARfD (from peppers).		

**Dermal absorption**

33.7% and 15.9% supported by *in vivo* dermal penetration data in rat for the diluted and the concentrated formulation EXP-80667A, respectively



034 アゾキシストロビン (Aroxystrobin)

EU

(P-EU-034-7581/VI/97-final)

European Commission, Directorate General for Agriculture, DG VI-B.II-1

Review report for the active substance azoxystrobin, 7581/VI/97-final (1998)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Dose dependent reaching nearly 100 % at low doses
Distribution:	Highest values measured in the kidneys followed by liver
Potential for accumulation:	No evidence of accumulation in the animal body
Rate and extent of excretion:	Rapidly eliminated with the bile being the main route
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism:	Well metabolised (at least 18 metabolites)

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 0.7 mg/l air (particle size < 2 µm) > 4.7 mg/l air (particle size < 15 µm)
Skin irritation:	Not irritant
Eye irritation	Not irritant
Sensitization:	Not a sensitizer

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver, common bile duct
Lowest relevant NOAEL:	10 mg/kg bw/d (90 d/1 y gavage dog)

**Genotoxicity:**

Weak clastogenic effects seen *in vitro*;  
no genotoxicity *in vivo*

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:

Liver, common bile duct

Lowest relevant NOAEL:

300 ppm (~ 20 mg/kg bw/d - 2 y feeding rat)

Carcinogenicity

No evidence of an oncogenic potential

**Reproductive toxicity**

Reproduction

Minor effects (body weight) at parental toxic dosages

Developmental toxicity

Minor effects (skeletal development) at maternal  
toxic dosages

Lowest relevant NOAEL

25 mg/kg bw/d (teratogenicity rat)

**Delayed neurotoxicity:**

No relevant effects

**Other toxicological studies:**

None of toxicological relevance

**Medical data:**Currently limited as azoxystrobin is a new active  
ingredient**Summary**

ADI

0.1 mg/kg bw, AF=100, (90 d &amp; 1 y gavage dog)

Systemic AOEL

0.1 mg/kg bw/d, AF=100, (90 d &amp; 1 y gavage dog)(\*)

**Dermal absorption**

Less than 5 %

(\*)represents the best possible estimation according to the current available methodology,  
which is however not yet completely harmonised

**067 イプロジオン (Iprodione)**

**EU**

**(P-EU-067-5036/VI/98-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,**

**Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance iprodione, 5036/VI/98-final (2002)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	Rapidly absorbed, at least 60 %: conservative estimate based on urine : 53 % (male) - 67 % (female)
Distribution:	Widely distributed.
Potential for accumulation:	None.
Rate and extent of excretion:	Rapid: 98 % in urine and faeces over 96 h after single oral dose: predominantly in urine
Toxicologically significant compounds:	Parent compound, RP36115 (10 %), RP36112. Plant residues similar to animal metabolites.
Metabolism in animals:	Extensive (approximately 95 % of absorbed dose ≈ 20 metabolites)

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 2000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2500 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5.16 mg/l air
Skin irritation:	Non irritant.
Eye irritation:	Non irritant.
Skin sensitization (test method used and result):	Non-sensitiser (Buehler).

## **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Liver, adrenal, testes, ovary, prostate, kidney, haematology, seminal vesicles (weight changes, hyperplasia, atrophy)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	31 mg/kg bw/d (90-d rat study)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	Rabbit / 21-d : 100 mg/kg bw/d
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	None. No study required.
Genotoxicity	No genotoxic potential.

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Rat/mouse: liver, adrenals, kidney, testes, ovary, accessory genital organs, extramedullary hematopoiesis, spleen hemosiderosis
Lowest relevant NOAEL:	6.1 mg/kg bw/d (2 y rat study)
Carcinogenicity:	Rat : Intestinal Leydig cell tumours Mouse : benign & malignant liver cell tumours in 2 sexes; luteomas of ovary

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	Pup viability and weight at parentally toxic dose levels.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	17 mg/kg bw/d
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Rat: body weight; delayed development, ano-genital distance at maternal toxic dose levels Rabbit: abortions, post implantation loss at maternal toxic dose levels.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	20 mg/kg bw/day (rat and rabbit)

## **Delayed neurotoxicity**

None expected. No study required.

## Other toxicological studies

Inhibition of testosterone secretion *in vivo* and *in vitro*.  
Weak competitive androgen receptor binding.  
No effect of ipronidione on plasma and testicular levels of testosterone *in vivo*.  
Inhibition of cholesterol transport into mitochondria.  
Inhibition of enzyme activities.  
Induction of cytp450 and hepatocyte proliferation

## Medical data

No reported adverse effects in workers, or poisoning incidents.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.06 mg/kg bw/day	2 year rat oral study	100
AOEL systemic:	0.3 mg/kg bw/day	90 d oral rat study	100
AOEL inhalation:	Not allocated (not necessary)		
AOEL dermal:	Not allocated		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated (not necessary)		

## Dermal absorption

1 % (based on rat *in vivo*, and rat and human *in vitro*)



## 075 イマザモックス (Imazamox)

EU

(P-EU-075-SANCO/4325/2000-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance imazamox, SANCO/4325/2000-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid (approx. 80%)
Distribution:	Widely distributed. Very low levels in tissues
Potential for accumulation:	No evidence of accumulation.
Rate and extent of excretion:	Rapid (approx. 80-90% in urine and 10-20% in feces within 24 h)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound.
Metabolism in animals:	Limited (90% unchanged parent in excreta and tissues) via O-demethylation.

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5,000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 4,000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	(4h; whole body) > 6.3 mg/L (analytical)
Skin irritation:	Not irritant
Eye irritation:	Not irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Non-sensitizer (M & K and Buehler)

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	None
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	> 1156 mg/kg bw/d (12-month dog study): 40,000 ppm
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	> 1,000 mg/kg bw (28-day rat study)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data: not required

#### Genotoxicity

No genotoxic potential

#### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	None
Lowest relevant NOAEL:	1,068 mg/kg bw/d (2-year rat study)

Carcinogenicity:	Not carcinogenic
------------------	------------------

### Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	None
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	1,639 mg/kg bw/d (20,000 ppm)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Litter size reduction, increased resorptions at maternally toxic doses
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	900 mg/kg bw/d (rabbit)

### Delayed neurotoxicity

No evidence of neurotoxicity
------------------------------

### Other toxicological studies

no
----

### Medical data

No known effects. New molecule.
---------------------------------

### Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	9.0 mg/kg bw/d	Rabbit developmental NOAEL, supported by the 2-year rat study.	100
AOEL systemic:	14 mg/kg bw/d	90-day dog study	100
AOEL inhalation:	not allocated - not necessary		
AOEL dermal:	not allocated		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated. Not necessary.		

### Dermal absorption

Not required. 100% default value used in exposure calculations
--

## 092 エトキシスルフロン (Ethoxysulfuron)

EU

(P-EU-092-7461/VI/98-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance ethoxysulfuron, 7461/VI/98-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	90% absorption from the intestine at low or high oral doses
Distribution:	At sacrifice times corresponding to Cmax of plasma radioactivity and approximately half Cmax tissues with the highest radioactivity concentrations were the gastrointestinal tracts. Other tissues containing significant concentrations of radioactivity - more in females than in males - were liver, pituitary and thyroid
Potential for accumulation:	No potential. excretion is >92% within 7 days after dosing
Rate and extent of excretion:	Males: 92.1-99.7% (7 days) Females: 94.6-98.7% (7 days)
Toxicologically significant compounds:	None except the parent compound
Metabolism in animals:	Urinary metabolites: AE F126663, AE F131231 and conjugates of AE F131231. AE F126663 and AE F131231 in faeces. Unchanged AE F095404 in plasma and liver. Other minor metabolites in excreta, plasma and liver: AE F136875, AE F136087, AE F136086, AE F092944 and AE F111379

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	Males: 3420 mg/kg bw Females: 2910 mg/kg bw Combined: 3270 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 4000 mg/kg bw.
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 3.55 mg/l air (the highest technically feasible concentration)
Skin irritation:	Not irritating
Eye irritation:	Not irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitising (M&K)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Changes in haematology and clinical chemistry parameters in rats. Slight increase in liver weights and centrilobular hypertrophy in mice. Clinical biochemical changes and increased liver weight in dogs.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	5.6 mg/kg bw/day (dog 90 days feeding)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg bw/day (rats 28 days)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	local: 0.22 mg/l air systemic: > 1.11 mg/l air

<b>Genotoxicity</b>	Not genotoxic <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>
---------------------	--

### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Rats: Increased incidence of uterine adenocarcinoma seen at 8000 ppm in the presence of marked general toxicity. Mild haematology and physiological-function changes in clinical chemistry parameters at 800 ppm (NAOEL). Mice: No indication of oncogenic potential.
Lowest relevant NOAEL:	3.9 mg/kg bw/day
Carcinogenicity:	Not carcinogenic

### Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	F1 and F2 offspring showed reduced body weight gain during lactation.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	NOAEL: 59 mg/kg bw/day
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Rats: Retardation of foetal development, manifested by lower body weights and weaker ossification of skeletons. No teratogenic effects Rabbits: increase intra-uterine death; retardation of foetal development (reduced body weight and crown/rump length), markedly reduced viability. No teratogenic effects.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	NOAEL rats: 200 mg/kg bw/day NOAEL rabbits: 63 mg/kg bw/day

### Delayed neurotoxicity

There was no evidence of delayed neurotoxicity in rats following oral administration of AE F095404 at dose levels up to and including 1000 mg/kg bw.
--

### Other toxicological studies

AE F136086 and AE F092944 (metabolites of AE F095404) were not mutagenic in bacteria LD <sub>50</sub> in rats of AE F092944: 2700 mg/kg bw A battery of pharmacological studies revealed no specific
--

effects of the active substance.

### Medical data

No known health disturbances seen in manufacturing personnel and in users in field trials.

### Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.04 mg/kg b.w. per day	Rat long term study	100
AOEL systemic:	0.06 mg/kg bw per day	Subchronic 90-day dog study	100
AOEL inhalation:	Not allocated.		
AOEL dermal:	Not allocated.		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated. Not necessary.		

### Dermal absorption

Comparison of the rat repeat dose oral and dermal NOAELs indicates a dermal absorption of approximately 10%.



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

EU

(P-EU-137-7473/VI/99-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance carfentrazone-ethyl, 7473/VI/99-final (2003)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapidly, 72-81 % based on urinary excretion over 7 d
Distribution:	Widely distributed
Potential for accumulation:	No potential for accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapidly and almost complete in 7 days, mainly via urine
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Extensively metabolised; hydrolysis of the ester moiety and hydroxylation

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 4000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5.09 mg/l
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Non-sensitising (M & K)

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Haematotoxicity (heme synthesis), liver, kidney
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	90-d rat: 1000 ppm (58 mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	21-d rat: > 1000 mg/kg bw/d
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data, no study required

#### Genotoxicity

Overall no genotoxic potential (*in vitro* CHO chromosomal aberration test without S9 positive)

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target critical effect:	Haematoxicity (heme synthesis), liver
Lowest relevant NOAEL:	2 y rat: 50 ppm (3 mg/kg bw/d)
Carcinogenicity:	No carcinogenic potential

## Reproductive toxicity

Target critical effect - Reproduction:	No reproductive toxicity
Lowest relevant reproductive NOAEL NOEL:	1500 ppm (120 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	(Reversible) skeletal variations at maternal toxic doses
Lowest relevant developmental NOAEL NOEL:	Rabbit: 40 mg/kg bw/d maternal NOAEL = 1 mg/kg day in rabbit (FO, 31.411 and 100) foetal NOAEL = 300 mg/kg day in rabbit

## Delayed neurotoxicity

Not relevant
--------------

## Other toxicological studies

Carfentrazone-ethyl-benzoic acid (soil metabolite) and 3-desmethyl-carfentrazone-ethyl chloropropionic acid (plant metabolite) showed low oral acute toxicity and a negative Ames test
--

## Medical data

Limited data, new compound
----------------------------

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.03 mg/kg bw	rat, 2 y study	100
AOEL systemic:	0.6 mg/kg bw/d	rat, 90-d study	100
ARfD (acute reference dose):	Not allocated – no relevant acute effects.		

## Dermal absorption

No data. 10 % default value considered adequate
---

**156 グリホサート (Glyphosate)****EU****(P-EU-156-6511/VI/99-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance glyphosate, 6511/VI/99-final (2002)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
Rate and extent of absorption:	Rapidly but only to a limited extent (approx. 30%).	Rapidly; only moderate absorption of phosphonomethylglycine (i.e. glyphosate, PMG) anion (40 - 60 %); trimethylsulphonium (TMS) cation nearly completely absorbed (> 90%)
Distribution:	Generally low residues occurring in all tissues.	Generally low residues in all tissues.
Potential for accumulation:	No evidence of accumulation (< 1% after 7 days).	No evidence of accumulation (for PMG anion < 3% after 5 days, for TMS cation much less).
Rate and extent of excretion:	Rapid and nearly complete (approx. 30% via urine).	Rapid and nearly complete; PMG: 36 - 63% via urine and 35 - 58% via faeces, TMS: 91 - 99% via urine and 1 - 7% via faeces.
Toxicologically significant compounds:	Parent compound; main plant metabolite, aminomethylphosphonic acid(AMPA), also detected in rats (< 0.5%).	Parent compound; aminomethylphosphonic acid (AMPA, up to 8.5% in female rats receiving multiple doses), i.e. the main plant metabolite also occurring in water and soil.
Metabolism in animals:	Very limited (< 0.5%) if occurring at all.	Limited, confined to the PMG anion (<10%)

## Acute toxicity

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 2000 mg/kg bw	464 mg/kg bw (a.i.); R 22 748 mg/kg bw (technical)
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw	> 1240 mg/kg bw (a.i.; intact skin) > 2000 mg/kg bw (technical; intact skin)
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5 mg/l air (4-hour exposure)	> 5.1 mg/l air (a.i.; 4-hour exposure) > 9.0 mg/l air (technical; 4-hour exposure)
Skin irritation:	Not irritating	Not irritating.
Eye irritation:	Acid: moderately to severely irritating.	Not irritating.
	Salts: slightly or not irritating, no classification	
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitizing (M&K test, Buehler test).	Not sensitizing (Buehler as well as Magnusson & Kligman test).

## Short term toxicity

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
Target / critical effect:	Liver, gastrointestinal mucosa, salivary glands	Clinical signs and mortality in dogs; body weight gain↓ in rats.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	90 days, rat: 2000 ppm (equal to 150 mg/kg bw/d)	90 days, dog: 25 mg/kg bw/d
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	21 days, rat: >1000 mg/kg bw/d	21 days, rabbit (systemic): 573 mg/kg bw/d (a.i.); 1000 mg/kg bw/d (technical)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	2 weeks, rat: >3.8 mg/l	Not required.

## Genotoxicity

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
	Not genotoxic.	Not genotoxic.

## Long term toxicity and carcinogenicity

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
Target / critical effect:	Liver (organ weight↑, clinical chemistry, histology); salivary glands (organ weight↑, histology); stomach mucosa and bladder epithelium (histology); eye (cataracts)	Body weight (gain) and food consumption↓; chronic mucosal inflammation in nasopharynx and larynx in rats
Lowest relevant NOAEL:	2 years, rat: 31 mg/kg bw/d	2 years, rat: 500 ppm (about 21 mg/kg bw/d)
Carcinogenicity:	No evidence of carcinogenicity.	No evidence of carcinogenicity.

## Reproductive toxicity

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
Target / critical effect - Reproduction:	Reduced pup weight at parentally toxic doses.	Litter size and pup body weight gain↓ at parentally toxic doses.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	10000 ppm (equal to 700 mg/kg bw/d)	150 ppm (approx. 7.5 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Lower number of viable fetuses and reduced fetal weight; retarded ossification, higher incidence of skeletal and/or visceral anomalies; effects confined to maternally toxic doses.	Post-implantation losses↑, fetal weight↓, slightly higher incidence of rib variations; effects confined to maternally toxic doses
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Rat: 300 mg/kg bw/d	Rabbit: 40 mg/kg bw/d

## Delayed neurotoxicity

	Glyphosate	Glyphosate Trimesium
	No relevant effects.	No relevant effects.

## Other toxicological studies

Glyphosate	Glyphosate Triunesium
Toxicological studies on AMPA revealing the metabolite to be less toxic than the parent compound, no evidence of mutagenicity and teratogenicity; toxicity studies in farm animals: no risk to be expected; mechanistic study on salivary gland findings	Studies on the metabolite AMPA: low acute oral toxicity in the rat ( $LD_{50}>5000$ mg/kg bw); Ames test: negative.

## Medical data

Glyphosate	Glyphosate Triunesium
Comprehensive database, mainly related to accidental or intentional oral intake of glyphosate products.	No evidence of adverse health effects upon manufacturing; few reports of poisonings following oral ingestion confined to cases of clear misuse.

## Summary of Toxicology

Glyphosate			Glyphosate triunesium		
	Value	Study		Value	Study
ADI:	0.3 mg/kg bw	Long-term studies in rats	100	0.2 mg/kg bw	Long-term study in rats
AOEL systemic:	0.2 mg/kg bw/day (systemic)	Rabbit teratogenicity study, NOEL for maternal toxicity (30% oral absorption)	100	0.1 mg/kg bw/d	90-day study in dogs (40% oral absorption)
ARfD (acute reference dose):	Not allocated (not necessary).			0.25 mg/kg bw	28-day and 90-day studies in dogs
Dermal absorption	Less than 3%			≤ 1 %	

**158 クレスキシムメチル (Kresoxim-methyl)****EU****(P-EU-158-7583/VI/97-final)****European Commission, Directorate General for Agriculture, DG VI-B.II-1****Review report for the active substance kresoxim-methyl, 7583/VI/97-final (1998)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	Oral, ± 63 % within 2 d, rat
Distribution:	Widely. Majority remains in gastro-intestinal tract after 24 h
Potential for accumulation:	Negligible
Rate and extent of excretion:	Rapid, ± 90% within 2 d
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Saturation at high doses (esterolytic detoxication)

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	LC <sub>50</sub> > 5.6 mg/l
Skin irritation:	Not irritant
Eye irritation:	Not irritant
Sensitisation:	Not classified as a sensitizer

### **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Decreased body weight; increased liver weight; increased GGT
Lowest relevant NOAEL:	146 mg/kg bw/d, 90 d rat oral (male)

### **Genotoxicity**

No genotoxic potential
------------------------

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Decreased body weight; increased liver weight
Lowest relevant NOAEL:	36 mg/kg bw/d; 2 y study, rat, oral
Carcinogenicity:	Liver tumours at MTD (8000 ppm)

## **Reproductive toxicity**

Reproduction:	Negative, NOAEL = 100 mg/kg bw/d
Developmental toxicity:	Negative, NOAEL = 1000 mg/kg bw/d

## **Delayed neurotoxicity**

No relevant effects

## **Other toxicological studies**

- Mechanistic studies: KM is not initiator but indirect evidence of promoting activity
- Influence of esterase inhibition: no effect on KM potential profile
- Explanation of lowered serum enzyme activities (AP and AST) results from altered food resorption

## **Medical data**

Control of liver function indicators 6-12 months after starting manufacture process: negative results

## **Summary**

ADI:	0.4 mg/kg bw, AF=100 (2 y rat)
AOEL(systemic)	0.9 mg/kg bw/d, AF=100, 63 % absorption (90 d rat)

## **Dermal absorption**

Default 10 %

**188 クロルプロファム (Chlorpropham)**

**EU**

**(P-EU-188-SANCO/3041/99-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance chlorpropham, SANCO/3041/99-final (2003)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II  
に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Approximately 90% within 24 h after oral exposure
Distribution:	Widely distributed, including brain
Potential for accumulation:	No evidence for accumulation
Rate and extent of excretion:	85-97% within 24 h, in urine, faeces and expired air
Toxicologically significant compounds:	Mammals: chlorpropham & chloroanilines
Metabolism in animals:	Extensive metabolism in the rat Three major metabolic pathways were proposed: 4-hydroxylation and conjugation; oxidation of the isopropyl chain; decarbanilation with formation of 3-chloro-aniline.

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	4200 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>0.5 mg/l (4h, nose-only, aerosol)
Skin irritation:	Not irritant
Eye irritation:	Not irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Non sensitizing (several methods combined)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Red blood cell parameters in rats and dogs, thyroid in dogs
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	5 mg/kg bw/d (60 week dog)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	30 mg/kg bw/d NOAEL for irritant and systemic effects (28-day rat)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No study available

### Genotoxicity

Weight of evidence suggests no genotoxic concern

### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Red blood cells, liver, spleen, bone-marrow
---------------------------	---

Lowest relevant NOAEL:	LOAEL 33 mg/kg bw/d (78 week CD1 mouse) LOAEL 24 mg/kg bw/d (two year Wistar rat)
Carcinogenicity:	Leydig cell tumours at high dose level in rats (1000 mg/kg bw/d)

#### Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Decreased pup weight at maternally toxic doses in rats
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	200 mg/kg bw/d (3000 ppm)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Post-implantation loss, decreased fetal weight, minor skeletal variations and retardations at maternally toxic doses.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	125 mg/kg bw/d (rabbit)

Delayed neurotoxicity	No significant effects (FOB and brain cholinesterase activity investigated in the rat)
-----------------------	--

Other toxicological studies	None submitted
-----------------------------	----------------

Medical data	No adverse health effects reported in manufacturing plant personnel
--------------	---

#### Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.05 mg/kg bw	60-week dog	100
AOEL systemic:	0.05 mg/kg bw/d	28-day range finding and 60-week dog	100
AOEL inhalation:	Not relevant because the risk assessment is based on the total systemic exposure		
AOEL dermal:	Not relevant because the risk assessment is based on the total systemic exposure		
ARfD (acute reference dose):	0.50 mg/kg bw	90-day dog, MetHb formation and acute toxicity study dog, clinical signs	100

Dermal absorption	34% (dilution) and 19% (concentrate) based on <i>in vivo</i> rat and <i>in vitro</i> rat/human data
-------------------	---



## 203 シアゾファミド (Cyazofamid)

EU

(P-EU-203-SANCO/10379/2002-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,

Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance cyazofamid, SANCO/10379/2002-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	<sup>14</sup> C-Bz, <sup>14</sup> C-Im: Absorption >70% AD and quick at low dose; quick but limited at high dose Low dose (0.5mg/kg): Tmax=0.5hrs High dose (1000mg/kg): Tmax=0.25hrs High-dose-AUC is only 140-300 times higher than Low-dose-AUC.
Distribution:	<sup>14</sup> C-Bz, <sup>14</sup> C-Im: quick Radioactivity in almost all of the tissues was below LOD after 168hrs. Highest concentrations were determined in kidneys, Liver and Blood at Tmax.
Potential for accumulation:	None
Rate and extent of excretion:	High and quick. 90%AD was excreted to feces and urine within 24hrs.
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites
Metabolism in animals:	Main metabolite was CCBA in urine. Others were CH <sub>3</sub> SO-CCIM and CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -CCIM

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	>5000 mg/kg (m/f)
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg (m/f)
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>5.5 mg/L (4h) (m/f)
Skin irritation:	non irritant (transient changes)
Eye irritation	non irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Maximization test: Not a sensitizer.

## **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Rat: Liver/ weight increase, Kidney/ weight increase and increased number of basophilic tubules in male kidneys Dog: No effect even at 1000mg/kg/day
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	29.51 mg/kg/day (rat-male)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	500 mg/kg/day
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	see acute

## **Genotoxicity**

Ames (s. typh + E. Coli): negative
Mouse lymphoma: negative
Chromosomal aberration (Human lymphocytes): non clastogenic effects
Rec assay: negative
Micronucleus (mouse bone marrow): negative

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Rat: [20000ppm f only]Kidney and liver wt. Increase and low BW; Kidney [m,f] and liver [m] wt increases at 5000ppm Dog: No effect even at 1000mg/kg/day
Lowest relevant NOAEL:	Rat: 500 ppm (17.07 + 20.24 mg/kg bw/d m + f) Mouse: 7000 ppm (985 + 1203 mg/kg bw/d, m + f)
Carcinogenicity:	Non oncogenic

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	BW of litter at high dose (20000ppm) lower NOEL M = 20000 ppm (936 mg/kg), F = 2000 ppm (134 mg/kg)
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	1338 mg/kg/day
Target / critical effect - Developmental toxicity:	no treatment related effects
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg/day

## **Delayed neurotoxicity**

Not applicable
----------------

## **Other toxicological studies**

Acute oral toxicology of metabolites: CCIM: Oral LD50(rat)=324/443mg/kg (n/f) CCIM-AM: Oral LD50(rat)>=3000mg/kg(m/f) CTCA: Oral LD50(rat)=2947/1863mg/kg(m/f) DMSA: Oral LD50(rat)=3238/2948mg/kg(m/f)
Genotoxicity testing of metabolites: CCIM, CCIM-AM, CTCA, DMSA: Ames test=negative

## Medical data

There have been no reported incidences of poisoning in humans.

## Summary

ADI:  
AOEL systemic:  
AOEL inhalation:  
AOEL dermal:  
ARfD (acute reference dose):

Value	Study	Safety factor
0.17 mg/kg/day	rat 2-year	100
0.3 mg/kg/day	rat 13wk	100
not allocated		
not allocated		
Not allocated. Not required.		

## Dermal absorption

No study was conducted. Default value 100%



## 228 ジクワット (Diquat)

EU

(P-EU-228-1688/VI/97-final)

European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition

Review report for the active substance diquat, 1688/VI/97-final (2001)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Oral, < 10% in 96 h, rat
Distribution:	Highest levels in kidneys, gastro-intestinal tract, lung and liver, certain affinities to eye lens
Potential for accumulation:	Half live in blood 4 h, much longer in eye lens
Rate and extent of excretion:	Absorbed dose extensively excreted in urine and bile within 96 h.
Toxicologically significant compounds:	Diquat ion
Metabolism in animals:	Metabolism was limited, with <20% of the urinary residues (<1% of the administered dose) consisting of metabolites.

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	LD <sub>50</sub> (ion) = 214 - 222 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	LD <sub>50</sub> (ion) > 424 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	LC <sub>50</sub> (ion) = 0.121 - 0.132 mg/l
Skin irritation:	Irritant (dibromide)
Eye irritation:	Irritant (dibromide) - classified on human data
Sensitisation (test method used and result):	Magnusson and Kligman - Positive (dibromide)

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Cataract (rat), kidney lesions (mouse) - (diquat ion)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	0.5 mg/kg bw/d, cataract 1 y dog - (diquat ion)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No repeat dose study by this route.
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No repeat dose study by this route.

**Genotoxicity**No genotoxicity *in vivo***Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:

Cataract (rat), kidney lesions (mouse)

Lowest relevant NOAEL:

0.2 mg/kg bw/d, 2 y rat - (diquat ion)

Carcinogenicity:

Negative

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:

Negative

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:

1.4 mg/kg bw/d - general toxicity - rat (NOAEL)

Target / critical effect - Developmental toxicity:

Negative

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:

1 mg/kg bw/d - NOAEL for maternal toxicity - rabbit

**Delayed neurotoxicity**

Not relevant

**Other toxicological studies**

None

**Medical data**

Published literature and company records report fatalities in cases of oral ingestion of concentrate i.e. not as a consequence of occupational exposure. A few cases of skin irritation and nosebleeds in manufacturing workers.

**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.002 mg/kg bw (diquat ion).	2 y rat	100
AOEL systemic:	0.001 mg/kg bw/d (diquat ion). Corrected for oral absorption.	2 y rat (90 day end point)	100
AOEL inhalation:	not relevant		
AOEL dermal:	not relevant		
ARfD (acute reference dose):	not relevant		

**Dermal absorption**About 1 %, human *in vivo*

**240 ラムダーシハロトリン (lambda-Cyhalothrin)****EU****(P-EU-240-7572/VI/97-final)**

**European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition**

**Review report for the active substance lambda-cyhalothrin, 7572/VI/97-final (2001)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Oral, < 2 d man, 50 %
Distribution:	Wide, with concentration in adipose tissue
Potential for accumulation:	Half-life: 23 d
Rate and extent of excretion:	2 d, 90 %
Toxicologically significant compounds:	Parent
Metabolism in animals:	Mainly by cleavage of ester bond and further transformation to conjugated metabolites

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	LD <sub>50</sub> = 56 (f) - 79 (m) mg/kg bw	R25
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	LD <sub>50</sub> = 632 (m) - 696 (f) mg/kg bw	R21
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	LC <sub>50</sub> = 0.06 mg/l	R26
Skin irritation:	Slight irritation. Non-irritant according to criteria.	
Eye irritation:	Slight irritation. Non-irritant according to criteria.	
Sensitisation (test method used and result):	Not sensitising at a 1% challenge dose. Higher doses not possible due to paraesthesia Guinea pig maximisation test	

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Organs liver, CNS
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	0.5 mg/kg bw/d, oral, 1 y dog
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No study available

Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:

No study available

### Genotoxicity

Negative

### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:

Liver

Lowest relevant NOAEL:

NOEL 1.7 mg/kg bw/d, 2 y rat (cyhalothrin)

Carcinogenicity:

Negative

### Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:

Negative. Parental, slightly reduced bw gain and slightly reduced bw gain of the pups.

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:

NOEL 1.5 mg/kg bw/d (parental)

NOEL 1.5 mg/kg bw/d (foetal)

Target / critical effect - Developmental toxicity:

Negative. No treatment related embryotoxic or teratogenic effects were observed.

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:

NOEL 10 mg/kg bw/d based on maternal toxicity (decreased bw gain and loss of limb coordination).

### Delayed neurotoxicity

Not relevant

### Other toxicological studies

None

### Medical data

Information supplied

### Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.005 mg/kg bw/d	1 y dog	100
AOEL systemic:	0.0025 mg/kg bw/d	1 y dog (50 % oral absorption)	100
AOEL inhalation:			
AOEL dermal:			
ARfD (acute reference dose):	0.0075 mg/kg bw	6-week oral dog study; NOEL 0.75 mg/kg bw	100

**Dermal absorption**

12 % EC formulation, in-use dilution: 4 %, <i>in vivo</i> rat
5 % EC formulation, in-use dilution: <0.3%, <i>in vivo</i> man
5 % EC formulation, in-use dilution: 0.055%, <i>in vitro</i> man
0.3% used for model calculations (concentrate and dilution) (See Doc. 5684/VI/97-app.4)



**249 シフルトリン (Cyfluthrin)**

EU

(P-EU-249-6843/VI/97-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

**Review report for the active substance cyfluthrin, 6843/VI/97-final (2002)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid and almost complete (90% after 2 days)
Distribution:	Highest residues: fat, liver and kidney
Potential for accumulation:	No accumulation
Rate and extent of excretion:	Efficiently eliminated within 2 days via urine (64 %) and faeces (32 %)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound: main metabolites identified in plants were also found in animals.
Metabolism in animals:	Extensively metabolized (>80%), basic metabolic steps are the same in animal species under investigation; main metabolite in rat: conjugate of FCR 3145, its free form and COE 538/78; cleavage of ester bond, oxidation-, hydroxylation- and conjugation reactions.

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	16.2 mg/kg bw (aqueous vehicle)
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>5000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 4.05 mg/l air
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Non sensitizer (Magnusson & Kligman)

## **Short term toxicity**

Target critical effect:	CNS General behavioural disturbances: axonal degeneration
Lowest relevant oral NOAEL NOEL:	12-mo dog: 160 ppm (4 mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL NOEL:	3-wk rabbit: 340 mg/kg bw/d
Lowest relevant inhalation NOAEL NOEL:	13-wk rat: 0.09 µg/l (0.0243 mg/kg bw/d)

## **Genotoxicity**

No genotoxic potential

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target/critical effect:	Retardation in growth, alopecia
Lowest relevant NOAEL NOEL:	24-mo oral rat: 2 mg/kg bw/d (50 ppm)
Carcinogenicity:	No evidence of a carcinogenic potential

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	Reduced viability index and growth retardation of offspring at parental toxic doses, coarse tremors of pups during lactation
Lowest relevant reproductive NOAEL NOEL:	Rat: 50 ppm (3.3 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Misearriage and post-implantation resorptions (rabbit), delayed ossification and decreased foetal weights (rat); effects observed only at maternal toxic doses in both species.
Lowest relevant developmental NOAEL NOEL:	Rat: 10 mg/kg bw/d

## **Neurotoxicity / Delayed neurotoxicity (Annex II A, point 5.7)**

Target / critical effect	Clinical signs indicative of a neurological disorder and a reversible axonal degeneration. No evidence of delayed neurotoxicity in hens.
NOAEL (acute neurotoxicity, rat)	2 mg/kg bw (aqueous vehicle) *
NOAEL (90-d oral neurotoxicity, rat)	30 ppm (2 mg/kg bw/d) *

## **Other toxicological studies**

Metabolites: weak acute oral toxicity, no point mutations

**Medical data**

Skin symptoms (paresthesia) in applicators

**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.003 mg/kg bw	pharmacological study in mice (same endpoint as used by EMEA)	100
AOEL systemic:	0.02 mg/kg bw/d	90-d & acute oral neurotoxicity, rat *	100
AOEL inhalation:	0.000243 mg kg bw/d	13-wk inhalation study in rats	100
ArfD (acute reference dose):	0.02 mg/kg bw	Acute neurotoxicity rat (in the same order as the ADI)	100

**Dermal absorption**

Default value of 10 %

\* = Studies were performed with beta-cyfluthrin



## 257 アルファーアシペルメトリン (alpha-Cypermethrin)

EU

(P-EU-257-SANCO/4335/2000-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance alpha-cypermethrin, SANCO/4335/2000-final (2004)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	46% within 24 h
Distribution:	Widely distributed, highest residue in fat and skin
Potential for accumulation:	High accumulation in fat
Rate and extent of excretion:	76-78% within 24 h (43-46% in urine; 30-35% in faeces)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	± 50 % metabolised via hydrolytic cleavage of ester bound

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	57 mg/kg bw (corn oil) T, R25
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>0.593 mg/l air /4h R37 (highest technical attainable concentration)
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	not sensitising (M&K)

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Irritation secondary to systemic toxicity (dogs)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	1 year- dog study ; 60 ppm (1.5 mg/kg bw/d) ; R48/22
	90-day dog study : 90 ppm (2.3 mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No data- not required
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	6h/day; 5 d/week, 3 week rat : >0.029 mg/l (no systemic effects, only local inflammatory effects)

## Genotoxicity

No genotoxic potential

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:

Decreased body weight gain, clinical signs of neurotoxicity

Lowest relevant NOAEL:

78 week mice study ; 30 ppm (3 mg/kg bw/d)

Carcinogenicity:

No carcinogenic potential

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:

No reproductive toxicity

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:

>20 mg/kg bw/d

Target / critical effect - Developmental toxicity:

Reduced foetal weight at maternal toxic doses

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:

Rat : 9 mg/kg bw/d

## Delayed neurotoxicity

Alphacypermethrin is toxic for CNS and peripheral motor nerves; neurobehavioral changes are reversible within 3 days following single dose.

Acute rat study : NOAEL= 4 mg/kg bw (in corn oil)

4 week oral rat study NOAEL = 10 mg/kg bw/d (DMSO)

## Other toxicological studies

No data – not required

## Medical data

Paresthesiae and peripheral sensory phenomena and irritation of respiratory tract; R37

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.015 mg/kg bw/d	dog, 1 y study	100
AOEL systemic:	0.01 mg/kg bw/d	Dog, 90 d study	100 /0.45
AOEL inhalation:	Not required		
AOEL dermal:	Not required		
ARfD (acute reference dose):	0.04 mg/kg bw/d	Rat, acute neurotoxicity study	100

## Dermal absorption

10% default value

**266 ジメテナミドーP (Dimethenamid-P)**

**EU**

(P-EU-266-SANCO/1402/2001-final)

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,**

**Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international**

**questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance dimethenamid-P, SANCO/1402/2001-final (2003)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	> 90 % oral absorption (based on excretion in bile and urine)
Distribution:	Widely (highest residues in rat erythrocytes due to species specific binding to hemoglobin)
Potential for accumulation:	No evidence for accumulation potential (binding to rat hemoglobin but not to human hemoglobin)
Rate and extent of excretion:	Rapid, 35–47 % in urine, 48–58 % in faeces (low dose); 90 % excreted by 168 h
Toxicologically significant compounds:	Parent compound (no higher acute toxicity of plant metabolites M23 and M 27)
Metabolism in animals:	Extensively metabolised (> 40 metabolites; only 1–2 % excreted as parent), primarily via glutathione conjugation

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	429 mg/kg bw	R 22
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw	
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 2.2 mg/l (4-h, nose-only)	
Skin irritation:	Non-irritant	
Eye irritation:	Non-irritant	
Skin sensitisation (test method used and result):	Skin sensitisier (Buehler-test, Magnusson-Kligman test)	R 43

## Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver (biochemical and histopathological changes), decreased body weight gain
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	90-d, rat: 150 ppm (10 mg/kg bw/d) * 90-d, dog: 100 ppm (4.3 mg/kg bw/d) * 1-yr, dog: 50 ppm (2 mg/kg bw/d) *
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	21-d, rabbit: 1190 mg/kg bw/d (systemic toxicity) *
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data; not required.

## Genotoxicity

Weight of evidence suggests no genotoxic concern.

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Liver (biochemical and histopathological changes), decreased body weight gain
Lowest relevant NOAEL:	105-week, rat: < 100 ppm (<5 mg/kg bw/d) * 94-week, mouse: 30 ppm (3.8 mg/kg bw/d) *
Carcinogenicity:	Liver tumours in rats marginally increased at HDT; no classification required

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Pup body weight gain reduced during lactation at parental toxic dose level
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	500 ppm (36 mg/kg bw/d) *
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Early resorptions increased at maternal toxic dose level
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Rat: 50 mg/kg bw/d

## Delayed neurotoxicity

No data, no concern from other studies

## Other toxicological studies

Toxicity studies of plant metabolites M23 and M 27	LD50 of both metabolites > 5000 mg/kg bw No evidence of mutagenic potential in vitro and in vivo
Binding of dimethenamid to hemoglobin, production of methemoglobin	Binding of dimethenamid to rat hemoglobin ( $\beta$ -chain of globin), but practically no binding to human hemoglobin

\* based on studies performed with racemic dimethenamid

Effects of dimethenamid on liver enzymes	No methemoglobin production in rats Induction of P-450 dependent liver enzymes in rats; 4-d, rat: NOAEL = 25 mg/kg bw/d *
--	---

Medical data	New product; no adverse health effects during research and experimental use of dimethenamid-p and its formulations.
--------------	---

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.02 mg/kg bw/d	1-yr, dog *	100
AOEL systemic:	0.04 mg/kg bw/d	90-d, dog *	100
ARfD (acute reference dose):	0.25 mg/kg bw	4-d mechanistic study, rat *	100

Dermal absorption	10 % ( <i>in vivo</i> , rat: 26 %; <i>in vitro</i> , rat/human dermal penetration ratio: 2.5)
-------------------	---

\* based on studies performed with racemic dimethenamid



## 324 チアクロプリド (Thiacloprid)

EU

(P-EU-324-SANCO/4347/2000-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance thiacloprid, SANCO/4347/2000-final (2004)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid absorption. Around 95% based on oral and i.v. administration at low dose levels.
Distribution:	Widely distributed with the highest levels in liver and kidneys.
Potential for accumulation:	No evidence of accumulation.
Rate and extent of excretion:	Rapid-53-66% excreted in urine largely within 24 hours of dosing, 24-34% in faeces (i.v. administration show that faecal residues are largely due to biliary excretion).
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites.
Metabolism in animals:	Extensive: oxidation, hydroxylation, opening of the thiazolidine ring and conjugation.

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	Males: 621-836 mg/kg bw. Females: 396-444 mg/kg bw.
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg bw.
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	2.535 and 1.223 mg/l in male and females, respectively (4 hour exposure/nose only).
Skin irritation:	Not irritant.
Eye irritation:	Not irritant.
Skin sensitization (test method used and result):	Negative in a M & K test.

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver (enzyme induction and histopathological changes). Thyroid (hormonal effects and histopathological changes).
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	100 ppm: 90-day rat study (equivalent to 7.3 mg/kg bw/day in males)

Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	100 mg/kg bw/day (rat).
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	0.182 mg/litre of air (rat).
<b>Genotoxicity</b>	No genotoxic potential.
<b>Long term toxicity and carcinogenicity</b>	
Target / critical effect:	
Liver (enzyme induction and histopathological changes). Thyroid (hormonal effects and histopathological changes). Nervous system (degeneration).	
Lowest relevant NOAEL:	25 ppm (equivalent to 1.23 mg/kg bw/day).
Carcinogenicity:	Thyroid adenomas in male rats. Uterine adenocarcinomas in rats. Ovarian luteomas in mice.
<b>Reproductive toxicity</b>	
Target / critical effect - Reproduction:	Dystocia, reduced pup weight and viability at maternally toxic dose levels.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	50 ppm: 2.7 mg/kg bw/day (rat).
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Reduced foetal weight increased resorptions and increased skeletal effects at maternally toxic dose levels.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Maternal toxicity: 2 mg/kg bw/day (rabbit). Developmental toxicity: 10 mg/kg bw/day (rabbit).
<b>Delayed neurotoxicity</b>	Not required
<b>Other toxicological studies</b>	
Metabolite data: M02 & M30 are less acutely toxic than parent compound; no genotoxic potential (Ames test).	
Investigations on enzyme induction/reactions: The mechanistic data indicate that hepatic enzyme induction is the primary cause of the thyroid, uterine and ovarian changes.	
Investigations on the reproductive findings: The mechanistic data indicate that there are no specific effects on birth functions.	
<b>Medical data</b>	Thiacloprid is a new active substance. Limited data.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.01 mg/kg bw/day.	2-year rat study	100
AOEL systemic:	0.02 mg/kg bw/day.	Rabbit developmental study (maternal toxicity).	100
ARfD (acute reference dose):	0.03 mg/kg bw/day.	Acute neurotoxicity study (rat).	100

## Dermal absorption

Concentrate	Undiluted concentrate: 1% dermal absorption In-use dilution < 10% (values based on experimental studies)
In use dilution	1% based on <i>in vitro</i> data (human epidermal membranes) and supported by <i>in vivo</i> data (primate study).  10% based on <i>in vitro</i> data (human epidermal membranes) and supported by <i>in vivo</i> data (primate study).



## 327 チアベンダゾール (Thiabendazole)

EU

(P-EU-327-7603/VI/97-final)

European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition

Review report for the active substance thiabendazole, 7603/VI/97-final (2001)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	At least 67 % - 75 % based on urinary excretion within 168 h
Distribution:	Widely.
Potential for accumulation:	Low.
Rate and extent of excretion:	85 % - 92 % within 24 h, mainly via urine
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites
Metabolism in animals:	Extensive, oxidation to 5-hydroxythiabendazole followed by conjugation with glucuronide or sulfate.

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	3100 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 0.5 mg/l (maximum concentration achieved)
Skin irritation:	No irritation.
Eye irritation:	No irritation.
Skin sensitisation (test method used and result):	No sensitisation (Maximisation test).

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Red blood cells, liver and thyroid (rat and dog)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	10 mg/kg bw/d (90 d, rat)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	> 1000 mg/kg bw/d (23 d, rabbit)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	Not established.

#### Genotoxicity

Not genototoxic *in vivo* (induction of aneuploidy *in vitro* at high concentrations).

#### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Thyroid and liver. Thyroid follicular cell hyperplasia in rats.
Lowest relevant NOAEL:	10 mg/kg bw /d (2 year study, rat)
Carcinogenicity:	Thyroid adenomas and follicular cell hyperplasia due to liver enzyme induction in rats (based on the available data).

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	No reproductive toxic effects at parental toxic doses
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	10 mg/kg bw/d (multigeneration rat).
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Not teratogenic. Fetotoxic at maternal toxic dose
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	10 mg/kg bw/d (teratogenicity rat)

## Delayed neurotoxicity

No indication of neurotoxicity in standard short and long term toxicity studies.

## Other toxicological studies

Mechanistic studies indicate effects on thyroid hormones due to liver enzyme induction in rats..

## Medical data

A NOAEL of 3 - 4 mg/kg bw /d was proposed by WHO for human beings.  
Adverse reactions have been reported at therapeutic dose of 50 mg/kg bw/d over 2 d.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0,1 mg/kg bw/d	24 week human two year rat	25 100
AOEL systemic:	0,1 mg/kg bw/d	24 week human two year rat	25 100
AOEL inhalation:	Not defined	-	-
AOEL dermal:	Not defined		
ARfD (acute reference dose):	Not required due to low acute toxicity		

## Dermal absorption

10 % (default value)

Based on following considerations, the use of the default value of 10% dermal absorption is considered already a conservative assumption, as this value probably represents an overestimation of the real situation:

- NOAEL 3 week dermal toxicity in rabbits is >1000 mg/kg bw/d; NOAEL of a rabbit teratogenicity study is 24 mg/kg bw/d. This leads to a theoretical dermal absorption of less than 2.4%.
- For a medical preparation of thiabendazole (MENTAZOL) containing lipophilic inerts for facilitation of dermal permeability the achieved dermal absorption is assumed to be 5%.



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

**EU**

**(P-EU-335-SANCO/7577/VI/97-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance thifensulfuron-methyl, SANCO/7577/VI/97-final  
(2001)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	Rapid (70 - 80 %)
Distribution:	Widely
Potential for accumulation:	No accumulation
Rate and extent of excretion:	> 90 % in 96 h, urine
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Radioactivity mainly excreted as the parent compound in rat and goat

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	LC <sub>50</sub> > 7.9 mg/l
Skin irritation:	Not irritating
Eye irritation:	Not irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitising (Magnusson and Kligman test)

### **Short term toxicity**

Target / critical effect:	No target identified / decreased body weight gain and food consumption
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	7 mg/kg bw/d, 90 d oral rat The lowest NOEL was 1.3 mg/kg bw/d in the 1 y dog study but was not considered relevant for setting AOEL
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No data. Not required

Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data, Not required
--	-----------------------

Genotoxicity	Negative
--------------	----------

<b>Long term toxicity and carcinogenicity</b>	
Target / critical effect:	Not identified / decreased body weight gain
Lowest relevant NOAEL:	0.96 mg/kg bw/d, 2 y rat
Carcinogenicity:	Negative

<b>Reproductive toxicity</b>	
Target / critical effect - Reproduction:	Not identified / decreased body weight gain
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	43 mg/kg bw/d, maternal toxicity 175 mg/kg bw/d, reproductive toxicity
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Retarded ossification (rat)
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	200 mg/kg bw/d, maternal and developmental toxicity (rat)

<b>Delayed neurotoxicity</b>	No data, no concern from other studies
------------------------------	--

<b>Other toxicological studies</b>	No other studies submitted (not necessary)
------------------------------------	--

<b>Medical data</b>	No occupational or accidental poisoning reported
---------------------	--

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.01mg/kg bw/d	2 y rat	100
AOEL systemic:	0.07 mg/kg bw/d	90 d rat	100
AOEL inhalation:	Not allocated ( not necessary)		
AOEL dermal:	Not allocated ( not necessary)		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated ( not necessary)		

<b>Dermal absorption</b>	10% default value ( no study required)
--------------------------	--

## 380 トリフルキシストロビン (Trifloxystrobin)

EU

(P-EU-380-SANCO/4339/2000-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance trifloxystrobin, SANCO/4339/2000-final (2003)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	60% oral absorption based on urinary and biliary excretion and tissue residues after 48 hours.
Distribution:	Widely distributed.
Potential for accumulation:	No potential for accumulation.
Rate and extent of excretion:	Within 48 hours 72-96% of the administered dose eliminated in the urine and faeces.
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites.
Metabolism in animals:	Extensive: hydrolysis, O-demethylation, oxidation and conjugation.

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	>5000 mg/kg
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>4.6 mg/litre
Skin irritation:	Not irritant.
Eye irritation:	Not irritant.
Skin sensitization (test method used and result):	Sensitiser (M&K) (R43).

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Decreased bodyweight & food consumption. Liver: increased weight, hepatocellular hypertrophy and necrosis. Kidney: increased weight and acute tubular lesions. Pancreas: atrophy.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	90-day rat: 100 ppm (6.4 mg/kg bw/day)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	28-day rat: 100 mg/kg bw/day
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No study - not required

#### Genotoxicity

No genotoxic potential

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Decreased bodyweight & food consumption. Liver: increased weight, hepatocellular hypertrophy, fatty change and necrosis. Kidney: increased weight.
Lowest relevant NOAEL:	2-yr rat: 250 ppm (9.8 mg/kg bw/day)
Carcinogenicity:	No carcinogenic potential

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Decreased bodyweight gain of pups and delayed eye opening at parental toxic doses.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	50 ppm(2.3 mg/kg bw/day).
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Enlarged thymus (rat) and skeletal effects (rabbit) at maternally toxic dose levels.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	50 mg/kg bw/day (rabbit)

## Neurotoxicity

Acute and 90-day neurotoxicity study, rat: No evidence of neurotoxicity

## Other toxicological studies

Investigations into replicative DNA synthesis: No evidence of replicative DNA synthesis in rat or mouse hepatocytes following 3-months administration in diet.
Investigations into mitochondrial function: <i>In vitro</i> studies in isolated rat liver mitochondria indicated trifloxystrobin caused a significant concentration dependant inhibition of mitochondrial respiration.
Studies performed with metabolites: CGA 373466, NOA 413161, NOA 413163, CGA 357261 and NOA 414412 were of low acute oral toxicity (LD50 values >2000 mg/kg bw) and there was no evidence of genotoxic activity (each tested in 1-3 <i>in vitro</i> assays, including Ames test).

## Medical data

New active substance. Limited data. Some evidence of skin and eye irritation in 3 people during field trials (but 120 people without effects).

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.1 mg/kg bw/day	2-year rat study	100
AOEL	0.06 mg/kg bw/day	2-year rat study (adjusted for 60% oral absorption)	100

ARfD (acute reference dose):	Not allocated - not necessary due to low acute toxicity of trifloxystrobin.
------------------------------	---

## Dermal absorption

In-vivo and in-vitro data submitted. In vivo rat: 38% (low dose, 48 h), 16% (high dose, 48 h)
In vitro rat/human: human epidermis was shown to be at least 10-fold less permeable than rat epidermis. Therefore dermal absorption for risk assessment will be 1.6% for the concentrate and 3.8% for the in-use dilutions. Individual Members to decide on precise dermal absorption value to use.

## 423 パラコート (Paraquat)

EU

(P-EU-423-SANCO/10382/2002-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance paraquat, SANCO/10382/2002-final (2003)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid. Approximately 10 % absorption.
Distribution:	Extensive
Potential for accumulation:	Some potential in lungs
Rate and extent of excretion:	> 90 % in 72 h
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Minimal metabolism, representing < 1 % of recovery

#### Acute toxicity<sup>7</sup>

Rat LD <sub>50</sub> oral:	93.4 - 113.5 mg/kg/bw paraquat ion
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	(in rabbit) > 660 mg/kg bw (paraquat ion)
	Other studies about 200 mg/kg bw (paraquat ion)
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	0.6 - 1.4 mg/m <sup>3</sup>
Skin irritation:	Slight but not classifiable in animal studies.
Eye irritation:	Irritant
Sensitization (test method used and result):	Negative in Magnusson & Kligman protocol

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Lungs - alveolar damage by oral route. Upper respiratory tract damage by inhalation.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	0.45 mg/kg bw/d, 1 year dog study
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No studies available
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	10 µg/m <sup>3</sup> , 3 week (15 exposure) rat study

#### Genotoxicity

Negative *in vivo*. Some *in vitro* positives.

<sup>7</sup> Expressed as paraquat ion.

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Eyes (cataract), kidney (tubule degeneration), lung and testes.
Lowest relevant NOAEL:	1.2 mg/kg bw/d (25 ppm) in chronic rat study
Carcinogenicity:	Not carcinogenic

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Lung lesions in parental animals. No specific effects on reproduction.
Lowest relevant reproductive NOAEL NOEL:	2.5 mg/kg bw/d based on lung lesions in parents
Target critical effect - Developmental toxicity:	Target critical effect: Embryotoxic at maternally toxic doses.
Lowest relevant developmental NOAEL NOEL:	3 mg/kg bw/d

## Delayed neurotoxicity

No indication of neurotoxicity.

## Other toxicological studies

None submitted.

## Medical data

Published literature and company records report fatalities in cases of oral ingestion of concentrate i.e. not as a consequence of occupational exposure. Cases of skin irritation, nail discolouration and nosebleeds in manufacture and occupational use have been reported, related to inadequate working practices and poor hygiene.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.004 mg/kg bw based on NOAEL	1 year dog study	100 fold factor
AOEL systemic (long term)	0.0004 mg/kg bw/d	on 1 y dog study corrected for 10 % oral absorption	100 factor
AOEL systemic (short term)	0.0005 mg/kg bw/d	on 90 day dog study corrected for 10 % oral absorption	100 factor
AOEL inhalation:	N/A, use systemic value	-	-
AOEL dermal:	N/A, use systemic value	-	-
ARfD (acute reference dose):	0.005 mg/kg bw/d	90 day dog study	100 factor

## Dermal absorption

0.5 % based on overall weight of evidence.

## 449 ピメトロジン (Pymetrozine)

EU

(P-EU-449-7455/VI/98-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance pymetrozine, 7455/VI/98-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	High bioavailability (appr. 90 %) within 24 h
Distribution:	Uniformly distributed
Potential for accumulation:	No evidence for accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapid and extensive (appr. 90 %) within 48 h, mainly via urine (52 – 74 %) within 24 h
Metabolism in animals:	Extensively metabolised (appr. 90 %); oxidation reactions at the methyl substitute & the triazine-methylene group, and cleavage reactions between the triazine and the pyridine ring systems
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 1.8 mg/l air (4 h; nose only; aerosol)
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Non-sensitising (M&K)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver, testes, red blood cells
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	1 y & 90-d dog studies: 100 ppm (3 mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg bw/d
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	not required

**Genotoxicity**

No evidence of genotoxic potential

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:

Liver

Lowest relevant NOAEL:

2 y rat: 100 ppm (3.7 mg/kg bw/d)

Carcinogenicity:

Increased incidences of liver tumors, rats and mice

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:

Delayed development of pups at parental toxic dosages

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:

200 ppm (10 mg/kg bw/d)

Target / critical effect - Developmental toxicity:

Variations at maternal toxic dosages

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:

Rabbit: 10 mg/kg bw/d

**Delayed neurotoxicity**

No evidence of a specific neurotoxic potential

**Other toxicological studies**Inducer of xenobiotic metabolising enzymes;  
Stimulation of hepatocyte cell proliferation;  
Weak tumour promoting potential for the thyroid**Medical data**Currently limited: new active substance.  
no detrimental effects in manufacturing personnel.**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.03 mg/kg bw	dog, 90d & 1yr studies	100
AOEL systemic:	0.03 mg/kg bw/d	dog, 90d & 1yr studies	100
ARfD (acute reference dose):	0.1 mg/kg bw/d	rabbit, developmental tox. study; rat, 28-d gavage study	100

**Dermal absorption**

&lt; 6 % at lowest dose tested

**455 ピラフルフェンエチル (Pyraflufen-ethyl)**

**EU**

(P-EU-455-SANCO/3039/99-final)

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance pyraflufen-ethyl, SANCO/3039/99-final (2002)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid, dose-dependent; 56 % (urine + bile) after low dose within 2 days.
Distribution:	At 6 h, highest residues in GI tract, liver and excretory organs.
Potential for accumulation:	No accumulation
Rate and extent of excretion:	95-100 % in 24 h (70 % via feces; 30% urinary)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound, metabolites E1 and E9 Metabolism in plants and animals is similar.
Metabolism in animals:	Ester hydrolysis; N-demethylation < 1% absorbed dose eliminated unchanged

### Acute toxicity

Rat LD50 oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD50 dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC50 inhalation:	> 5.03 mg/l
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitising (Maximisation test)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver, kidney, red blood cells
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	200 ppm (20 mg/kg bw/d) 90 day mouse (satellite group in 78 wk study)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No data, not necessary
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data, not necessary

### Genotoxicity

Not genotoxic

### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Red blood cells and liver in mice, urinary and biliary tract in rats.
---------------------------	---

Lowest relevant NOAEL:	200 ppm (20 mg/kg bw/d) 2 year mice study 400 ppm (20 mg/kg bw/d) 2 year rat study
Carcinogenicity:	Increased incidence of hepatocellular adenomas in mice at hepatotoxic doses, not carcinogenic in rats. Classification and labelling not appropriate.

#### Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Reduced body weight gain of pups during lactation at parental toxic doses.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	NOAELsyst.tox = 1000 ppm (70.8 mg/kg bw/d) NOAELreprotox = 1000 ppm (70.8 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Implantation loss and retardations in rabbits at maternally toxic doses (mortality).
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	20 mg/kg bw/d

#### Delayed neurotoxicity

No data, not necessary

#### Other toxicological studies

Accumulation of porphyrins in all organs except skin and Harderian glands.  
Inhibitor of some liver P450 dependent activities : inhibitor of catalase.  
Induction of liver single cell necrosis followed by mitosis.

#### Medical data

No detrimental effects on health were found in participating personnel in manufacturing of pyraflufen-ethyl.

#### Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.2 mg/kg bw/d	NOAEL from 2 year rat, mice study	100
AOEL systemic:	0.112 mg/kg bw/d	90 day satellite groups of 78 wk mouse carcinogenicity study	100 x 56%
AOEL inhalation:	Not necessary		
AOEL dermal:	Not necessary		
ARfD (acute reference dose):	0.2 mg/kg bw/d	Same basis as ADI and AOEL supported by rabbit teratogenesis study.	100

#### Dermal absorption

No studies; dermal absorption not higher than oral absorption (56%).



**460 ピリデート (Pyridate)**

EU

(P-EU-460-7576/VI/97-final)

European Commission, Health &amp; Consumer Protection Directorate-General,

Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international

questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance pyridate, 7576/VI/97-final (2001)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	oral > 80% within 24 hours, rat (single and repeated dose of 20 mg/kg bw); at higher dose (200 mg/kg bw) lower absorption rate (70%)
Distribution:	widely; higher residues in liver and kidney
Potential for accumulation:	No signs of accumulation.
Rate and extent of excretion:	> 90% within 96 hours, most via urine
Toxicologically significant compounds:	CL 9673 (main metabolite) and glucuronides of CL 9673
Metabolism in animals:	Cleavage of the ester bond and conjugation

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 2000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 4.37 mg/l air
Skin irritation:	Irritant.
Eye irritation:	Not irritant.
Skin sensitization (test method used and result):	Sensitizing in the Maximization test as well as in the Buehler test.

## **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Clinical (neurotoxic) symptoms, minimal degenerative myelopathy at high dosage; decreased enzyme activity (ALT): dog studies
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	30 mg/kg bw/d (52 weeks dog study; in reality this study is comparable to a 3 month study with preapplication)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	not allocated
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	not allocated

## **Genotoxicity**

Negative.

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Decreased body weight.
Lowest relevant NOAEL:	400 ppm equivalent to 18 mg/kg bw/d (long term toxicity study in rats)
Carcinogenicity:	Negative.

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	Increased kidney weight (Parents F <sub>1</sub> and F <sub>2</sub> ). Decreased thyroid weight (parental males (F <sub>2</sub> )). No reproductive effects.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	NOEL 3.6 mg/kg bw/d
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Embryotoxic only at maternal toxic doses.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	NOEL 150 mg/kg bw/d; rabbit

## **Delayed neurotoxicity**

Clinical (neurotoxic) symptoms, minimal degenerative myelopathy at high dosage (dog studies).

## **Other toxicological studies**

Metabolite CL9673: acute oral LD<sub>50</sub> 1420 mg/kg bw; not sensitizing; no point mutations.

## **Medical data**

No cases of poisoning reported.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.036 mg/kg bw/d	multigeneration study in rats	100
AOEL systemic:	0.036 mg/kg bw/d	multigeneration study in rats	100
AOEL inhalation:	not allocated	-	-
AOEL dermal:	not allocated	-	-
ARfD (acute reference dose):	not allocated	-	-

## Dermal absorption

Not required; assumed 10% dermal absorption rate on the properties of the molecule.



## 473 ファモキサドン (Famoxadone)

EU

(P-EU-473-6505/VI/99-final)

European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition

Review report for the active substance famoxadone, 6505/VI/99-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Initial rapid absorption of 40%
Distribution:	Very low tissue residue levels at 120 hours. Essentially liver & fat.
Potential for accumulation:	Low due to rapid elimination and metabolism.
Rate and extent of excretion:	Urine 10% . Faeces 90%. Rapid tissue clearance within 120 hours.
Toxicologically significant compounds:	The only toxicologically significant animal and environmental compound was phenylhydrazine which was postulated to have been formed but due to its instability was never isolated analytically. There were no unique plant compounds of toxicological significance.
Metabolism in animals:	Unmetabolized famoxadone primary excretion product in the faeces. Major primary metabolites were mono-(INKZ 007) and di-hydroxylated (IN-KZ 534) famoxadone.

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000mg/kg
Rabbit LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5.3 mg/l
Skin irritation:	Non irritant.
Eye irritation:	Non irritant.
Skin sensitisation (test method used and result):	Not sensitising (M & K).

## Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver and RBC were the primary target organs as indicated by liver lesions (centrilobular hypertrophy, diffuse fatty changes, increased bile pigment and necrosis), Heinz bodies, associated hemolysis and increased $\beta$ -oxidation activity. Spleen is secondary target organ. Eye toxicity (lens effects) was observed in dogs.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	1.2 mg/kg bw/d (eye lesions)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No dermal subchronic studies were submitted Not required.
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No inhalation subchronic studies were conducted. Not required.

## Genotoxicity

<i>In vitro</i> bacterial mutagenicity (Ames)	Negative with and without metabolic activation. Batch 221.
<i>In vitro</i> chromosome aberrations (clastogenicity) human lymphocytes	Weakly positive without metabolic activation and negative with metabolic activation (batches 133 and 221)
<i>In vitro</i> mammalian cell mutagenicity (CHO/HGPRT)	Negative with and without metabolic activation (batches 133 and 221)
<i>In vitro</i> Unscheduled DNA Synthesis	Negative (batch 221)
<i>In vitro</i> Unscheduled DNA Synthesis	Positive (batch 133)
<i>In vivo</i> mouse micronucleus	Negative (batch 221)
<i>In vivo</i> rat Unscheduled DNA Synthesis	Negative (batch 221)

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Rat 2-year toxicity study based on microscopic liver lesions indicative of hepatotoxicity and hemolysis.
Lowest relevant NOAEL:	1.62 mg/kg/d in male rats
Carcinogenicity:	Not an oncogen.

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	Multigeneration reproduction study based on body weight effects, hepatotoxicity and clinical signs in adult P1 and F1 generations of both sexes. No effects on reproductive parameters.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	NOAEL: 11.3 mg/kg bw/d
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Reduced body weight and food consumption. No effects on the conceptus at highest dose tested.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Maternal toxicity: 250 mg/kg bw/d Developmental effects: > 1000 mg/kg bw/d

## **Delayed neurotoxicity**

Negative.

## **Other toxicological studies**

1 year monkey study	NOAEL = 100 mg/kg bw/d based on hematological changes, increased pigmentation in liver, kidney and spleen.
<i>In vitro</i> lens epithelial cell toxicity in dogs, mice, monkey and humans	Decreased esterase activity and increased permeability observed at 1 mg/ml doses in all culture systems. Results at lower concentrations inconsistent and showed no dose response. Significance for human risk assessment questionable.

## **Medical data**

No symptoms attributable to famoxadone have been observed during handling, testing or manufacturing process.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.012 mg/kg bw/d	1 yr dog 1.2 mg/kg bw/d	100
AOEL systemic:	0.0048 mg/kg /day	1 yr dog 1.2 mg/kg bw/d x 40% absorption factor	100
AOEL inhalation:	Not allocated		
AOEL dermal:	Not allocated		
ARfD (acute reference dose)	0.2 mg/kg bw/d	14-d oral study in mouse 100 ppm (16 mg/kg bw/day)	100

## Dermal absorption

Based on two *in vitro* dermal absorption studies with human skin

0.3% during mixing/loading for famoxadone in DPX-KX 007 WG used on grapes and tomatoes  
6.5% during mixing/loading for famoxadone in DPX-MC444 EC formulation used on cereals  
**15.8 %** during spray application for both formulations

**497 フェンヘキサミド (Fenhexamid)**

**EU**

**(P-EU-497-6497/VI/99-final)**

**European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition**

**Review report for the active substance fenhexamid, 6497/VI/99-final (2000)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。(原文には Appendix II の添付なし)



**498 フエンメディファム (Phenmedipham)**

**EU**

**(P-EU-498-SANCO/4060/2001-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,**

**Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance phenmedipham, SANCO/4060/2001-final (2004)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid. 85%, based on urinary excretion in 24 - 30 h
Distribution:	Widely distributed, highest residues in blood (methylphenyl ring label)
Potential for accumulation:	Low potential for accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapid. Over 90% within 24 - 30 h
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites. 3-aminophenol and 3-aminotoluene may be of special toxicological concern
Metabolism in animals:	Extensively metabolised. Oxidative/hydrolytic cleavage of parent molecule, hydroxylation of aromatic ring structures, acetylation of amine groups and further oxidation of methyl groups

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	>8000 mg/kg
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>7.0 mg/l (nose only)
Skin irritation:	Non irritant
Eye irritation:	Non irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitising (M & K)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Effects on red blood cells (methemoglobinemia and hemolytic anemia) and related effects ( hemosiderin deposition in spleen, liver and kidneys)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	150 ppm (13 mg/kg bw/day) (90-day, rat)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No data. Not required
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data. Not required

## Genotoxicity

Clastogenic *in vitro*. Non-genotoxic *in vivo* (mouse bone marrow: negative for chromosome aberrations and micronuclei induction; mouse spermatogonial cells: negative for induction of chromosomal aberrations)

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:

Effects on red blood cells (methemoglobinemia and hemolytic anemia) and related histopathological effects in spleen, liver and kidneys (increased weight, hemosiderosis, extramedullary hematopoiesis).

Lowest relevant NOAEL:

60 ppm (3 mg/kg bw/day) (2-year, rat)

Carcinogenicity:

No carcinogenic potential

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:

Reduced pup weight at parentally toxic dose levels

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:

25 mg/kg bw/day (two-generation, rat)

Target / critical effect - Developmental toxicity:

Retarded ossification in rats and rabbits at maternally toxic dose levels

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:

Rabbit: 225 mg/kg bw/day

## Delayed neurotoxicity

No data. Not required

## Other toxicological studies

No data. Not required

## Medical data

Four different studies were supplied which reported cases of allergic dermatitis, photoallergic dermatosis, allergic rhinitis and toxic hepatitis in pesticide operators and field workers who had applied Betanal or Betamix formulations of phenmedipham

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.03 mg/kg bw/day	2-year, rat	100
AOEL systemic:	0.13 mg/kg bw/day	90-day, rat	100
AOEL inhalation:		Not allocated, not necessary	
AOEL dermal:		Not allocated, not necessary	
ARfD (acute reference dose):		Not allocated, not necessary	

## Dermal absorption

1% (based on an absorption study *in vivo* in rat, and comparative *in vitro* penetration studies with rat and human skin)



## 538 フルミオキサジン (Flumioxazine)

EU

(P-EU-538-7471/VI/98-final)

European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition

Review report for the active substance flumioxazine, 7471/VI/98-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

### 1 Toxicology and metabolism

#### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	83 % based on urinary and biliary excretions in the rat
Distribution:	Widely distributed
Potential for accumulation:	No potential for accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapidly excreted, 30-40 % via urine and 60 % via faeces within 7 days
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Extensively metabolised; hydroxylation of cyclohexene ring and cleavage of the imide linkage

#### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 3.93 mg/l
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Non-sensitising (M & K)

#### Short term toxicity

Target / critical effect:	Reversible hematotoxicity (heme synthesis), liver
Lowest relevant oral NOAEL NOEL:	30 ppm (2.2 mg/kg bw/d; 90-d rat)
Lowest relevant dermal NOAEL NOEL:	300 mg/kg bw/d (21-d rat)
Lowest relevant inhalation NOAEL NOEL:	No data, no study required

#### Genotoxicity

No genotoxic potential
------------------------

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Reversible hematotoxicity (heme synthesis), liver
Lowest relevant NOAEL:	50 ppm (1.8 mg/kg bw/d; 2 y rat)
Carcinogenicity:	No carcinogenic potential

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Impairment of reproductive capacity at systemic toxic dose levels.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	100 ppm (7.5 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Teratogenic and foetotoxic in absence of maternal toxicity in rat, but not in rabbit.
Lowest relevant developmental NOAEL NOEL:	Rat, oral: 10 mg/kg bw/d; Rat, dermal: 100 mg/kg bw/d

## Delayed neurotoxicity

Not relevant

## Other toxicological studies

Mechanistic studies suggest an association between impairment of heme synthesis and toxicity in rats.

## Medical data

No data, new compound.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.009 mg/kg bw/d	Rat, 2-y study	200
AOEL systemic:	0.018 mg/kg bw/d	Rat, 90-d study, corrected for 83 % oral absorption	100
ARfD (acute reference dose)	0.05 mg/kg bw/d	Rat, developmental toxicity study (10 mg/kg bw/d)	200

## Dermal absorption

5.5 % in 24 h (*in vivo*, rat)

## 554 プロピコナゾール (Propiconazole)

EU

(P-EU-554-SANCO/3049/99-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance propiconazole, SANCO/3049/99-final (2003)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	86% within 48 h
Distribution:	Widely distributed; highest residues in liver and kidneys
Potential for accumulation:	No evidence of accumulation
Rate and extent of excretion:	95% in 48 h, in about equal amounts in urine and feces (enterohepatic re-circulation)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound and metabolites (animals). Triazolyl alanine and triazolyl acetic acid formed only in plants; not toxicologically significant
Metabolism in animals:	Extensively metabolised (>20 metabolites identified in rat urine)

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	Appr. 1500 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>4000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>5.8 mg/l/4 h, nose-only
Skin irritation:	Not irritating
Eye irritation:	Not irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Skin sensitizer (Maximisation test)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver toxicity (mice)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	20 ppm (2.7 mg/kg bw/day; 17 week, mice)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	200 mg/kg bw/day (21 day, rabbit)
Lowest relevant inhalation NOAEL /	21 mg/m <sup>3</sup> (90 days rat; 6 h head-only/day)

NOEL:

**Genotoxicity**

No genotoxic effects

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:

Liver in rats and mice

Lowest relevant NOAEL:

100 ppm (3.6 mg/kg bw/day)

Carcinogenicity:

Liver tumors (benign and malignant) in male mice

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect -

Reduced litter size, pup weight and viability.  
Effects at dose levels causing parental toxicity

Reproduction:

Rat: 100 ppm (8 mg/kg bw/day)

Lowest relevant reproductive  
NOAEL / NOEL:

Slight increase in cleft palate in rat, also  
increased visceral and skeletal variations at dose  
levels causing marked maternal toxicity

Target / critical effect -  
Developmental toxicity:

Rat: 30 mg/kg bw/day

Lowest relevant developmental  
NOAEL / NOEL:

**Delayed neurotoxicity**

No further data required

**Other toxicological studies**

Triazolyl alanine and triazolyl acetic acid were studied for toxicokinetics, acute toxicity, short-term toxicity and genotoxicity (also reproductive toxicity of triazolyl alanine). No adverse effects were observed. Studies on tumor promotion and induction of drug metabolising enzymes showed that propiconazole is a promoter of proliferative changes and causes induction of hepatic enzymes.

**Medical data**

Surveillance of manufacturing plant personnel reports four cases of compound related adverse effects (skin reactions, allergic in one case) during handling of formulations. Dermal testing of 20 human volunteers with epicutaneous doses up to 1% caused no dermal reactions in any of the test subjects. Three occupational exposure cases involving Tilt are reported. The occupationally exposed showed no sensitisation reactions, but chest pain and local skin reactions were observed.

A literature search for publications between 1975 and 2000 has been performed using 32 different data bases. No studies indicating possible health effects in humans attributable to the use of propiconazole was found.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.04 mg/kg bw/day	Chronic rat study	100
AOEL systemic:	0.1 mg/kg bw/day	2-generation rat study	100
AOEL inhalation:	Not relevant	Not relevant	Not relevant
AOEL dermal:	Not relevant	Not relevant	Not relevant
ARfD (acute reference dose):	0.3 mg/kg bw/day	Developmental study in rat	100

## Dermal absorption

The estimated dermal absorption in humans is 0.9%, 1.6% and 2.4% at exposure to undiluted product or to typical field crop or stone fruit treatment dilutions, respectively, based on an *in vivo* study in rat and a comparative *in vitro* dermal penetration study using rat and human skin.



## 555 プロピザミド (Propyzamide)

EU

(P-EU-555-6502/VI/99-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance propyzamide, 6502/VI/99-final (2003)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Overall conclusion based on excretion data; approximately 80%
Distribution:	Most tissues
Potential for accumulation:	Low
Rate and extent of excretion:	55% in faeces and 40% in urine within 8 days
Toxicologically significant compounds:	Only relevant for plants: Propyzamide is the only significant compound
Metabolism in animals:	Extensive, 20 metabolites, 13 characterised

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	>5000 mg/kg body weight
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg body weight
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>2.1 mg/l air
Skin irritation:	Slightly irritating
Eye irritation:	Not irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Non-sensitiser (Magnusson and Kligman Maximisation test; negative)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Affected liver, increased adrenal weight, pituitary hypertrophy
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	200 ppm (12.3 mg/kg bw)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No studies performed; not required
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No studies performed; not required

### Genotoxicity

All studies performed gave negative results
---

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Liver, thyroid, ovaries, testes
Lowest relevant NOAEL:	200 ppm (8.5 mg/kg bw)
Carcinogenicity:	Thyroid follicle cell adenoma, benign Leydig cell tumours in rats and liver tumors in mice

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	No effect on reproduction parameters
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	200 ppm (17 mg/kg bw/day) in rat, based on decreased bw and microscopic changes in liver, adrenals, thyroid and pituitary in F1 and F2 in the multigeneration rat study
Target / critical effect - Developmental toxicity:	No effect on developmental parameters
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Dams: 10 mg/kg bw/day in rabbit, based on liver effects Embryo: 31.6 mg/kg bw/day based on abortions and late resorptions at maternally toxic doses

**Delayed neurotoxicity**

No studies performed; no studies required

**Other toxicological studies**

Hormonal changes affecting the pituitary-testicular endocrine axis

**Medical data**

No information available; not required

**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.085 mg/kg-bw	Rat 2 years (Bailey -90)	100
AOEL systemic:	0.08 mg/kg·bw/day	Rabbit, developmental study, 80% correction factor	100
AOEL inhalation:	Not allocated		
AOEL dermal:	Not allocated		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated (not required)		

**Dermal absorption**

17 % (high conc.), 19 % (low conc.)

**559 プロヘキサジオンカルシウム塩 (Prohexadione-calcium)**

**EU**

**(P-EU-559-7475/VI/99-final)**

**European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition**

**Review report for the active substance prohexadione-calcium, 7475/VI/99-final (2000)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。(原文には Appendix II の添付なし)



## 596 ベンタゾン (Bentazone)

EU

(P-EU-596-7585/VI/97-final)

European Commission, Directorate-General Health & Consumer Protection,  
Directorate E - Public, animal and plant health, Unit E1 Legislation relating to crop  
products and animal nutrition

Review report for the active substance bentazone, 7585/VI/97-final (2000)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	high bioavailability, (about 90 %)
Distribution:	generally low residues; highest level in kidney
Potential for accumulation:	no potential for accumulation
Rate and extent of excretion:	rapid excretion (> 90 %, urine; 1 - 4 % faeces in 24 h)
Toxicologically significant compounds:	parent compound
Metabolism in animals:	10 % metabolised; parent compound predominantly excreted and small amounts of metabolites 6-OH-bentazone and 8-OH-bentazone

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	1400 - 1800 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 5000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5.1 mg/l
Skin irritation:	non irritant
Eye irritation:	irritant
Skin sensitization (test method used and result):	sensitizer (M&K)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Blood (prolonged blood coagulation time, diminished hematocrit, reduced haemoglobin); liver and kidney
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	400 ppm (13 mg/kg bw/d), 1 year dog study,
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg bw/d, (21-day rabbit dermal study)
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	not required

**Genotoxicity**

no genotoxic potential

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Impairment of blood coagulation; effects on liver and kidney
Lowest relevant NOAEL:	200 ppm (10 mg/kg bw/d), 24-month rat study
Carcinogenicity:	no carcinogenic potential

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	reduced pup weight at parental toxic doses
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	200 ppm (14 mg/kg bw/d), multi generation rat study
Target / critical effect - Developmental toxicity:	no teratogenic potential
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	100 mg/kg bw/d (rat)

**Delayed neurotoxicity**

no relevant effects

**Other toxicological studies**

8-OH and 6-OH-metabolites; less toxic than parent compound

**Medical data**

no concern

**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.1 mg/kg bw/d	24-month rat feeding study	100
AOEL systemic:	0.13 mg/kg bw/d	1 year dog feeding study	100
AOEL inhalation:	not relevant		
ARfD (acute reference dose):	0.25 mg/kg	90-day rat feeding study	100

**Dermal absorption**

2 %

**597 ペンディメタリン (Pendimethalin)**

**EU**

(P-EU-597-7477/VI/98-final)

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance pendimethalin, 7477/VI/98-final (2003)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	57%, based on biliar excretion
Distribution:	Widely distributed
Potential for accumulation:	No potential for accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapidly excreted; about 22 % via urine and 75 % via feces within 96 hours
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Extensively metabolized; mainly oxidation of the 4-methyl group on the benzene ring and the N-alkyl side chain of the dinitro-substituted analine

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 320 mg/l
Skin irritation:	Non-irritant
Eye irritation:	Non-irritant
Skin sensitization (test method used and result):	Sensitizing (M & K) (R43)

### **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Liver; thyroid (rat)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	90d rat: 500 ppm (41.3 mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	No data, no study required
Lowest relevant inhalation NOAEL /	No data, no study required

NOEL:

NOEL:	
-------	--

**Genotoxicity**

<b>Genotoxicity</b>	No genotoxic potential
---------------------	------------------------

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:

Target / critical effect:	Liver; thyroid (rat)
---------------------------	----------------------

Lowest relevant NOAEL:

Lowest relevant NOAEL:	2yr dog: 12.5 mg/kg bw/d
------------------------	--------------------------

Carcinogenicity:

Carcinogenicity:	Thyroid adenomas in rats at MTD (not relevant for humans)
------------------	---

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect -  
Reproduction:

Target / critical effect - Reproduction:	Reduced number of pups at parental toxic doses
---	--

Lowest relevant reproductive  
NOAEL / NOEL:

Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	60 mg/kg bw/day
---	-----------------

Target / critical effect -  
Developmental toxicity:

Target / critical effect - Developmental toxicity:	Apparently developmental toxicity at maternotoxicity dose level (rabbit study)
---	---

Lowest relevant developmental  
NOAEL / NOEL:

Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	60 mg/kgbw/day
--	----------------

**Delayed neurotoxicity**

<b>Delayed neurotoxicity</b>	Not relevant
------------------------------	--------------

**Other toxicological studies**

<b>Other toxicological studies</b>	Mechanistic studies showing imbalance in thyroid Hormones homeostasis as basis for thyroid tumors in rat
------------------------------------	--

**Medical data**

<b>Medical data</b>	There has been no evidence of adverse health effects during the manufacturing process and, once again, no evidence of sensitisation to the product whether exposure occurs via the skin or respiratory tract. No incidents of symptomatic poisoning have occurred, despite instances of overexposure to pendimethalin, due to its low intrinsic toxicity.
---------------------	--

## **Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.125mg/kg bw/day	dog, 2yr study	100
AOEL systemic:	0.234 mg/kgbw/day	90 days dietary study in rats (57% oral absorption)	100
AOEL inhalation:	not allocated		
AOEL dermal:	not allocated		
ARfD (acute reference dose):	not allocated		

**Dermal absorption**

About 10 % in 24 h (*in vivo, rat*)



## 616 マレイン酸ヒドラジド (Maleic hydrazide)

EU

(P-EU-616-SANCO/10501/2002-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,

Direktorat E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international

questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance maleic hydrazide, SANCO/10501/2002-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Rapid, approx. 90% based on urine and biliary excretion
Distribution:	Widely distributed.
Potential for accumulation:	No evidence of accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapid, approx. 90% within 24 hours, mainly via urine
Toxicologically significant compounds:	Parent compound in mammals, plants and environment
Metabolism in animals:	Moderate, 45-58% excreted as parent compound, remainder as conjugate

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 5000 mg/kg bw (rabbit)
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 4 mg/l, dust, nose only (4 hours)
Skin irritation:	Not irritating.
Eye irritation:	Not irritating.
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitizing (M&K test and Buehler test, 9 applications)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver, thyroid, reduced body weight gain (dogs)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	1 y dog: 750 ppm (25 mg/kg bw/day)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	21 days rat: 1000 mg/kg bw/day
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data - not required

### Genotoxicity

Weight of evidence suggests no genotoxic concern

**Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Reduced body weight
Lowest relevant NOAEL:	2 y rat: 25 mg/kg bw/day
Carcinogenicity:	No carcinogenic potential

**Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	Reduced weight gain in pups at parental toxic doses
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	10,000 ppm (550 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Equivocal increase of supernumerary 14 <sup>th</sup> ribs at 1000 mg/kg bw/d against a high background incidence (rats, no classification needed)
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	300 mg/kg bw/d (rats)

**Delayed neurotoxicity**

No data - no concern from other studies.

**Other toxicological studies**

No data.

**Medical data**No effects to personnel in manufacturing plants.  
Some incidents in tobacco workers which are however not believed to be caused by maleic hydrazide**Summary**

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.25 mg/kg bw/d	rat, 2 yr study	100
AOEL systemic:	0.25 mg/kg bw/d	dog, 1yr study	100
AOEL inhalation:	Not relevant	-	-
AOEL dermal:	Not relevant	-	-
ARfD (acute reference dose):	Not allocated - not necessary as not acute toxic nor toxic to reproduction		

**Dermal absorption**

22-38% (in vivo male and female rabbits, 24 hours)

## 631 メタラキシルーM (Metalaxy-M)

EU

(P-EU-631-SANCO/3037/99-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance metalaxy-M, SANCO/3037/99-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	- high bioavailability (100%) within 24 h
Distribution:	-uniformly distributed
Potential for accumulation:	No evidence for accumulation
Rate and extent of excretion:	Rapid and extensive (95-100%) within 72h; urine (approx.50%) within 24 h; slightly higher urinary excretion for females-
Toxicologically significant compounds:	Parent compound. Metabolites in plant and soil are less toxic.
Metabolism in animals:	Complete metabolism via ether demethylation, aromatic methyl oxidation, ester demethylation, hydroxylation meta position of phenyl ring, conjugation to glucuronides and sulphates

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	Male : 953 mg/kg bw Female: 375 mg/kg bw Xn, R22
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	>2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	>2.29 mg/l (4 hours, nose-only, aerosol)
Skin irritation:	Non irritant
Eye irritation:	Irritant, R41
Skin sensitization (test method used and result):	non- sensitisier (M&K and Buehler tests)

### Short term toxicity

Target / critical effect:	Liver (rat and dog); red blood cells (dog)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	- 90-day, 6-month, 1-year & 2-year dog : 250 ppm (8mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	21 day rat / rabbit studies : 1000 mg/kg bw/d ;

Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No relevant data: not required
--	--------------------------------

Genotoxicity	- no genotoxic potential
--------------	--------------------------

### Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Liver (increased liver weight and ALT in female rat)
Lowest relevant NOAEL:	-2-y rat: 250 ppm (10 mg/kg bw/d)
Carcinogenicity:	No- carcinogenic potential

### Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	No reproductive effects at parentally toxic doses
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	1250 ppm (58 mg/kg bw/d) -
Target / critical effect - Developmental toxicity:	No developmental effects at maternally toxic dose levels
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Rat: 250 mg/kg bw/d

Delayed neurotoxicity	No data. not required
-----------------------	-----------------------

Other toxicological studies	<p>Metalaxyl is an inducer of xenobiotic metabolising enzymes in liver, lung and kidneys.</p> <p>Toxicity of metabolites:            GA 108906 (plant and soil)            CGA 62826 (soil and rat)            CGA 107955 (rat)            Overall oral LD50 &gt;1000 mg/kg bw            NOAEL 28 day rat study: ≥ 200 mg/kg bw/d  <i>In vitro</i> bacterial genotoxicity: negative            Additional <i>in vitro</i> mammalian cells and CA studies for CGA 108906 are negative</p> <p>Metalaxyl-M : new active ingredient, limited data -            - Metalaxyl : no detrimental effects on health in manufacturing personnel</p>
-----------------------------	---

### Medical data

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.08 mg/kg bw/d	-dog, 90-d, 6 mth, 1 and 2-y studies	100
AOEL systemic:	0.08 mg/kg bw/d	-dog, 90-d, 6 mth, 1 and 2-y studies	100
AOEL inhalation:	-	-	-
AOEL dermal:	-	-	-
ARfD (acute reference dose):	Not required	-	-

## Dermal absorption

10%: (40% rat *in vivo*, 4x correction for *in vitro* human data)



**660 リニュロン (Linuron)**

**EU**

**(P-EU-660-7595/VI/97-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance linuron, 7595/VI/97-final (2002)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	Rapid and almost complete (>90% based on urinary excretion and comparison of urinary and faecal metabolites).
Distribution:	Widely distributed.
Potential for accumulation:	Low -possibly some evidence of accumulation in subcutaneous fat at high doses.
Rate and extent of excretion:	Rapid-majority of radioactivity eliminated mainly via urine for the low dose (total elimination in excreta 72-82% within 48 hours).
Toxicologically significant compounds:	Parent compound plus metabolites.
Metabolism in animals:	Extensive-only a small amount of parent compound detected in faeces (but 27% of radioactivity uncharacterised). Metabolism involves demethylation, demethoxylation, phenyl oxidation and conjugation.

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	1146 and 1508 mg/kg bw for males and females, respectively.
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw.
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 0.849 mg/litre (maximum achievable concentration).
Skin irritation:	Slight to moderate irritation.
Eye irritation:	Slight irritation.
Skin sensitization (test method used and result):	Negative (Buehler)

## **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Red blood cells/haemolytic effects, methaemoglobin formation and haemosiderin deposition.
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	0.9 mg/kg bw/day (90-day and 1 year dog studies).
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	30 mg/kg bw/day (rat, 21 day exposure).
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	0.08 mg/litre of air (a clear NOEL at 0.013 mg/litre)

## **Genotoxicity**

Negative in standard in vitro and in vivo assays.

## **Long term toxicity and carcinogenicity**

Target / critical effect:	Red blood cells, reproductive organs, endocrine system/haemolytic and hormonal effects.
Lowest relevant NOAEL:	LOEL: 1.3 mg/kg bw/day (2 year rat study).
Carcinogenicity:	Rats: Leydig cell adenoma, uterine adenocarcinoma and ovarian tumours. Mice: Hepatocellular adenomas.

## **Reproductive toxicity**

Target / critical effect - Reproduction:	Reproductive effects at doses inducing parental toxicity.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	0.8-1.0 mg/kg bw/day.
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Fetotoxicity at doses inducing maternal toxicity.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	10 mg/kg bw/day (rabbit study).

## **Delayed neurotoxicity**

No indication in standard short term and long term studies

## **Other toxicological studies**

Hormonal investigations-evidence for weak antiandrogenic activity.

## **Medical data**

No toxic effects reported in plant personnel.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI.	0.003 mg/kg bw/day	2-year rat study	500
AOEL systemic:	0.009 mg/kg bw/day.	13 & 52 week dog studies (oral absorption >90%).	100
ARfD (acute reference dose):	—0.03 mg/ kg bw/d	Rabbit developmental toxicity	300

<b>Dermal absorption</b>	<i>in vivo</i> rat data and <i>in vitro</i> data for rat and human epidermal preparations are now available.
	Absorption values of 0.5% for the concentrate and 3.0% for the in-use dilution are considered appropriate based on these new data.



k031 アジムスルフロン (Azimsulfuron)

EU

(P-EU-k031-7591/VI/97-final)

European Commission, Directorate General for Agriculture, DG VI-B.II-1

Review report for the active substance azimsulfuron, 7591/VI/97-final (1999)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。(原文には Appendix II の添付なし)



**k252 シニドンエチル (Cinidon-ethyl)**

**EU**

**(P-EU-k252-6498/VI/99-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance cinidon-ethyl, 6498/VI/99-final (2002)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	Limited but rapid absorption (Up to 30% based on urinary and biliary excretion.)
Distribution:	Widely distributed into organs and tissues.
Potential for accumulation:	No potential for accumulation.
Rate and extent of excretion:	Rapidly excreted (up to 95 % within 72 h) (Approximately 19 % in urine and 74 % in faeces)
Toxicologically significant compounds:	Parent and metabolites.
Metabolism in animals:	Extensively metabolised.

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	LD <sub>50</sub> >2200 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	LD <sub>50</sub> >2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	LC <sub>50</sub> > 5.3 mg/l
Skin irritation:	Not irritating to skin (rabbit).
Eye irritation:	Not irritating to eyes (rabbit).
Skin sensitization (test method used and result):	Skin sensitisier. (Magnusson and Kligmann adjuvant assay but not in Buehler test).

### **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Liver, kidney and red blood cells (rodents only).
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	5 mg/kg bw/day in 90-day feeding study in dogs or 1 mg/kg bw/day in 1 year feeding study in dogs
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg bw/day in 28-day rat study
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No study provided. Not required.

## Genotoxicity

No genotoxic potential.

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	Liver, kidneys (chronic nephropathy) and secondary changes in parathyroid gland (rat).
Lowest relevant NOAEL:	100 ppm (5 mg/kg bw/day) in 2 -year dietary study in the rat.
Carcinogenicity:	Liver and parathyroid gland tumours in rats.

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	Reduction in pup body weight and body weight gain in rats.
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	500 ppm (51 mg/kg bw/day)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	No developmental toxicity or teratogenicity.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	1000 mg/kg bw/day in rat developmental toxicity study.

## Delayed neurotoxicity

No data required. No concerns identified from other studies

## Other toxicological studies

In mechanistic studies:  
i) It showed no initiating potential for GST-P positive foci in the liver.  
ii) In S-phase response studies in the rat liver, it induced a reversible selective increase in cell proliferation mainly in perivenous areas of the liver.

## Medical data

Limited data. New compound.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.01mg/kg bw/day	1-year dietary study in dogs	100-fold
AOEL systemic:	Short-term AOEL 0.02 mg/kg bw/day	13-week dietary study in dogs	100-fold with correction for oral absorption
ARfD (acute reference dose):	Not allocated. Not considered necessary.		

## Dermal absorption

2 % dermal absorption estimate determined from *in vivo* rat study.

## k635 ホラムスルフロン (Foramsulfuron)

EU

(P-EU-k635-SANCO/10324/2002-final)

European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health

Review report for the active substance foramsulfuron, SANCO/10324/2002-final (2002)

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## 1 Toxicology and metabolism

### Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals

Rate and extent of absorption:	Approx. 20 % absorption within 48 h (bile-fistulated male rats, low dose)
Distribution:	initially widely distributed; highest residues at 30 h post application in liver and kidney (low dose), and in thyroid, adrenals, liver, female gonads and eyes (high dose); levels generally low at 72 h.
Potential for accumulation:	No evidence
Rate and extent of excretion:	≥ 95 % within 48 h (5.6 % via urine, 89.6 % via faeces, low dose)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound
Metabolism in animals:	Limited, > 75 % excreted as parent; N-deformylation or cleavage of sulfonylurea bridge

### Acute toxicity

Rat LD <sub>50</sub> oral:	> 5000 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 2000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 5.04 mg/l (4-h, nose-only)
Skin irritation:	Not irritating
Eye irritation:	Not irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitising (M&K test)

### 2.8.3 Short term toxicity

Target / critical effect:	Unspecific effects: decreased body weight gain and food consumption
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	Rat 28-d: 5000 ppm (434 mg/kg bw/d)
Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	Rat 28-d: > 1000 mg/kg bw/d
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No study required

### Genotoxicity

Weight of evidence suggests no genotoxic concern

## Long term toxicity and carcinogenicity

Target / critical effect:	None
Lowest relevant NOAEL:	Rat 2-yr oral: > 20000 ppm (> 849 mg/kg bw/d)
Carcinogenicity:	No carcinogenic potential

## Reproductive toxicity

Target / critical effect - Reproduction:	No reproductive toxicity observed.
Lowest relevant reproductive NOEL:	Rat: > 15000 ppm (> 1038 mg/kg bw/d)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	No developmental toxicity observed.
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Rabbit: > 500 mg/kg bw/d (NOEL maternal toxicity, rabbit: 50 mg/kg bw/d)

## Delayed neurotoxicity

No study required. No structural relationship to neurotoxic substances and no evidence of neurotoxic profile in the submitted toxicological studies.

## Other toxicological studies

No studies required; low toxicity with non-specific profile, no plant- or soil-specific metabolites identified.

## Medical data

New developed substance; no reports of adverse effects on human health.

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.5 mg/kg bw	Rabbit, developmental study	100
AOEL systemic:	0.1 mg/kg bw/d	Rabbit, developmental study [corrected for 20 % oral absorption]	100 [x 20 %]
AOEL inhalation:	Not allocated		
AOEL dermal:	Not allocated		
ARfD (acute reference dose):	Not allocated. Not necessary		

## Dermal absorption

Rat (in vivo): < 2 %

**k653 メコプロップ (Mecoprop)**

**EU**

**(P-EU-k653-SANCO/3063/99-final)**

**European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General,  
Directorate E - Food Safety: plant health, animal health and welfare, international  
questions, E1 - Plant health**

**Review report for the active substance mecoprop, SANCO/3063/99-final (2003)**

この農薬を評価する過程において確認された最も重要なエンドポイントが Appendix II に掲載されている。

## **1 Toxicology and metabolism**

### **Absorption, distribution, excretion and metabolism in mammals**

Rate and extent of absorption:	Rapid, > 90% based on urinary and biliary excretion
Distribution:	Widely distributed
Potential for accumulation:	No potential for accumulation, highest residues in fat after 8 days
Rate and extent of excretion:	Rapid, approx. 90% within 48 hours, mainly via urine (81%)
Toxicologically significant compounds:	Parent compound in mammals, plants and environment.
Metabolism in animals:	Limited, about 45% excreted as parent. Main metabolic step: hydroxylation

### **Acute toxicity**

Rat LD <sub>50</sub> oral:	1166 mg/kg bw
Rat LD <sub>50</sub> dermal:	> 4000 mg/kg bw
Rat LC <sub>50</sub> inhalation:	> 12.5 mg/L (dust, nose only)
Skin irritation:	Irritating (24 hours)
Eye irritation:	Severely irritating
Skin sensitization (test method used and result):	Not sensitizing (M&K test and Buehler test, 9 applications on mecoprop-P)

### **Short term toxicity**

Target / critical effect:	Kidney (increased weight, clinical-chemical changes), liver (increased weight, enzyme induction)
Lowest relevant oral NOAEL / NOEL:	Overall NOAEL

Lowest relevant dermal NOAEL / NOEL:	90-d rat, dog: 4 mg/kg bw/day No data – not required
Lowest relevant inhalation NOAEL / NOEL:	No data – not required
<b>Genotoxicity</b>	Weight of evidence: no genotoxic concern based on <i>in-vitro</i> and <i>in-vivo</i> studies on mecoprop and mecoprop-P
<b>Long term toxicity and carcinogenicity</b>	
Target / critical effect:	Kidney (increased weight, chronic nephropathy), liver (increased weight, enzyme induction)
Lowest relevant NOAEL:	2-y rat: 20 ppm (1.1 mg/kg bw/day)
Carcinogenicity:	Overall no carcinogenic potential relevant for humans, (but increased liver tumour incidence in female mice at highest dose tested in study on mecoprop-P)
<b>Reproductive toxicity</b>	
Target / critical effect - Reproduction:	Reduced weight gain in pups at maternal toxic dose
Lowest relevant reproductive NOAEL / NOEL:	Rat: 100 ppm (10 mg/kg bw/day)
Target / critical effect - Developmental toxicity:	Rat: decreased pup weight and skeletal variations at maternal toxic doses
Lowest relevant developmental NOAEL / NOEL:	Rat: 50 mg/kg bw/day
<b>Delayed neurotoxicity</b>	No data – no concern from other studies
<b>Other toxicological studies</b>	Studies on immunotoxicity indicate indirect effects related to a stress-induced release of steroid hormones from adrenals
<b>Medical data</b>	Cases of acute poisoning have been reported. Available epidemiological data are inadequate for determining an association between exposure and cancer in humans

## Summary

	Value	Study	Safety factor
ADI:	0.01 mg/kg bw/day	2-y rat	100
AOEL systemic:	0.04 mg/kg bw/day	90-d dog and rat	100
AOEL inhalation:			
AOEL dermal:			
ARfD (acute reference dose):	not allocated – not necessary		

## Dermal absorption

20% based on *in-vivo* rat study on mecoprop-P.  
(Residues in skin included)



41 アミトラズ (Amitraz)

EU

(A-EU-41)

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Committee for Veterinary Medicinal Products. Amitraz. Summary report (2) (1997)

経口投与では、ラットおよびマウスを用いた急性毒性試験のアミトラズによる毒性は中等度から低度である。ラットおよびマウスにおける LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 400～938 mg/kg 体重と > 1600 mg/kg 体重である。ラットでは吸入後のアミトラズの毒性は低い (LC<sub>50</sub> は 65 mg/l)。アミトラズ投与による急性毒性作用には、嗜眠や興奮性亢進、CNS 抑制、体温低下がある。

マウス、ラット、イヌを用いてアミトラズを投与した亜慢性経口毒性試験の多くでは、最も主要な作用である CNS 抑制に対する感受性は、イヌで最も高いようである (NOEL は 0.25 mg/kg 体重/日)。アミトラズ代謝物に関する亜慢性毒性試験では、BTS 25369 による毒性ははるかに低いのに対して、モル濃度ベースでの BTS 27271 による毒性は親化合物と同等である。

ラットを用いた生殖毒性試験 (1 世代と 3 世代) およびラットとウサギを用いた催奇形性試験では、母動物の毒性用量で、アミトラズによる平均同腹児数および幼若動物の生存率への影響がみられた。アミトラズによる催奇形性の可能性は示されなかった。発生毒性に関する全体的な NOEL は、1.5 mg/kg 体重/日であった。

適切に組み合わせた *in vitro* および *in vivo* での変異原性試験では、様々な遺伝毒性に関する評価項目が用いられたが、アミトラズとその代謝物による変異原性はないとみなされた。マウスおよびラットを用いたアミトラズに関する癌原性試験では、癌原性はないとみなされた (メスマウスでみられた肝細胞腫瘍発生率の上昇は、ヒトの健康への影響とは関連がないと考えられた)。

男性ボランティアに対してアミトラズ 0.0625 または 0.125 mg/kg 体重を単回投与した二重盲検無作為化クロスオーバー試験では、NOEL は 0.125 mg/kg 体重であろうと設定された。

イヌを用いた 2 年間試験で得られた 0.25 mg/kg 体重/日の NOEL、および安全係数 100 に基づいて、ADI は 0.003 mg/kg 体重と設定される。この ADI は、同じ毒性データに基づいて JMPR (1984、1990) が設定した ADI に対応する。

**123 オキソリニック酸 (Oxolinic acid)**

**EU**

**(A-EU-123-EMEA/MRL/501/98-FINAL)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Oxolinic acid. Summary report (1) (1998)**

成体動物に対するオキソリニック酸の急性毒性は低かった。成体マウスにおける急性経口 LD<sub>50</sub> 値は、1890 mg/kg 体重から 6000 mg/kg 体重以上の範囲である。新生仔動物に対する急性毒性はもっと高く、急性経口 LD<sub>50</sub> 値は 128 mg/kg 体重（マウス）から 573 mg/kg 体重（ラット）の範囲であった。

ラットを用いた 6 ヶ月間試験の報告が提供された。この試験は信頼できる研究室が行ったものではなく、独立した監査も行われていない。この結果、その所見の妥当性は認められないであろう。もっと新しいが GLP には準拠せずに行われた試験では、Sprague-Dawley 系ラットを用いてオキソリニック酸 125、250、500 mg/kg 体重/日の連日経口投与を 13 日間にわたって行った。NOEL は 125 mg/kg 体重/日であった。高用量で、明かな毒性の徴候（活動亢進、立毛）および体重増加の抑制が観察された。個々の動物に関するデータは提供されておらず、終了時に組織病理学的検査が行われたのは 15 の臓器や組織のみであった。

ビーグル犬を用いた 6 ヶ月間試験が行われているが、信頼できる研究室が行ってはおらず、独立した監査も行われていなかった。この結果、その所見の妥当性は認められないであろう。もっと新しいが GLP には準拠せずに行われた 13 ヶ月間試験では、NOEL は 125 mg/kg 体重/日であると設定された。しかしながら、イヌの年齢は報告されておらず、個々の動物に関するデータも提供されておらず、終了時の関節の検査も行われていなかった。明かな毒性の徴候には、活動亢進および常同運動があった。試験開始時に 3 ヶ月齢であったビーグル犬を用いて 100 および 500 mg/kg 体重/日を投与した 14 日間試験が行われた。NOEL は設定されなかった。この試験の明かな毒性の徴候には、活動亢進、後脚硬直、竹馬様歩行があった。病理学的検査では、主要な滑膜関節の軟骨の変化が認められた。

幼若イヌの関節障害に関する NOEL を特定するために、GLP に準拠した新たな試験が実施された。3 ヶ月齢のビーグル犬（2 頭/性別/用量）を用いて、オキソリニック酸 0、2、10、50 mg/kg 体重を 4 週間にわたって連日経口投与した。死亡率、投与に関する臨床徴候、体重または摂食量への影響はみられなかった。関節軟骨に対する投与に起因する作用は、50 mg/kg 体重までのいずれの用量でも肉眼的または顕微鏡に観察されなかった。

ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験では、3 同腹児を飼育した。投与量は 20、40、80 mg/kg 体重/日であった。仔動物の死亡率は、すべての用量群で出生 1 週間以内に上昇した。離乳期の仔動物の生存率は、すべての用量群で有意に低下していた。こうした影響は、第 2 および第 3 交尾期に続いて悪化した。対照群を含めたすべての群で、妊娠率は非常に低かった。こうした作用の解明を試みるべく別の試験が実施された。この試験はクロスオーバーデザインであり、投与群の母動物から生まれた仔動物と非投与群から生まれた仔動物を交代させた。この試験でも、仔動物の死亡率の上昇が観察された。NOEL は設定されなかつた。これらの試験からは、オスまたはメスの受胎能への影響がある可能性について、結論を得ることは不可能であった。

GLP に準拠した試験では、受胎能および初期胚発生への影響を検討するため、24 匹/性別/用量のオスおよびメスラットを用いて、オキソリニック酸 0、2、10、50 mg/kg 体重相当を混餌投与した。オスへの投与は交尾前の 64 日間であった。オスは試験終了時に剖検し、生殖器および精子サンプルの顕微鏡検査を行った。メスへの投与は交尾前の 15 日間とし、その後、妊娠ラットを 12 匹ずつの群に分けた。第 1 の群は妊娠 7 日目まで投与し、その後 15 日目に帝王切開を行った。第 2 の群は自然分娩とし、離乳期まで仔動物を哺育させた。正向反射を含め、仔動物の発育に関する指標をモニターした。オスまたはメスの受胎能、精子数、死亡率、仔動物の成長や発育に対する有害な影響はなかった。

ウサギ、マウス、ラットを用いた催奇形性試験が実施された。New Zealand White ウサギを用いて、妊娠 6 日目から 18 日目まで 0、50、200 mg/kg 体重/日を連日経口（強制）投与した。2 つめの試験では、New Zealand White ウサギを用いて、妊娠 6 日目から 18 日目まで 0、50、100、200 mg/kg 体重/日を連日経口（強制）投与した。これらの試験では、いずれの用量でも母体毒性、催奇形性、胎児毒性を示す証拠はみられなかった。CD-1 マ

ウスを用いて、妊娠 7 日目から 16 日目まで 0、45.5、205 mg/kg 体重/日相当を食餌投与した。205 mg/kg 体重/日で母動物の体重減少がみられたが、催奇形性または胎児毒性を示す証拠はいずれの用量でもみられず、母体毒性に関する NOEL は 45.5 mg/kg 体重であった。

ラットを用いた催奇形性試験 2 件が実施された。最初の試験では、Carworth CFN ラットを用いて、妊娠 6 日目から 15 日目まで 0、21、42、75 mg/kg 体重/日相当を食餌投与した。42 および 75 mg/kg 体重で母動物の体重増加抑制がみられ、75 mg/kg 体重で吸収率が上昇したが、いずれの用量でも催奇形性を示す証拠はみられなかった。2 つめの試験では、Sprague-Dawley 系ラットを用いて、妊娠 6 日目から 15 日目まで 0、50、100、200 mg/kg 体重/日相当を連日経口（強制）投与した。200 mg/kg 体重/日で母動物の体重増加の抑制がみられ、この用量では吸収率の有意な上昇もみられたが、催奇形性を示す証拠はみられなかった。ラットでは、母体および胎児毒性に関する NOEL は、それぞれ 21 および 42 mg/kg 体重であった。これらの試験は、動物数の点では現在のガイドラインには合致しておらず、個々の同腹児に関するデータも提供されていないが、オキソリニック酸に催奇形性がないことは明らかに示された。

変異原性試験のほとんどは適切に実施されており、GLPに基づいている。これらの試験は、遺伝子突然変異に関する *in vitro* 細菌試験、ほ乳類の細胞を用いた遺伝子突然変異に関する *in vitro* 試験 (V79 細胞、HPRT 遺伝子座)、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 分裂中期分析、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験（別個に追試されていない）、*in vivo* 小核試験であった。これらのすべての試験結果は陰性であった。原核生物を用いたアッセイで陽性結果が得られたとの発表済み報告もあるが、それらの試験方法と結果に関する完全な詳細は入手できなかった。ある発表済み試験では、高用量のオキソリニック酸は DNA 損傷を引き起こし、これは皮膚囊から得たラット肉芽腫細胞において一本鎖 DNA の増加として現れた。この試験に関するデータはほとんど入手できず感度も不明であり、したがってこの試験の評価は困難であり、確実な結論を得ることはできない。オキソリニック酸による変異原性はないと結論された。

ICR マウスを用いて、オキソリニック酸 0、50、150、500 mg/kg 飼料（それぞれ、オス/メスで 0、4.9/5.3、15.2/15.7、59.7/67.9 mg/kg 体重に相当）を 78 週間にわたって食餌投

与した発表済みの癌原性試験では、癌原性はなかった。別の試験では、Wistar 系ラットを用いて、オキソリニック酸 30、100、300、1000 mg/kg 飼料（それぞれ、オス/メスで 0、1.1/1.3、3.6/4.4、10.9/13.2、37.6/49.1 mg/kg 体重/日に相当）を 104 週間にわたって食餌投与した。最高用量を投与したオスラットでは、オキソリニック酸によりライディッヒ細胞腫およびライディッヒ細胞過形成が有意に増加した。発表済みのさらなる研究では、これらの腫瘍誘発には遺伝毒性以外の機序が関与するようであることが示された。Wistar 系ラットを用いて、0、4.2、43、145 mg/kg 体重/日相当のオキソリニック酸を食餌投与した 104 週間試験では、43 および 145 mg/kg 体重で黄体形成ホルモン (LH) の血清濃度が有意に上昇したが、4.2 mg/kg 体重ではこれはみられなかった。いずれの用量でもテストステロン濃度への影響はみられなかった。さらなる試験では、LH 濃度の上昇は投与中止に対して可逆的であり、血清濃度はドーパミン拮抗物質の投与によって有意に低下した。オキソリニック酸は、ドーパミン作用を介して視床下部・下垂体系に影響することで LH 放出の慢性的刺激を誘発すると結論された。すなわち、血清 LH 濃度上昇の遷延が精巣ライディッヒ細胞を刺激し、過形成やさらには腫瘍発生が生じる。LH への影響から、NOEL は 4.2 mg/kg 体重/日であった。

オキソリニック酸は、ヒト用医薬品として過去に数カ国で利用されていた。ヒト用医薬品としては、ほとんどがフルオロキノロン抗生物質の使用に代わっている。通常用量は 750 mg であり、1 日 2 回を経口投与する（およそ 25 mg/kg 体重/日に相当）。関節障害の危険性があるため、小児、妊娠中および授乳中の女性への使用は禁忌である。患者の 10~45% に有害作用の報告がある。中枢神経系に対する作用（不眠、不隱、幻覚など）の報告が最も多い。利用できるデータでは、ヒトの中枢神経系への作用に関する NOEL は設定されておらず、中枢神経系作用の誘発に関する確実な機序は確立されていない。ラットおよびイヌにおいて明かな中枢神経系作用を誘発するには、50 mg/kg 体重/日を超える用量の投与が必要であった。消費者が曝露する可能性のある残留濃度では、中枢神経系への作用が生じる危険性はないであろうと結論された。

104 週間にわたってオキソリニック酸 38 mg/kg 体重に曝露させたオスラットではライディッヒ細胞腫のホルモンに関連する増加がみられたが、1~11 mg/kg 体重では増加がみられなかつたことから、視床下部・下垂体・精巣機能で最も感度の高いパラメータに関する

NOELに基づいて毒性学的ADIが設定された。104週間試験で得られたオスWistarラットの血清中黄体形成ホルモン(LH)への影響に関する4.2mg/kg体重のNOEL、および安全係数100を用いて、毒性学的ADIは42μg/kg体重(体重60kgのヒトでは2520μg)であると算出された。

ヒト腸管内細菌叢に最も関連があるすべての細菌属に関して、in vitroにおける最小発育阻止濃度(MIC)のデータが提供された。大半の属について、10株以上に対してin vitroでのMICが決定された。最も感受性が高かった微生物は大腸菌であり、健康ボランティアから得た分離株10株を好気性条件下および嫌気性条件下で培養した場合のin vitro MIC<sub>50</sub>は、それぞれ0.41および0.43μg/mlであった。別の試験で日本人患者から得た大腸菌82株を用いた場合のin vitroでのMIC<sub>50</sub>は、0.38μg/mlであった。

CVMPが採用している算出式を用いて、微生物学的ADIを次のように算出した。

$$ADI = \frac{\frac{\text{最も感受性の高い微生物に関する} MIC_{50} \times CF2}{CF1} (\mu\text{g}/\text{ml}) \times 1\text{日の糞便塊 (150ml)}}{\text{微生物に利用できる経口用量の割合} \times \text{ヒトの体重 (60kg)} (\mu\text{g}/\text{kg体重})}$$

上の式から、微生物学的ADIは次のように算出される。

$$ADI = \frac{\frac{0.4 \times 1}{1} \times 150}{0.4 \times 60} = 2.5 \mu\text{g}/\text{kg体重} \text{ すなわち} = 150 \mu\text{g}/\text{ヒト}$$

以下の想定を用いた。

CF1=1 最も感受性の高い微生物株(大腸菌)に関するMIC<sub>50</sub>を用いた。現在のところ、キノロン系薬剤に対する顕著な耐性プラスミドを示す証拠はない。

CF2=1 in vitroからin vivoへの外挿の修正に利用できるデータはない。

1日の糞便塊の重量は150gであった。

0.4=遠位胃腸管での微生物に対して利用できる経口用量の分数。



**240 シハロトリン (Cyhalothrin)**

**EU**

(A-EU-240-EMEA/MRL/699/99-FINAL)

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Cyhalothrin. Summary report (2001)**

経口投与による急性毒性は高く、とりわけ適切な溶媒、すなわち親油性溶媒を利用した場合は高い。ラットおよびマウスを用いてシハロトリンをトウモロコシ油で投与した場合の経口 LD<sub>50</sub> は、それぞれ 51~65 mg/kg 体重、37~62 mg/kg 体重であった。

ラットおよびマウスを用いた反復投与毒性に関する適切な食餌試験が行われており、それらは 90 日間試験 1 件および 28 日間試験 4 件およびラット試験、マウスを用いた 28 日間試験 1 件である。

ピレスロイド化合物の特徴である神経学的徵候（筋肉の振戦、浮動など）が、すべてではないが複数の試験で観察された。ラットにおける明かな神経毒性に関する NOEL は、5 mg/kg 体重/日であった。肝臓の適応性変化(相対臓器重量の増加と滑面小胞体の増加)が、神経毒性の誘発用量よりも低い用量で観察された。このため、ラットにおける NOEL は 0.45 mg/kg 体重/日であった。ラットでは、28 日間試験 (NOEL は 0.25 mg/kg 体重/日) および 90 日間試験 (NOEL は未設定) のいずれでも、10 mg/kg 飼料の曝露レベルまで (約 0.5 mg/kg 体重/日まで)、体重増加の抑制が用量に関連してみられた。90 日間試験では、10 mg/kg 飼料の曝露レベルでも、平均血球容積の散発的な低下が観察された。

GLPに基づいて実施された 2 試験では、ビーグル犬を用いて、トウモロコシ油に混ぜたシハロトリンをゼラチンカプセルで 26~52 週間にわたって投与した。神経徵候（筋肉の振戦、浮動、嘔吐）に関する NOEL は、26 週間試験では 2.5 mg/kg 体重/日、52 週間試験では 0.5 mg/kg 体重/日であった。両試験のすべての用量で、用量に関連した水様便の増加が観察されたが、この作用は毒性学的な重要性はないと考えられる。

標的動物種における皮膚曝露後の容忍性に関するデータは利用できない。

ラットおよびウサギでは、ポリエチレングリコールを溶媒とした場合のシハロトリンの皮膚毒性は、どちらの動物でも低い。ウサギにおける 3 週間曝露後の NOEL は、100 mg/kg 体重であった。他の溶媒では検討されておらず、動物用製品と同じようにシハロトリンを油性製剤に懸濁した場合では、バイオアベイラビリティが上昇し、その結果として毒性が高くなる可能性がある。

ラットを用いた 3 世代食餌試験では、生殖機能の特異的障害は観察されなかった。成体動物および仔動物における毒性作用に関する NOEL（成体動物の体重増加抑制、F2 および F3 世代の同腹児数と出生時体重の低下）は、10 mg/kg 飼料（0.5～0.7 mg/kg 体重/日）であった。

ラットおよびウサギを用いて、トウモロコシ油を溶媒として強制投与した 2 試験 (segment-II 試験) では、シハロトリンによる胎児発育への特異的作用はなかった。高用量（ラットおよびウサギで、それぞれ 15、30 mg/kg 体重/日）では、母体毒性（ラットにおける神経学的徵候を含む）が観察された。母体毒性に関する NOEL は、どちらの動物でも 10 mg/kg 体重/日であった。最高用量の投与でも、胎芽または胎児毒性への作用はみられなかった。

ネズミチフス菌 5 株を用いた試験では、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いずれでも、シハロトリンによる変異原性はなかった。代謝活性化した場合のシリアンハムスター腎細胞では細胞形質転換を誘発しなかったのに対して、代謝活性化しなかった場合では結果はあいまい（形質転換コロニーの用量に関連した増加が、明確ではないが中等度にみられたなど）であった。in vivo の経口試験 2 件では陰性結果が得られた。これらは、ラットを用いた骨髄小核試験（高用量：15 mg/kg 体重を 1 または 5 日間）、マウスを用いた優性致死試験（高用量：10 mg/kg 体重を 5 日間）である。どちらの試験でもトウモロコシ油を溶媒とした。こうした試験から、シハロトリンには変異原性はないと結論される。

Alpk/AP ラットを用いて、250 mg/kg 飼料（およそ 12.5 mg/kg 体重/日）の用量までを食餌投与した 2 年間試験が実施された。終了後の屠殺時には、どの種類の腫瘍についても、

対照群と比較して統計学的に有意な増加はみられなかった。

ChrL CD-1 マウスを用いて適切に実施された 2 年間の食餌試験では、100 および 500 mg/kg 飼料（約 10 および 50 mg/kg 体重/日）を投与したメスで乳腺癌の上昇が観察され、これは有意であるが明かな用量関連性はなかった。しかしながら、この上昇は、対照の範囲内であった。20 mg/kg 飼料（約 2 mg/kg 体重）ではこうした上昇は観察されなかった。発生率は、対照群で 2%、20 mg/kg 飼料群で 0%、100 mg/kg 飼料群で 14%、500 mg/kg 群飼料群で 12% であった。1980～1982 年の間に同系統のマウス（CD-1）を用いて実施された 17 試験から得た歴史対照のデータでは、この種類の腫瘍の発生率は、2%～12% と大きなばらつきがあった。したがって、マウスを用いた 2 年間の食餌試験でみられた腫瘍の発生数は、他試験でみられたものから大きく逸脱するものではない。

シハロトリンが免疫系に及ぼす影響を検討した特別な試験は提供されていない。反復投与毒性試験では、100 mg/kg 飼料（10 mg/kg 体重/日）以上の用量を 28 日間にわたって食餌曝露したオスマウスで、白血球数の減少が観察された。他の動物種を用いた反復投与毒性試験では、白血球数または免疫に関連するであろう器官（胸腺、リンパ節、脾臓、骨髄）の変化はみられなかった。

モルモットを用いた Magnusson および Kligman 試験では、シハロトリンによる皮膚感作性が認められた。

シハロトリンについて入手可能なヒトのデータは、職業上の皮膚曝露に伴う急性であるが一過性の顔面または眼あるいはこの両方の知覚異常の発生に関するものである。これらの作用は、他の多くのピレスロイド化合物でも報告されている。全身毒性に関する症例は記録されていない。

ラムダシハロトリン（エナンチオマーBのみ）5 mg をトウモロコシ油で投与（約 0.05～0.07 mg/kg 体重）したヒトのボランティア 6 名では、臨床的または血液学的な影響は観察されなかった。

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）は、1984 年および 1986 年にシハロトリンの評価を行っている。ラットおよびマウスを用いた長期試験ならびにラットを用いた生殖試験に基づいて、ADI は 0.02 mg/kg 体重であると設定された。

イヌを用いた 52 週間試験で得られた神経毒性を示す臨床徵候に関する 0.5 mg/kg 体重の NOEL、および安全係数 100 を用いて、ADI は 0.005 mg/kg 体重（すなわち 0.3 mg/人）であると CVMP は算出した。このイヌを用いた毒性試験では、適切な親油性溶媒が用いられたことから、安全係数 100 は妥当であると考慮された。

249 シフルトリン (Cyfluthrin)

EU

(A-EU-249-EMEA/MRL/746/00-FINAL)

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Committee for Veterinary Medicinal Products. Cyfluthrin. Summary report (2) (2000)

シフルトリン (2% Cremophor EL/水) の薬理学的作用には、マウス (0.1/0.3/1.0 mg/kg 体重; 10匹/用量) を用いて 1 mg/kg 体重を経口投与した際にみられたバルビツレート睡眠時間の延長がある。0.3 mg/kg 体重では、統計学的に有意な変化は観察されなかった (NOEL)。これに対して、ポリエチレンギリコールで比較的高用量である 30 mg/kg 体重を投与すると、バルビツレートによる睡眠時間の短縮が観察された。この用量を同溶媒でマウスに投与すると、発作が誘発され、60%の動物が死亡した。

シフルトリン 10 および 30 mg/kg 体重をポリエチレンギリコールで経口投与した場合、ラットでは血糖レベルの上昇、尿量とナトリウム排泄量の減少がみられ、麻醉イヌでは血行力学パラメータ (心拍、心拍出量、収縮の軽度上昇)へのわずかな影響がみられた。in vitro では、シフルトリンによるラット肥満細胞への抗アレルギーまたはアレルギー様作用はみられなかった。ラットおよびニワトリの脳組織では、親化合物であるシフルトリンよりも、2種類の代謝物のほうが Na<sup>+</sup>または K<sup>+</sup>、Mg<sup>++</sup>依存性の ATP アーゼを効果的に阻害した。

シフルトリンの急性経口毒性は、溶媒や性別などの要因によって大きく変動する。急性経口毒性を示す臨床徴候は、CS 症候群にみられる徴候 (舞蹈アテトーゼ、流涎、足で地面を蹴る、穴掘り行為、振戦、強壮作用、間代性発作) であった。オスラットを用いて、ポリエチレンギリコールまたはトウモロコシ油、Cremophor でシフルトリンを投与した際の経口 LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 600、250、15~20 mg/kg 体重であった。メスラットにおいてポリエチレンギリコール溶媒を用いた場合は、およそ 1200 であった。マウスに対してポリエチレンギリコールでシフルトリンを投与した場合の経口 LD<sub>50</sub> は、オスで 291 mg/kg 体重、メスで 609 mg/kg 体重であったが、メスラットでは、Cremophor を用いてシフルトリン 100 mg/kg 体重を投与すると、50%以上の動物が死亡した。イヌにおける LD<sub>50</sub> は 100 mg/kg 体重を超えるとの報告があるが、シフルトリン 20 mg/kg 体重を超える用量をポリエチレンギリコールまたは Cremophor で経口投与した場合に嘔吐が生じたことから、

これには疑問がある。ニワトリにおける経口 LD<sub>50</sub> は、使用する溶媒とは関係がなく、5000 mg/kg 体重を超えるか、あるいは 5000 mg/kg 体重に相当する。

ラットに対して、ポリエチレングリコールを溶媒として 7 種類のシフルトリン代謝物を投与した場合の急性経口毒性は、シフルトリンよりも低かった。

ラットおよびメスニワトリでは、ポリエチレングリコールまたは親油性組成におけるシフルトリンの急性皮膚毒性は低く、LD<sub>50</sub> は 5000 mg/kg 体重を超える。しかしながら、オスラットを用いて、1% シフルトリンをジプロピレングリコールモノメチルエーテルにより、閉鎖した状態で 24 時間にわたって適応した場合の LD<sub>50</sub> は、59 mg/kg 体重と低かった。

ラットを用いた急性吸入毒性試験では、LC<sub>50</sub> は 400 mg/m<sup>3</sup> (240 分 頭/鼻曝露、50~100 mg/kg 体重) であった。ラットに対してポリエチレングリコールを用いた場合の腹腔内 LD<sub>50</sub> は、オスで 66 mg/kg 体重、メスで 104 mg/kg 体重であり、マウスにおける皮下 LD<sub>50</sub> は 2500 mg/kg 体重を超えた。

3 ヶ月間の経口毒性試験 2 件では、ラットにおいて（各性別 30 匹または 28 匹に対してシフルトリン 0、30、100、300 mg/kg 飼料を投与；オスではおよそ 0、2、7、23 mg/kg 体重、メスではおよそ 0、3、9、28 mg/kg 体重；あるいは両性別とも、シフルトリン 0、100、300、1000 mg/kg 飼料は 0、6、21、65 mg/kg 体重に相当）、投与に関連した作用は、最初の試験の中高用量での血液学的パラメータのわずかな変化、最初の試験のすべての用量群での投与 1 週間後の肝酵素誘導、2 つめの試験の中高用量での血清グルコースの低下のみであった。1000 mg/kg 飼料では、臨床的および組織病理学的に明かな神経毒性の徴候が観察された。しかしながら、2 つめの試験では要約形式が利用できたのみであり、最終的な評価は行えなかった。

イヌを用いた 6 ヶ月間の食餌試験 (0、2、7、20 mg/kg 体重に相当する 0、65、200、600 mg/kg 飼料を投与；オスおよびメス 6 匹/用量) では、20 mg/kg 体重で嘔吐、下痢、神経運動機能の障害（不安定歩行、非協調性の後脚の動き）がみられ、7 および 20 mg/kg 体重では平均体重増加の抑制がみられた。NOEL は低用量の 2 mg/kg 体重であると設定された。

オスラット 10 匹およびメスラット 10 匹を用いたシフルトリン反復吸入曝露（分析用濃度 0、0.09、0.71、4.5 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日を 63 日間）に関する NOEL は、0.09 mg/m<sup>3</sup>（およそ 30 µg/kg 体重/日）であった。別の吸入試験では、0.5 mg/m<sup>3</sup>（外挿値）を超える濃度で

呼吸速度の低下および酸・塩基状態の変化がみられ、 $1.4 \text{ mg/m}^3$  を超える濃度または  $1.4 \text{ mg/m}^3$  に相当する濃度では行動への作用がみられ、急性毒性の徴候が示された。

ラット、イヌ（それぞれ 24 ヶ月間、12 ヶ月間）、マウス（23 ヶ月間）を用いてシフルトリンを食餌投与した長期毒性試験が実施されている。ラットを用いて、オスでは 0、2、6、 $19 \text{ mg/kg}$  体重、メスでは 0、2、8、 $25 \text{ mg/kg}$  体重にそれぞれ相当する 0、50、150、450  $\text{mg/kg}$  飼料に 24 ヶ月間にわたって曝露したところ、高用量の 2 群で用量依存性の体重増加遅延がみられた。すべての用量で血糖値の低下または Hb 濃度の上昇などいくつかの血液学的パラメータに関して、対照値からの逸脱がみられた。マウスを用いて、0、50、200、 $800 \text{ mg/kg}$  飼料（オスでは 0、12、46、 $195 \text{ mg/kg}$  体重、メスでは 0、15、63、 $260 \text{ mg/kg}$  体重）を 23 ヶ月間にわたってパウダー投与で曝露させたところ、すべての用量群で血液学的および臨床化学的パラメータの対照値からの逸脱が、軽度であるが有意に記録された。高用量では体重増加の遅延がみられた。

イヌ（各性別および各用量で 6 匹）を用いて、シフルトリン 0、40、160、 $640 \text{ mg/kg}$  飼料（およそ 0、1、5、 $20 \text{ mg/kg}$  体重）を 12 ヶ月間にわたって投与したところ、最高用量で投与に関連する作用が観察された。観察されたのは、軟便、嘔吐、平均体重増加量の抑制、非協調性の後脚の動きであり、12 匹中 2 匹で 1 回以上みられた。NOEL は  $5 \text{ mg/kg}$  体重/日であった。

母体毒性用量（ラット：ポリエチレングリコールで  $3 \text{ mg/kg}$  体重を超える用量、ウサギ：0.5%Cremophor で  $30 \text{ mg/kg}$  体重を超える用量およびトウモロコシ油で  $20 \text{ mg/kg}$  体重を超える用量）の投与でも、シフルトリンによる催奇形性がある可能性は記録されていない。ウサギに対する 0.5%Cremophor での投与では、高用量群（ $45 \text{ mg/kg}$  体重）でメス 2 匹に流産が生じ、別のウサギではすべての胎仔が吸収されたため、シフルトリンによる流産作用は除外できない。ラットを用いて、1%Cremophor でシフルトリンを経口投与した別の試験では、 $10 \text{ mg/kg}$  体重の用量までは母体毒性または催奇形性を示す作用は示されなかった。母体毒性に関するこの結果は、ラットを用いて 2%Cremophor でシフルトリン/ $\text{kg}$  体重を投与した別の試験では低用量で毒性作用がみられたことと矛盾するようである。

ラットを用いてシフルトリン  $1.1 \text{ mg/m}^3$ （およそ  $0.4 \text{ mg/kg}$  体重、6 l/日を 10 日間、分析用濃度）以上の濃度を吸入させたところ、胎盤および胎児発生の障害が生じた。感覚刺激

による反射性の徐呼吸と、これに続く低体温および低酸素が原因であると思われた。4.7 および 23.7 mg/m<sup>3</sup> で骨変形、1 同腹児当たりの発育不全動物、吸収の発生率が上昇したが、明かな催奇形性を示す作用は確認されなかった。NOEL はおよそ 0.2 mg/kg 体重である 0.59 mg/m<sup>3</sup> であった。

ラットを用いてシフルトリンを食餌投与（各群；オス 10 匹、メス 20 匹、0、50、150、450 mg/kg 飼料、メスの親動物では 0、5、15、50 mg/kg 体重/日に相当、オスの親動物では 0、4、12、40 mg/kg 体重/日に相当）した複数世代試験（F0～F3）では、特異的な生殖毒性はみられなかった。高用量群の授乳中仔動物の複数匹、および中用量群の 1 匹に発作が生じた。これは、シフルトリンと代謝物のいずれかまたは両方に対して仔動物では感受性が高いことに起因するか、あるいは仔動物では母乳を介した曝露が高いことに起因する可能性がある。NOEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

ラットの仔動物（各用量、各性別 20 匹ずつ）を用いて最近実施された吸入試験では、出生後（出生後 10 日目から開始して 7 日間）に 0、6、15、58 mg/m<sup>3</sup> の用量を 1 日 6.3 時間曝露した後、4 ヶ月歳の時点で、皮質のムスカリン性アセチルコリン（mACh）受容体の密度と結合特性とともに、運動および歩行運動が調査されており、その結果、5 および 15 mg/m<sup>3</sup> 曝露群のこの時点では運動および歩行運動の活動上昇がみられ、メスの 15 mg/m<sup>3</sup> 投与群では有意差が認められた。58 mg/m<sup>3</sup> を曝露した仔動物は死亡するか、あるいは初回の曝露の後に死亡した。5 および 15 mg/m<sup>3</sup> では、mACh 受容体特性に有意な変化はみられなかった。

高濃度の吸入後には行動への作用が認められたが、結論としては、ラット脳の mACh 受容体特性の変化が長期にわたって持続するのかに関して最終的な言及はできない。こうした変化を評価する試験の条件や分析方法は、現時点では妥当とされていない。出生前および出生時のシフルトリンの経口投与による影響に関して、特別な調査は行われていない。

シフルトリンの変異原性試験の大半が GLP 施行前のものであった。こうした制限があるが、サルモネラ／ミクロソームアッセイ（Ames 試験）や他の細菌を用いた試験系では、代謝活性化（S9 mix）の有無にかかわらず、変異原性作用は観察されなかった。*Saccharomyces cerevisiae*（サッカロマイセス・セレビシエ）を用いた複数の変異抑制アッセイでは、全体的には陰性結果が得られた。ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 細胞遺伝学

的試験、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いた姉妹染色分体交換（SCE）アッセイ、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験では、陰性結果が得られた。in vivo 試験2件（マウスを用いた小核試験および優性致死試験）の結果からは、シフルトリンによる遺伝毒性または変異原性作用は示されなかった。シフルトリン代謝物と考えられる7種類の物質に対するサルモネラ／ミクロソームアッセイ（代謝活性化有りおよび無し）では、陰性結果が得られた。これらの結果に基づいて、シフルトリンによる変異原性はないと考えられる。

ラットおよびマウスを用いた生涯にわたる癌原性試験では、シフルトリンによる腫瘍原性作用はみられなかった。

最近実施された急性経口神経毒性に関するスクリーニング試験では、ラットに対して（各性別、各用量で12匹ずつ）、1%Cremophor ELに溶解したβシフルトリンを0、0.5、2、10 mg/kg 体重の用量で単回強制投与した。曝露から15日後に動物を屠殺した。動物には、0日目（投与から約2時間後）、7日目、14日目に一連の機能観察試験を実施し、運動および歩行運動活動を検討した。2および10 mg/kg 体重を投与したオスおよびメスで、投与物質に関連する臨床徴候が観察された。最低用量である0.5 mg/kg 体重では、咀嚼運動の他には臨床徴候はみられず、これは試験物質による口腔粘膜への局所作用に起因した。対照動物と比較して、高用量群では投与物質に関連する肉眼的または顕微鏡的病変はみられなかった。投与物質に関連する行動、運動または歩行運動への統計学的に有意な作用は、2および10 mg/kg 体重を投与したオスおよびメスで、曝露後の最初の時間（曝露後約2時間）でのみみられた。作用は2回目の検査（7日目 p.a.）の前に消失した。試験物質による口腔粘膜局所への作用、おそらくは感覚異常によるであろう、に起因する投与後の咀嚼運動を除いて、0.5 mg/kg 体重の用量では統計学的に有意な変化はみられず、この用量がLOELであると考えられる。

最近実施された食餌投与による亜慢性神経毒性に関するスクリーニング試験では、ラットに対して（各性別および各用量で12匹）、βシフルトリン0、30、125、400 mg/kg 飼料（オスでは平均0、2、8、27 mg/kg/体重/日、メスでは0、2、9、31 mg/kg/体重/日）を13週間にわたり食餌投与した。動物には、曝露前および4、8、13週目に一連の機能観察試験を実施し、運動および歩行運動活動を検討した。400 mg/kg 飼料を投与したオス、

125 および 400 mg/kg 飼料を投与したメスで、体重および摂食量の抑制がみられた。両パラメータに関する NOEL は、オスでは 125 mg/kg 飼料（約 8 mg/kg/ 体重）、メスでは 30 mg/kg 飼料（約 2 mg/kg/ 体重）であると判定された。

行動への作用が最も顕著であったのは曝露から 4 週目であり、その後は耐性の発生が示唆された。オスでは、高用量の 2 群のみで運動／歩行運動活動の変化が統計学的に有意であった。メスでは有意な変化は観察されなかった。2 mg/kg/体重が NOEL であろうとみられる。神経組織または骨格筋には、顕微鏡的病変はみられなかった。

シフルトリンの神経毒性は、遅延作用の可能性がある点に関して、ラットおよびニワトリを用いた致死量以下の用量でも検討されている。ラットを用いて致死量以下の用量を数日間から数週間にわたって反復経口投与した結果、神経組織における軽度の組織病理学的な関連所見とともに運動機能の障害が生じ、これは 1~3 ヶ月間の回復期間中にほとんどが回復した。メスニワトリを用いて、致死量に近い用量（1500~5000 mg/kg/体重）のシフルトリンを単回または反復経口投与すると、運動機能の喪失、健康状態の重篤な障害、そして投与から 3~6 週間後に高頻度に死亡が生じた。これに対する説明として、未知の種類の遅発性神経毒性か、または一般毒性の遅発性作用が存在すると考えられた。シフルトリン 5000 mg/kg 体重の 5 回の反復経皮投与では、投与したニワトリ 10 羽のうち 2 羽が死亡し、他の 2 羽には脳および坐骨神経線維に軽度の変性がみられた。後者の症状は、他試験の対照メスニワトリでも観察された。

ヒトにおける職業上の曝露（皮膚接触）では、曝露部位の搔痒および灼熱感が生じ、これらは数時間持続した。シフルトリンの経皮、経口、吸入曝露に対する感受性には個人間の差異があることを示す複数の試験が最近発表されている。ヒトではピレスロイド化合物を解毒するエステラーゼの量に顕著な差異があることが、この原因のひとつである

FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）は、1987 年にシフルトリンの検討を行った。ラットを用いた経口毒性に関する 2 年間試験で得られた 2 mg/kg/体重/日の NOEL、および安全係数 100 に基づいて、シフルトリンの ADI は 1.2 mg/人であると設定された。1997 年の最新評価で、FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会（JECFA）はこの ADI を採択した。

薬理学的データおよび最近の急性神経毒性に関する調査から、特に脂肪／水エマルジョンに類似する溶媒を用いた場合、低用量でシフルトリンまたは $\beta$ シフルトリンによる特異的作用が生じるとの証拠があるため、CVMPは、JMPRのNOELとADIを採用しなかった。観察されたのは、バルビツールによる睡眠時間の延長（NOELは0.3 mg/kg/体重）やCremophorを用いて強制単回投与した場合の運動および歩行運動活動に対する神経毒性作用（LOELは0.5 mg/kg/体重）である。得られたなかで最低である0.3 mg/kg/体重のNOEL（マウスでのバルビツール睡眠時間）、および安全係数100に基づいて、ADIは3  $\mu$ g/kg 体重（すなわち180  $\mu$ g/人）であろうと推定される。このADIでは、急性神経毒性試験で観察された0.5 mg/kg/体重のLOELに対しても充分な安全域があり、この試験では、薬理学的に最も活性の高いエナンチオマー2組を含む $\beta$ シフルトリンを用いており、溶媒としてバイオアベイラビリティを大きく上昇させるCremophorを用いていることを考慮しても、充分な安全域がある。



253 ジフルベンズロン (Diflubenzuron)

EU

(A-EU-253-EMEA/MRL/486/98-FINAL)

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Committee for Veterinary Medicinal Products. Diflubenzuron. Summary report (1) (1998)

多数の毒性試験が約 20 年の間に実施されたが、現行のデザインまたは報告の基準は満たされていない。また、ジフルベンズロンの純度と飼料中の安定性に関するデータについては、当該試験のほとんどで報告されていない。しかし、反復投与毒性試験と癌原性試験の一部は、現行のガイドラインを遵守して実施した。

ジフルベンズロンは、被験動物種のいずれにおいても（ラット、マウス、ウサギ）低い急性毒性を示すことが分かった。ラットおよびマウスのジフルベンズロン経口投与 LD<sub>50</sub> は 4640mg/kg 体重超であった。ラットおよびウサギのジフルベンズロン経皮曝露 LD<sub>50</sub> は 2000mg/kg 体重超であった。マウスの腹腔内 LD<sub>50</sub> は 2150mg/kg 体重超であった。ジフルベンズロンの吸入 LC<sub>50</sub> はラットとウサギで、それぞれ 2.49mg/L air 以上、3.75mg/L air 以上であった。ウサギで認められた毒性徴候は、嗜眠、軽微な皮膚刺激、増体量の軽微な減少のみであった。

14 件の反復投与毒性試験を実施した。ジフルベンズロンは 4 系のラット (SPF、ALA:CFY ラットに経口で 4 週間、Wistar ラットに経口で 13 週間、Sprague Dawley ラットに経口で 13 週間および 9 週間、吸入で 3 週間、Charles River Crl:CD ラットに経皮で 3 週間)、2 系のマウス (CFLP マウスに経口で 6 週間および 14 週間、B6C3F1 マウスに経口で 13 週間)、イヌ (ビーグルに経口で 6 週間、13 週間、52 週間)、ウサギ (New Zealand White に経皮で 3 週間、吸入で 3 週間) で評価した。ジフルベンズロンの経口用量は、ラットでは 3.125～100000mg/kg 飼料、マウスでは 16～50 000mg/kg 飼料、イヌでは 10～160mg/kg 飼料または 2～250mg/kg 体重であった。経皮用量は、ラットでは 20～1000mg/kg 体重/日、ウサギでは 69.6～322.5mg/kg 体重/日であった。吸入曝露時のジフルベンズロン用量は、ラットでは 0.12～1.85mg/L air、ウサギでは 0.15～1.99mg/L air であった。上記試験の一部では、用量が mg/kg 体重単位ではなかった。

ジフルベンズロンの反復投与毒性の主要標的器官は、赤血球、肝臓、脾臓であった。ジフルベンズロンは、メトヘモグロビン血症とスルフヘモグロビン血症を生じる。用量依存的なメトヘモグロビン血症が、経口、経皮、吸入曝露後に認められた。当該作用は最も高感度なotoxicological parameterで、toxicological endpointとみなすことができる。メトヘモグロビン血症の発生は、赤血球中の4-クロロアニリン濃度（最高392ng/g）により説明できると考えられる。他の毒性作用としては、肝酵素活性の上昇、臓器重量の増加、病理組織学的所見（ヘモジデローシス、軽度の細胞壊死など）の報告があった。NOELを特定できたのは、Wistarラット経口13週間試験の12.5mg/kg飼料と、マウス6週間経口試験の16mg/kg飼料（2mg/kg体重/日に相当）のみであった。しかし、マウス試験で検討したパラメータの範囲は限られていた。イヌ試験の経口投与NOELは、6週間試験では4mg/kg体重/日、52週間試験では2mg/kg体重/日であった。イヌ試験ではメトヘモグロビン形成を基に、最低NOELを2mg/kg体重/日（52週間経口試験）とした。

生殖毒性試験は、ラットとウサギで実施した。最高160mg/kg飼料用量と最高50000mg/kg飼料用量をそれぞれ検討する2件のラット（CD系）2世代試験、ならびに、1000および100000mg/kg飼料用量を検討するラット（ALA:CFY系）1世代試験を実施した。交配能、妊娠率、妊娠期間、同腹児パラメータ、または、異常のタイプと分布に対する投与関連の作用は当該試験では認められなかった。しかし、ラットで500～50000mg/kg飼料用量を検討した1世代試験と2世代試験では用量依存的毒性作用が、全試験群の親世代と出生児で認められた。毒性作用としては、肝臓と脾臓で重量増加と小葉中心肝細胞腫脹など、ならびに血液学的パラメータの変化（両世代の親でメトヘモグロビン値の上昇）が認められた。50000mg/kg飼料用量では、出生児の離乳前発育に対する有害作用の誘発を認めた。したがって、これらの試験から母体毒性NOELは特定できなかったが、生殖機能NOELは50000mg/kg飼料（2403～8020mg/kg体重に相当）と特定できた。

1～4mg/kg体重と1000mg/kg体重の経口用量をそれぞれ用いた2件のラット（CD系）催奇形性試験、ならびに、1～4mg/kg体重と1000mg/kg体重の経口用量をそれぞれ用いた2件のウサギ（New Zealand white）試験を実施した。投与による母体毒性の誘発、胎児毒性または催奇形性の証拠は認められなかった。これらの作用に対するNOELは

1000mg/kg 体重以上と特定できた。

ジフルベンズロンの変異原性の有無については、適切に実施した一連の *in vitro* および *in vivo* 試験で検討した。原核生物系 (Ames 試験 5 件) と真核生物系 (L5 178Y マウスリンパ腫細胞、ラット肝細胞と W1-38 細胞での不定期 DNA 合成) の遺伝子突然変異試験、ならびに、染色体異常試験 (哺乳動物細胞遺伝学的検査、小核試験、マウス優性致死試験) を実施した。実施したいずれの試験でも、ジフルベンズロンの結果は陰性であった。また、2 件の *in vitro* 試験 (宿主媒介経胎盤発癌分析と BALB/3T3 細胞での悪性転換) を実施した結果、ジフルベンズロンが細胞形質転換を誘発しないことが分かった。したがって、ジフルベンズロンが変異原性を有する可能性はないと結論できる。

2 件の長期毒性/癌原性試験を Sprague-Dawley ラットで実施し、ジフルベンズロンを 104 週間混餌投与した。最初の試験 (非 GLP) では、雄に 0、10、20、40、160mg/kg 飼料 (0、0.35、0.70、1.43、5.83mg/kg 体重/日に相当)、雌に 0、0.43、0.88、1.73、7.05mg/kg 体重/日用量を用い、第 2 の試験 (GLP 準拠) では、雄に 0、156、625、2500、10000mg/kg 飼料 (0、5.8~12.5、23.7~49.5、91.4~194.3、238~790mg/kg 体重/日に相当)、雌に 0、7.4~15.5、28.2~63.9、94.7~248、493~1156mg/kg 体重/日用量を用いた。被験ラットの腫瘍プロファイルは両試験で同様で、ジフルベンズロンのラット発癌性を示唆する証拠は認められなかった。しかし、非 GLP 試験では生存率が極めて低かった。メトヘモグロビンレベルの上昇を基に、当該試験では NOEL を 40mg/kg 飼料 (雄では 1.73mg/kg 体重/日、雌では 1.43mg/kg 体重/日に相当) とした。GLP 試験では、検討した最低用量 (5.8 ~12.5mg/kg 体重) でラットに作用 (骨髄検査値の低下: 赤血球比、メトヘモグロビンおよびスルフヘモグロビン値の上昇、ヘモジデローシス) が認められたことから、NOEL は特定できなかった。

CFLP マウスの 80 週間非 GLP 催腫瘍性試験では、ジフルベンズロンを 0、4、8、16、50mg/kg の混餌用量 (雄では 0、0.34、0.67、1.39、4.30mg/kg 体重/日、雌では 0、0.42、0.80、1.58、4.87mg/kg 体重/日に相当) で投与した。最終殺処分雌マウスではリンパ肉腫の発現率に陽性の傾向が認められた。しかし、対比較の結果、有意性が認められたのは 8mg/kg 飼料群のみで、被験雌マウスの中でも投与中に死亡した例と当該試験の終了時に殺処分した例のリンパ肉腫の所見を合計した場合でも、対照との有意差は認められなかった。試験中

に死亡した雌マウス例、または、同例と 80 週間後に殺処分した例とを合わせた雌マウス例の各種リンパ細網腫瘍の発現率に統計学的有意差は認められなかった。

この結果については、0、16、80、400、2000、10000mg/kg 飼料（雄では 0、1.24、6.40、32.16、163.29、835.55mg/kg 体重/日、雌では 0、1.44、7.26、35.38、186.59、958.51 に相当）用量を HC/CFLP マウスに 91 週間投与した別の長期毒性/癌原性試験 (GLP 準拠) で確認した。当該試験では、リンパ肉腫の発現率が雌雄対照群で最も高かった。本試験で認められた腫瘍の全体的な発現率と分布は、被験マウス系の自発的な腫瘍プロファイル内にあるとみなした。400mg/kg 飼料以上では、反復投与毒性試験で認められた作用と同様の作用が肝臓と脾臓で認められた。当該試験では 16mg/kg 飼料用量（雄と雌でそれぞれ 1.24 と 1.44mg ジフルベンズロン/kg 体重/日に相当）を NO(A)EL とみなしたが、52 週時の雄で相対メトヘモグロビン（%合計血色素）値、52 週時の雄雌と 78 週時の雌で相対スルフヘモグロビン（%合計血色素）レベルに統計学的に有意な上昇が時として認められた。しかし、これらの作用は一過性で、対照群の値も顕著に変動していたことから、同作用は軽度で、この用量では、生物学的および毒性学的意義はないとみなした。

ラットおよびマウス試験 4 件全体から、変異原性試験の結果が陰性であったことを考慮し、マウスとラットではジフルベンズロンの癌原性の証拠は認められなかったとの結論を下した。

ヒト観察所見についての試験結果は提出されなかった。

Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues (JMPR) では 1981、1984、1985 年、International Programme on Chemical Safety (IPCS) では 1996 年にジフルベンズロンが評価された。JMPR と IPCS では、提出のあったイヌ (2mg/kg 体重)、ラット (40mg/kg 飼料、約 2mg/kg 体重に相当)、マウス (16mg/kg 飼料、約 2.4mg/kg 体重に相当) の長期毒性/癌原性試験で認められたメトヘモグロビン形成の NOEL に安全係数 100 が適用され、ADI は 0.02mg/kg 体重/日とされた。摂餌量は標準的な数値で、ラットとマウスの試験では測定されなかった。

ジフルベンズロンの毒性 ADI は、最も感受性の高い動物種と考えられるマウスの長期毒性/癌原性試験から導いた NO(A)EL 16mg/kg 飼料(雄と雌でそれぞれ 1.24 と 1.44mg/kg 体

重/日に相当) に安全係数 100 を適用し、0.0124mg/kg 体重/日 (60kg のヒトで 744  $\mu$ g/日に相当) とした。



**257 シペルメトリン (Cypermethrin)**

**EU**

**(A-EU-257-EMEA/MRL/403/98-FINAL)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Cypermethrin. Summary report (1) (1998)**

シペルメトリンの急性毒性は、年齢、性別、動物系、溶媒の性質、環境条件などの因子による変動性と依存性が極めて高かった。シス異性体は、トランス異性体よりも急性毒性が高かった。シペルメトリンの急性経口 LD<sub>50</sub> は、シス:トランス異性体比がコーン油では 90:10 で、雌ラットでは 367mg/kg 体重であった。シペルメトリンの急性経口 LD<sub>50</sub> は、同じ動物種に対してシス:トランス異性体比が 40:60 で、同条件で 891mg/kg 体重であった。毒性の徴候として、流涎、驚愕反応の亢進、運動失調、痙性歩行 (splashed gait)、振戦、痙攣が認められた。ミエリン変性と軸索変性症が致死用量で認められた。

中枢神経系毒性の徴候は、ラットとイヌの 3 カ月反復投与試験で認められた。NOEL は、それぞれ 100 および 50mg/kg 飼料 (5 および 12.5mg/kg 体重/日に相当) であった。

同腹児のサイズと体重の低下を認めたラット 3 世代試験の用量では、親の増体量減少も認められた。NOEL は 5mg/kg 体重/日であった。シペルメトリンは、母体毒性用量で、ラットまたはウサギに催奇形性、胎児毒性のいずれも示さなかった。これらの試験では、ウサギにコーン油で 0、20、50、120mg/kg 体重/日のシペルメトリンを妊娠 6~18 日に経口投与するか、ラットにコーン油で 0、17.5、35、70mg/kg 体重/日のシペルメトリンを妊娠 6~15 日に経口投与した。

シペルメトリンの変異原性は、バクテリアと V79 チャイニーズハムスター細胞の *in vitro* 遺伝子突然変異試験、細胞遺伝試験、ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では認められなかった。しかし、*in vivo* 変異原性試験では矛盾した結果が得られた。マウス骨髓小核試験では、経口および経皮投与時に陽性の結果が得られたが、腹腔内投与時では陰性であった。姉妹染色分体交換頻度の用量依存的增加が、皮下投与後のマウス骨髓で認め

られた。シペルメトリンはチャイニーズハムスター骨髄では染色体異常を誘発せず、優性致死試験の結果も陰性であった。陽性の結果は、マウス骨髄の染色体異常試験、小核試験、精子異常試験、マウス脾臓細胞の *in vitro* 細胞遺伝試験を含む複数の発表済み試験で報告されている。しかし、当該試験は報告内容がしばしば不十分で、動物の数、多染性赤血球数の記録、陽性対照群の設置など、Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) ガイドラインに準拠していなかったことから、当該報告結果に信頼を置くべきではないと結論した。また、圧倒的証拠から、シペルメトリンが変異原性を有さないことが示唆されている。

約 0、0.05、0.5、5、または 50mg/kg 体重/日相当のシペルメトリンを混餌投与したラット 2 年試験で腫瘍発現率の上昇が認められたが、各群の被験動物数が極めて少なく、発癌能の評価が不十分であった。NOEL は、高用量の増体量減少を基に 5mg/kg 体重/日とした。米国環境保護庁 (EPA) に提出されたラット慢性毒性/癌原性併合試験の要約によれば、52 匹/性別/用量のラット群が、0、1.0、7.5、または 75mg/kg 体重/日の摂取量に相当するシペルメトリンを 2 年間混餌投与された。癌原性の証拠がなかったことから、米国環境保護庁は高用量での体重減少、軽度の血液学的および臨床的な化学変化、肝臓での適応変化を基に、NOEL を 7.5mg/kg 体重/日と結論した。1600mg/kg 飼料を給餌したマウスでは良性肺胞腫瘍の発現率上昇が認められた。WHO Task Group は当該試験を評価した結果、良性肺腫瘍の増加は、既存対照発現率と比較した場合に、懸念材料とするには不十分であると結論した。既存の報告書からは、シペルメトリンが腫瘍プロモーターとして作用することが示唆されているが、別の試験で 800mg/kg 飼料シペルメトリンにより齶歯目の肝臓で GST-P 陽性巣の増加が認められなかったことから、この結果は否認された。シペルメトリンは発癌能を有さないと結論した。

*in vitro* 試験からはシペルメトリンが免疫調節性作用を有する可能性が示唆されている他、ラットおよびウサギの *in vivo* 試験では抗体産生に影響を及ぼすことが明らかとされている。しかし、 $\alpha$  シペルメトリンを用いた別の試験で、0、4、8、または 12mg の  $\alpha$  シペルメトリン/kg 体重/日をラットに 28 日間経口投与した場合に免疫学的、血液学的、病理学的検査値に対する作用は認められなかった。

シペルメトリンの職業被曝者では、顔面と他の曝露体表面における一過性の感覚異常が報告されている。感覚異常は、局所感覚神経終末の自発的な反復発射によるもので、閾値がシペルメトリンにより一時的に低下したためと考えた。

Wistar ラットの群には、0 (ジメチルスルホキシド)、25、50、100、150、または 250mg/kg 体重/日のシペルメトリンを 1 日 1 回、7 日間経口投与した。ラットは投与開始から 3~4 週間後に殺処分し、左右の坐骨/後方脛骨神経を検査した。神経筋機能は、傾斜板試験と末梢神経損害により、神経組織ホモジネート中の  $\beta$ -グルクロニダーゼと  $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の上昇を参考に検討した。100mg/kg 体重以上を投与したラットでは、毒性の徵候と酵素活性の上昇が 150mg/kg 体重で認められた。神経毒性の全体的な NOEL は 50mg/kg 体重/日であった。

シペルメトリンの ADI は、ラットの 3 カ月および 2 年試験とラット 3 世代試験の NOEL 5mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、 $50 \mu\text{g}/\text{kg bw}$  ( $3000 \mu\text{g}/\text{人}$ ) とした。この値は、Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives (JECFA) が採択した ADI の値と同じであった。しかし、 $\alpha$  シペルメトリンに対しては ADI が  $15 \mu\text{g}/\text{kg bw}$  ( $900 \mu\text{g}/\text{人}$ ) と比較的低く設定されている。同物質は、最も毒性の高い 2 つのシス異性体から成っていた。シペルメトリンの異性体の組成は、製造原料によって顕著に変化した。ある原料のシペルメトリンは、90%以上が 4 つのシス異性体で占められていた (高シスシペルメトリンとして知られる)。こうした理由から、 $\alpha$  シペルメトリンに対して確立された ADI を用い、MRL を検討すべきと結論した。



275 シロマジン (Cyromazine)

EU

(A-EU-275-EMEA/MRL/606/99-FINAL)

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Committee for Veterinary Medicinal Products. Cyromazine. Summary report (1) (1999)

シロマジンは低い急性経口毒性を示す。経口 LD<sub>50</sub> 値は、マウスが 2029mg/kg 体重、ラットが 3387mg/kg 体重、ウサギが 1467mg/kg 体重であった。

反復投与経口毒性試験はラットで 1 件 (0、30、300、1000、3000mg/kg 飼料を 90 日間)、イヌで 2 件 (0、30、300、1000、3000mg/kg 飼料を 90 日間、または 0、30、300、3000mg/kg 飼料を 26 週間、いずれの試験も回復期間は 4 週間) 実施した。摂餌量減少（軽微な増体量減少を伴う）が、1000 および 3000mg/kg 飼料の両動物種群で認められた。雌雄イヌの最高用量群で軽微な貧血症と血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の上昇が投与期間を通じて認められたが、回復期間中に正常に回復した。投与関連の病理組織学的な病変は雌雄いずれにも認められなかった。これら反復投与試験のうち、26 週間イヌ試験から 300mg/kg 飼料 (9.1mg/kg 体重/日に相当) の最低 NOEL を導いた。

12 カ月の混餌投与毒性試験では、ビーグル犬に 0、50、200、800、または 3500mg/kg 飼料濃度（雄では 0、1.37、5.74、22.8、93.7mg/kg 体重/日、雌では 0、1.47、6.03、24.9、110mg/kg 体重/日に相当）でシロマジンを混餌投与した。血液学的パラメータの変化が 800mg/kg 飼料の雄と 3500mg/kg 飼料の雌雄で認められ、血色素、ヘマトクリット、赤血球数の減少、総蛋白の増加がみられた。3500mg/kg 飼料ではさらに、平均赤血球容積、平均血球血色素、トリグリセリド値、好塩基球数、血漿クレアチニナーゼ活性の値が低かった。その他、高用量雌では血漿クロールレベルの上昇が認められた。心臓および肝臓の重量は雌 800mg/kg 飼料群と雌雄 3500mg/kg 飼料群で増加し、腎臓重量は高用量雌でわずかに増加した。高用量群では心筋炎が認められ、雄 1 匹では心筋の患部に軟骨化生も認めた。骨髄の細胞過形成と腎尿細管病変が高用量群で認められた。50mg/kg 飼料ではいずれの作用も認められなかった。200mg/kg 飼料では、極めて軽微な合計血漿蛋白量の増

加が雄イヌでのみ認められた。この増加は一部の時点では統計学的に有意であったが、増加は極めて軽微（最大 10%）で、時間を通じて一貫しておらず、血漿グロブリンの増加を除いて他の所見は認められなかった。グロブリン濃度の上昇はやや顕著（最大 20%）であったが、計算により求めた値（総蛋白・アルブミン）であり、アルブミン濃度が各群で同レベルで、時間を通じて一定しており（非特異的プロムクレゾールグリーン法を使用）、各群（対照群を含む）で時間と共に増加した総蛋白と対照的である。以上から、これらの所見が生物学的に意義のある可能性は低く、有害とはみなされないと結論した。したがって NOAEL は当該試験の雌で認められた血液学的変化と心臓および肝臓の相対重量の増加を基に、200mg/kg 飼料（5.74mg/kg 体重/日に相当）とした。

シロマジン皮膚塗布の忍容性を 2 件のヒツジ試験で検討した。30g シロマジン/匹を噴射した場合に、投与関連の変化は、体重、ヘマトクリット、血漿グルタミン酸脱水素酵素、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性のいずれにも認められなかった。12g シロマジン/匹を噴射した場合に、胎児発育、出生率のいずれにも影響は認められなかった。

ラット 2-世代生殖試験（0、30、1000、3000mg/kg 飼料）では、シロマジンによる生殖能への影響は認められなかつたが、母体毒性用量では、周産期死亡率の上昇と出生児体重の減少が認められた。NOEL は親世代での体重への作用を基に、30mg/kg 飼料（2mg/kg 体重/日に相当）とした。

ラット経口催奇形性試験（0、100、300、600mg/kg 体重/日）でシロマジンの催奇形性作用は認められなかつた。複数のウサギ催奇形性試験（5～75mg のシロマジン/kg 体重/日を経口投与）では、対照群を含むいずれの群でも様々な奇形の発現率が低く、用量・反応関係がみられないことが明らかとなつた。したがって、ウサギではシロマジンの催奇形性の証拠はないと結論した。

シロマジンの変異原性の有無については、in vitro 試験 (*Salmonella typhimurium* によるサルモネラ・ミクロソーム試験、マウス L5178Y 細胞[TK-遺伝子座]と V79 チャイニーズハムスター細胞[HPRT-遺伝子座]による遺伝子突然変異試験、*Saccharomyces cerevisiae* による酵母試験、ヒトリンパ球による染色体異常試験、ラットとマウス肝細胞による不定

期 DNA 合成[UDS]試験)、ならびに in vivo 試験 (マウスによる腹腔内哺乳動物スポット試験、マウス経口優性致死試験、マウス経口小核試験、ハムスター経口核異常試験) により評価した。結論が明確でないマウススポット試験を除く、いずれの試験も陰性であった。シロマジンは、非遺伝子毒性化合物と考えられる。

シロマジンの長期毒性/癌原性試験はラット (0、30、300、3000mg/kg 飼料) で、癌原性試験はマウス (0、50、1000、3000mg/kg 飼料) で実施した。腫瘍発現率はシロマジン投与により影響されないようであったが、両動物種の最高投与群では一部の腫瘍発現率が境界域の有意差を示した。また、摂餌量の減少が主な原因とみられる体重減少を除き、全身毒性がラットとマウスの当該最高用量群では認められなかった。3000mg/kg 飼料より高用量を投与するのが望ましいとも考えられるが、3000mg/kg 飼料で摂餌量が減少したことを考えれば現実的ではない。以上からシロマジンはラットとマウスで発癌性を示さないと結論した。当該ラット試験の NOEL は、雌での体重変化を基に、30mg/kg 飼料 (1.8mg/kg 体重/日に相当) とした。当該マウス試験の NOEL は、雄での体重作変化を基に、15mg/kg 飼料 (6.5mg/kg 体重/日への相当) とした。

ラット長期毒性/癌原性試験の全体的な NOEL 1.8mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.02mg/kg 体重 (すなわち 1.2mg/人) とした。この数値を四捨五入すると、Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR) が同じ毒性データを基に確立した ADI の値と一致する。



**321 ダイアジノン (Diazinon)**

**EU**

**(A-EU-321-EMEA/MRL/059/95)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Diazinon (Diampylate). Summary report**

ダイアジノンは、マウスとラットに中等度の急性経口毒性を示す。認められた臨床徴候は、コリンエステラーゼ阻害と一致しており、鎮静、振戦、痙攣、運動失調などが認められた。世界保健機構はダイアジノンを中程度に危険な (moderately hazardous) 物質に分類している。

マウス、ラット、イヌ、サルで亜慢性/慢性経口毒性試験を実施した。イヌ 1 年試験の脳コリンエステラーゼ活性の阻害を基に、NOEL は 0.015mg/kg 体重/日とした。ラット経口 90 日試験では、250mg/kg 以上で脳コリンエステラーゼ活性の阻害を認めたことから、NOEL は 0.3mg/kg 体重 (5mg/kg 混餌濃度) とした。

マウス癌原性試験では、ダイアジノンを 0、100、または 200mg/kg の混餌濃度で 103 週間投与した。癌原性の証拠は認められなかった。

ラット癌原性試験では、ダイアジノンを 0、400、または 800mg/kg の混餌濃度で 103 週間投与した。癌原性の証拠は認められなかった。

長期間毒性/癌原性試験では、ラットに 0、0.1、1.5、125、または 250mg/kg 濃度でダイアジノンを含む飼料を最高 99 週間与えた。NOEL は、125mg/kg 以上で赤血球および脳コリンエステラーゼの阻害を認めたことから、1.5mg/kg (0.07mg/kg 体重/日に相当) とした。癌原性の証拠は認められなかった。

エンドポイントの異なる 12 件の変異原性試験を *in vivo* および *in vitro* で、原核生物と真核生物を用いて実施した。その結果、ダイアジノンは変異原性を有さないと結論した。

多世代生殖試験を 0、10、100、または 500mg/kg の混餌濃度を用い、ラットで実施した。NOEL は、100mg/kg での F1 世代の親の増体量減少と F1 出生児の生存率低下および体重減少を基に、10mg/kg (0.5mg/kg 体重/日に相当) とした。

2 件の催奇形性試験をラットで実施し、ダイアジノンを 0、10、15、20、50、100mg/kg 体重/日用量で経口投与した。母体毒性（体重減少と摂餌量減少により示唆）が 100mg/kg 体重/日で認められた。この用量の胎児に対する作用として、骨化遅延と痕跡状過剰肋骨の発現率上昇が認められた。NOEL は母体毒性と胎児毒性を基に、20mg/kg 体重/日とした。  
催奇形性の証拠は認められなかった。

ウサギ催奇形性試験で 0、7、25、または 100mg/kg 体重/日を経口投与したところ、100mg/kg 体重/日で母体毒性の臨床徵候、死亡率上昇、増体量減少を認めた。NOEL は 25mg/kg 体重/日であった。催奇形性の証拠は認められなかった。

ダイアジノンの催奇形性を示す実験的証拠が、鶏胚を用いた試験で認められた。しかし鶏胚に、妊娠哺乳動物とその受胎産物の間に存在する解剖学的および生理的な関係に類似した点はなかったことから、ダイアジノンは哺乳動物に対して意義のある催奇物質ではないと判断した。

雌鶏の神経毒性試験では、まず、28mg/kg 体重/日用量で投与した後（アトロピン前処理により保護）、3 週間観察し、再び 13mg/kg 体重ダイアジノンを単回投与した後、さらに 3 週間観察期間をおいた。当該試験で、遅発性神経毒性の証拠は認められなかった。

ダイアジノンを 4 名のヒト男性志願者で評価し、0.025mg/kg 体重/日のダイアジノンをカプセルで 34~36 日投与した。血漿または赤血球コリンエステラーゼ活性、血液化学または尿検査値に対する投与に関連した一貫した作用は認められなかった。臨床作用の報告はなかった。NOEL は 0.025mg/kg 体重/日であった。ヒト男性志願者 4 名による当該試験で求めた NOEL は、1966 年に実施したヒト被験者 6 名で 50W 製剤を検討した第 2 の経口毒性試験により裏づけられた。有効成分 0.025mg/kg 体重/日用量を 3 名の被験者に 43

日間投与した。赤血球コリンエステラーゼに対する影響は認められなかつた。0.02mg/kg 体重/日用量を 3 名に連続した 37 日間投与した場合でも、赤血球コリンエステラーゼへの影響はなかつた。

ヒト志願者試験の NOEL 0.02mg/kg 体重/日に安全係数 10 を適用し、1 日許容摂取量は 0 ~0.002mg/kg 体重とした。この ADI の値は、1993 年に Joint Meeting on Pesticides Residues (JMPR) が求めた値と同じである。



327 チアベンダゾール (Thiabendazole)

EU

(A-EU-327-EMEA/MRL/269/97-FINAL)

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

Committee for Veterinary Medicinal Products. Thiabendazole. Summary report (2) (1997)

チアベンダゾールは、経口投与すると低急性毒性を示す。経口 LD<sub>50</sub> 値は、マウスでは 2400 ~3810mg/kg 体重、ラットでは 3300~8600mg/kg 体重及びウサギでは 3850mg/kg 体重であった。腹腔内投与後の LD<sub>50</sub> 値は、マウスでは 430mg/kg 体重及びラットでは 1850mg/kg 体重であった。静脈内投与後の LD<sub>50</sub> 値は、マウスでは 130mg/kg 体重及びラットでは 150mg/kg 体重であった。高用量で見られた急性毒性症状は、体重低下、衰弱、運動失調、昏睡と中枢神経系の抑制であり、症状発現後呼吸不全により死亡に至った。イヌに 200 及び 300mg/kg 体重を急性経口投与、及び 25mg/kg 体重を静脈内投与すると嘔吐が見られた。イヌ又はネコに 4000mg/kg 体重を単回経口投与しても血圧、心電図及び呼吸に及ぼす影響は見られなかった。

マウスにチアベンダゾールを 250 及び 500mg/kg 体重/日の用量で 7 日間以内経口強制投与すると、尿細管及び糸球体に腎障害が見られた。3 週間及び 6 週間の予備試験では、マウスにチアベンダゾールを 0、50、150、300、600 及び 900mg/kg 体重/日の用量で混餌投与しても死亡は見られず、一般状態の変化もなかったが、600mg/kg 体重/日の用量では、摂餌量及び体重増加量の低下が見られた。

マウスを用いた 13 週間混餌投与毒性試験では、チアベンダゾールを 0、8000 及び 16000mg/kg の濃度で投与した。これは、雄では約 0、1450 及び 2300mg/kg 体重/日、雌では 0、1650 及び 2800mg/kg 体重/日の用量に相当した。雄の全投与群及び雌の最高用量では有意な体重減少が見られたが、摂餌量の低下は雄の最高用量のみに認められた。血液学的検査では、全投与群において影響が見られた項目は赤血球パラメータ (rbc、pcv、MCHC、MCH) の減少であった。これらの群では、血小板数の低下及びリンパ球減少に伴う軽度の好中球増加が見られた。血清トランスアミナーゼ (ALT 及び AST) は、全投与群で上昇し

た。肝臓、脾臓及び腎臓の重量は大部分の投与群で増加し、小葉中心性の肝細胞性壊死、胆管増殖、脾臓のヘモジデリン沈着、壊死、腎尿細管の線維症及び萎縮腎尿細管、尿管上皮細胞の過形成が見られた。NOEL は、本試験に関して推定されなかった。

現行のガイドラインに準拠して実施された 30 日間試験では、ラットに 0、100、400、800、1200 及び 1600mg/kg 体重/日の用量で経口強制投与した。400mg/kg 体重/日以上の用量で肝毒性及び貧血が見られた。体重増加量の低下が全投与量で見られたことから、NOEL は本試験に関して推定されなかった。

ラットに 2500 及び 5000mg/kg の用量で 6 週間投与すると、貧血及び肝腫大が見られた。ラットにチアベンダゾールを 0、500、1000、2000、4000 及び 8000mg/kg の用量で混餌投与すると、4000mg/kg 以上の用量では、体重増加量の低下、摂餌量の低下、貧血（平均赤血球容積、ヘモグロビン及び PCV の低下）が見られた。総白血球数は、8000mg/kg でも減少した。本試験に関する NOEL は、2000mg/kg（200mg/kg 体重/日）であった。

ラットにチアベンダゾールを 0、9、37、160 及び 320mg/kg 体重/日の用量で 14 週間混餌投与すると、37mg/kg 体重/日以上の用量で体重増加量が低下した。160 及び 320mg/kg 体重/日では、赤血球数は低下したが、血清コレステロールが増加した。37mg/kg 体重/日以上の用量では、肝臓及び甲状腺の重量が増加し、小葉中心性の肝細胞性肥大、甲状腺の濾胞細胞肥大及び骨髓赤血球過形成が見られた。本試験に関する NOEL は 9mg/kg 体重/日であった。

現行のガイドラインに準拠して実施されていない試験では、ラットにチアベンダゾールを 0、25、100 及び 400mg/kg 体重/日の用量で 14 週間強制経口投与した。2 つの高用量では、体重増加量の低下、貧血、血清コレステロール増加、小葉中心性の肝細胞性肥大に伴う肝臓重量の増加、濾胞細胞過形成を伴う甲状腺腫大、腎結石、腎臓移行性上皮過形成、無腺胃上皮細胞の変性及び脾臓のヘモジデリン沈着が見られた。本試験に関する NOEL は 25mg/kg 体重/日であった。

6 カ月間試験において、ラットに 0、12.5、25、50、100、200 及び 400mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。200mg/kg 体重/日以上の用量では、体重増加量の抑制が認められた。400mg/kg 体重/日の血液学的検査では、赤血球パラメータ、白血球減少及び好中球増加が見られた。骨髄形成不全及び血清アルカリ性ホスファターゼの高値が最高用量で見られた。雌雄 100mg/kg 体重/日群において、肝臓の腫大及び胸腺のヘモジデリン沈着症が見られ、

50mg/kg 体重/日群雌でも肝臓が腫大した。200mg/kg 体重/日群ラットの胸腺ではコロイド数減少が見られた。本試験に関する NOEL は 25mg/kg 体重/日であった。

ビーグル犬にチアベンダゾールを 0、35、75 及び 150mg/kg 体重/日の用量で 14 日間ゼラチン錠剤を用いて毎日 1 回経口投与した。対照群を含む全投与群において、胆嚢上皮の細胞質の空胞化が見られたが、発生率及び重症度は中用量群及び高用量群で最高であった。最高用量では、肝臓の相対的重量の増加（対応する病理組織学的所見なし）及び貧血も認められた。本試験に関する NOEL は 35mg/kg 体重/日であった。

ビーグル犬にチアベンダゾールを 0、10、40 及び 160mg/kg 体重の用量で 53 週間 1 日 1 回経口投与した。若干の血液学的な変化が高用量群で見られた：赤血球数、ヘモグロビン及び PCV が低下したが、多くの有核赤血球、多染性赤血球及びヘモグロビンの増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長並びに血小板数の増加が認められた。全投与群において絨毛間で濃縮された胆汁及び胆嚢の絨毛の先端の上皮細胞質の空胞化の発生率が上昇した。肝臓重量は中用量及び高用量群（雌雄別に測定せず）で有意に増加したが、関連する病理組織学的所見はなかった。甲状腺重量はわずかに増加したが、同時に試験した対照群値と統計学的に有意な差は認められなかった。甲状腺の濾胞細胞の過形成が 160mg/kg 体重/日投与群の数匹のイヌで見られたが、その他の群のいずれにも見られなかった。腎臓の遠位尿細管の上皮性空胞化の発生率の増加が中用量及び高用量雌で見られた。中用量及び高用量雌雄の半数において、脾臓の赤血球産生及び脾臓のヘモジデリン沈着の発生率の増加並びに膀胱上皮への細胞質の封入（リポフスチン様）の発生率の増加が見られた。脾臓のヘモジデリン沈着症は、低用量群の雄動物の半数にも認められた。40mg/kg 体重/日以上の用量では毒性が見られたが、10mg/kg 体重/日では胆嚢及び脾臓の軽度の変化が唯一の影響であった。これらの影響は、チアベンダゾールの固有の毒性には無関係であると考えられた。低用量で見られた作用はいずれも投与に関連するとは考えられなかった。従って、本試験に関する NOEL は 10mg/kg 体重/日と考えられていた。

2 例の動物/性/群のみを用いた試験（現行のガイドラインに準拠せず）において、ビーグル犬に 0、20、100 及び 200mg/kg 体重/日の用量を 2 年間経口投与した。最高用量では、体重増加量の減少及び赤血球数の低下が見られた。100 及び 200mg/kg 体重/日では、脾臓、肝臓、リンパ節及び骨髄のヘモジデリン沈着が認められた。本試験に関する NOEL は 20mg/kg 体重/日であった。

現行のガイドラインに準拠していない追加のイヌを用いた2年間試験(3例/性/群)において、ビーグル犬にチアベンダゾールを0、20、50及び125mg/kg体重/日の用量で経口投与した。死亡数は最高用量で上昇し、本用量の大部分のイヌの肝臓で中等度の慢性炎が見られた。50mg/kg体重群の雄動物のみに体重増加量が減少した。ヘモグロビン及びPCVは、試験期間中の種々の測定時点において中用量及び高用量群で減少した。本試験に関するNOELは20mg/kg体重/日であった。

現行のガイドラインに準拠していないイヌを用いて試験において、ビーグル犬にチアベンダゾールを0、10、100及び200mg/kg体重/日の用量に到達するまで漸増して127日間経口投与した。その後、これらの用量は、更に104週間投与した。2つの高用量において、副腎、肝臓及び腎臓の重量(相対重量及び絶対重量)の増加が見られ、ヘモジデリン沈着が数種の器官で認められた。最高用量では、体重増加量の増加及び貧血が見られた。本試験に関するNOELは10mg/kg体重/日であった。

雌マウスにチアベンダゾールを2mgの用量で2年間混餌投与すると、体重増加量は並行して投与した対照群より低かった。投与マウスでは尿中ブドウ糖及び蛋白濃度の増加並びに赤血球数の減少が見られたが、白血球数は増加した(白血球百分率には影響がない)。血清グアノシン三リン酸(GTP)は上昇した。脾腫大が投与マウスの大半で見られた。腫瘍のタイプには過剰な発生率は見られなかった。2mgのチアベンダゾールに5mg/kgのジフェニールを加えて2年間混餌投与した雌マウスのもう一方の群でも類似の所見が見られた。マウスを用いた長期毒性試験/発癌性試験において、チアベンダゾールを雌動物に0(3種の対照群)、220、660及び2000mg/kg、雄動物に対して、0(3種の対照群)、60、2000及び5330mg/kgの用量で、2年間以内混餌投与した。試験初期に、低用量の雌動物には660mg/kgを混餌投与したが、7週間後に60mg/kgとした。これらの用量の摂餌濃度は、雄動物では0、5.6~8.3、63~121及び184~372mg/kg体重/日、雌動物では0、5.7~9.9、209~368及び534~1005mg/kg体重/日の範囲であった。中用量及び高用量群雌雄では、81週目以降に、死亡率が上昇し、これらの群の動物(及び対照群の対応する比率)の数匹は切迫屠殺した。この場合、生存率は20%以下であり、心筋の血栓症が高用量の主な死因であった。体重増加量は、中用量及び高用量雄並びに高用量雌で減少した。肝臓重量は高用量群雌雄動物で増加し、腎臓重量は中用量及び高用量雄並びに高用量雌で減少した。2000mg/kgの雌雄マウス及び5330mg/kgの雌で動脈血栓の発生率が高かった。その他投与

に関連した病変はなんら見られなかった。腫瘍の発生率及び発生時期は、チアベンダゾールの投与に影響を受けなかった。本試験に関する NOEL は雄雌に関してそれぞれ 220 及び 60mg/kg の混餌用量であった。これらは、それぞれ、5.6~8.3 及び 5.7~9.9mg/kg 体重/日に対応する濃度範囲であった。

現行のガイドラインに準拠しなかったラットを用いた長期混餌投与毒性試験において、チアベンダゾールを 0、10、40 及び 160mg/kg 体重/日の用量が得られるように、2 年間混餌投与した。最高用量では、体重増加量が減少した。甲状腺及び下垂体重量は、最高用量の雄で増加したが、投与に関連した病理組織学的変化は見られなかった。血液学的検査、臨床化学的検査及び尿検査には、投与による影響が見られなかった。本試験に関する NOEL は 40mg/kg 体重/日であった。

長期毒性試験/発癌性試験では、ラットにチアベンダゾールを 10、30 と 90mg/kg 体重/日の用量で 106 週間混餌投与した。2 種の対照群には、薬物を含まない飼料のみを投与した。本試験の死亡率（雄では 40~42%、雌では 52~64%）は、ラットを用いた 2 年間試験で予想される死亡率より高値であったが、対照群より投与群では高くなかった。摂餌量及び体重増加量の減少が中用量及び高用量雄並びに高用量雌で見られた。赤血球数、血液ヘモグロビン量及び PCV の減少が、最高用量群雌雄に認められた。肝臓及び甲状腺の相対（体重比）重量は、高用量雌雄で増加した。病理組織学的検査では、中用量及び高用量群雄において小葉中心性の肝細胞性肥大の有意な発生率の増加が見られ、中用量及び高用量雌並びに高用量雄において腎孟上皮過形成の発生率が増加した。中用量及び高用量雄並びに高用量雌における甲状腺の小胞状腺腫の発生率が増加したが、この増加は高用量雄のみで統計学的に有意であった。ラットにおける甲状腺のびまん性の濾胞性肥大及び／又は限局的濾胞性の濾胞細胞過形成の発生率が中用量及び高用量群で増加した。その他の腫瘍の発生率は、投与による影響を受けなかった。本試験に関する NOEL は 10mg/kg 体重/日である。

ラットで見られる甲状腺の腫瘍形成の機序を検討する試験では、ラットにチアベンダゾールを 0、10、90 及び 270mg/kg 体重/日の用量が得られるように 13 週間混餌投与した。投与期間中、中用量及び高用量群において、血清チロキシンは統計学的に有意の影響がなかつたが、血清 T<sub>3</sub> 濃度は有意に減少し、同群では血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）の有意な増加が大きく見られた。投与期間終了時の剖検では、中用量及び高用量群の相対的肝臓重量

の有意な用量相関性の増加（小葉中心性肝細胞性の過形成を伴う）及び甲状腺重量の有意な用量相関性の増加（びまん性濾胞細胞過形成を伴う）が見られた。13週回復期間終了後に屠殺したラットでは、全投与群における甲状腺及び肝臓重量は対照群の重量と同等であり、過形成はこれらの器官では認められなかった。チロキシンクリアランスのデータから高用量群は対照群と比較して（統計学的に有意）チロキシンクリアランスは有意に44%の増加を示したが、低用量及び中用量のクリアランスは対照群と比較して統計学的に差がなかった。

甲状腺腺腫の発現は、甲状腺ホルモンのクリアランスの上昇に至る肝臓腫大を生じるチアベンダゾール投与に伴うと考えられた。その結果として生じる低血清チロキシン及び／又はT<sub>3</sub>は、より多くの甲状腺刺激ホルモンを生産するために、代償性甲状腺の濾胞細胞過形成を示した。経時的に、連続的な甲状腺の刺激に伴い、濾胞性過形成は小胞状腺腫へと進行した。本試験に関する NOEL は 10mg/kg 体重/日である。

大量の変異原性データが利用可能である。これらのデータからチアベンダゾールは細菌を用いた試験では遺伝子突然変異（哺乳動物細胞を用いた遺伝子変異試験は得られていない）、*in vitro* の染色体の構造的損傷（中期分裂試験）及びシリアンハムスター胚（SHE）細胞を用いた形質転換試験でも遺伝子変異を生じないことを示唆されたが、菌類及び哺乳類細胞系（*in vitro* 中期分裂試験、*in vitro* 小核/動原体試験、c-有糸分裂の導入及び酵母異数性試験を含む）の試験結果から *in vitro* の異数性所見と一致した所見が得られた。チアベンダゾールの *in vitro* での異数性は、一連の *in vitro* 実験でチューブリンに結合した結果であることが示されていて、細胞分裂におけるスピンドル機構の機能障害であるという結果が得られている。体細胞（骨髄の中期分裂試験と骨髄小核試験）か胚細胞（優性致死試験）を用いてバリデートされた経口経路による *in vivo* 変異原性試験の全てが陰性であることが評価された。マウスにチアベンダゾールを腹腔内投与した後の *in vivo* で骨髄細胞を用いた異数性に関する報告が数報あり、それは投与経路が規定されていないマウスの骨髄小核 1 試験及びサルの末梢リンパ球姉妹染色分体交換 1 試験であった。これらの明らかに陽性である試験を実施すること及び報告することの基準は現行の基準では不十分であると考えられた。体重が非常に高いという所見から、経口投与時にチアベンダゾールはなんら *in vivo* の遺伝毒性に影響を与えないことを示したので、食物中のチアベンダゾール残留物は消費者に変異原性のリスクの懸念を生じないと結論された。

マウスを用いた 5 世代生殖試験では、概要のみが報告された。チアベンダゾールを 200、1000 及び 5000mg/kg の用量で混餌投与した。1000mg/kg 以上の用量では、離乳時の胎児体重の減少が見られた。5000mg/kg でも、同腹仔数の減少及び離乳胎児の体重の減少が見られた。本試験に関する NOEL は、200mg/kg の混餌用量 (30mg/kg 体重/日に相当) であった。

2 世代生殖試験では、ラットにチアベンダゾールを 0、10、30 及び 90mg/kg 体重/日の用量で混餌投与した。中用量及び高用量雄並び F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の高用量雌では、用量に相關した体重増加量及び摂餌量の減少が見られた。その他の重要な毒性は、最高用量群のみに認められた。; 妊娠中の F<sub>0</sub> 母動物の体重増加量の減少、離乳前の F<sub>1</sub> 雌新生児及び F<sub>2</sub> 雌雄新生児の低体重であった。生殖行動及び新生児の肉眼的外表には毒性は見られなかった。生殖器官の病理組織学的検査では、投与に関連した影響はなかった。本試験に関する NOEL は 10mg/kg 体重/日である。

現行のガイドラインに準拠して実施されず、要約のみが報告された 2 世代試験では、ラットにチアベンダゾールを最高 500mg/kg (45mg/kg 体重/日に相当) の用量で混餌投与した。生殖行動（妊娠成立数、同腹仔数、死産児数、出生時及び離乳時の新生児体重）及び異常新生児の発現率に及ぼす影響は、いずれの用量でも見られなかった。本試験に関する NOEL は 45mg/kg 体重/日であった。

3 世代生殖試験では、ラットにチアベンダゾールを 0、20、40 及び 80mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。摂餌量及び体重増加量減少が F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の全用量の雄並びに F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の最高用量雌で見られた。母動物の一般状態、母動物の病理組織学的所見、生殖行動及び授乳行動に及ぼす毒性は見られなかった。これらの影響は、チアベンダゾールの固有の毒性よりむしろ飼料のますさに起因する可能性があった。本試験に関する NOEL は 80mg/kg 体重/日であった。

チアベンダゾールの発生毒性を 3 種の異なる供給元から得られた ICR マウスを比較した。妊娠 Jcl : ICR、CRJ : CD-1 (ICR) 及び S1c : ICR 系マウスに 0 (対照)、1157 及び 1389mg/kg 体重の用量で妊娠 9 日目に経口単回投与した。毒性の種類は 3 系統のマウスすべてで共通していたが、Jcl : ICR 系マウスでは最も強かった。対照群と比較すると、全投与群において

て初期吸収率、同腹仔当たりの生存胎児数の減少、胎児体重の減少、胎児異常（主として短尾又は無尾）の発現率の上昇が見られた。

催奇性に対する暴露時期の影響に関する試験では、Jcl : ICR 系マウスに 2400mg/kg 体重の用量で妊娠 6 日目及び 15 日目に単回強制経口投与した。全投与群で死亡率が上昇した。初期吸収数が増加し、後期吸収数は通常、低かった（妊娠 9 日目又は 15 日目に投与した動物では増加した）。胎児体重は減少し、同腹仔数も減少した。大部分の胎児の外表奇形は、9 日目に投与した群で見られ（四肢数の減少、短尾又は無尾、鎖肛）、11 日目又は 13 日目に投与した群では口蓋裂が見られた。大部分の小頭症及び脳脱出の発現率の上昇が、6~8 日目に投与した群で見られた。大部分の骨格異常（融合椎弓、融合椎体・肋骨）が 7 日目、8 日目又は 9 日目に投与した群に見られた。9 日目の群では異常の最高の発現率が見られた。

Jcl : ICR 系マウスにチアベンダゾールを 0、30、60、120、240、360、480、965、1157、1389、1667、2000 及び 2400mg/kg 体重の用量で妊娠 9 日目に単回強制経口投与した。60mg/kg 体重以上の用量では、胎児の体重が減少した。240mg/kg 体重以上の用量で、椎弓、椎体及び肋骨の融合の発現率が上昇した。480mg/kg 体重以上の用量では、四肢縮小奇形の発現率が上昇した。1157mg/kg 体重以上の用量では、母動物の体重増加量が減少した。1667mg/kg 体重以上の用量では、母動物の死亡率及び再吸収率が上昇した。本試験に関する NOEL は 30mg/kg 体重であった。

Jcl : ICR 系マウスにチアベンダゾールを 0、700、1300 及び 2400mg/kg 体重の用量で妊娠 7 ~15 日目に単回強制経口投与した。用量に相関して全投与量群において母動物の体重増加量が減少した。全投与量群において、胎児体重の減少及び胎児の異常（眼瞼開裂、口蓋裂、椎体融合、椎弓融合を含む）の発現率の低下が見られた。本試験に関する NOEL は設定されなかった。

Jcl : ICR 系マウスをチアベンダゾールの催奇性試験に用いた。0、250、500 及び 1000mg/kg 体重の用量を妊娠 9 日目に単回強制経口投与した。3 種の市販飼料をマウスに与えて試験を二回実施したが、得られた結果は全ての飼料で同等であった。全投与群の母動物の体重増加量は減少した。全投与群において、骨格奇形（椎弓、椎体及び肋骨の融合を含む）が用量に相関して増加した。本試験に関する NOEL は設定されなかった。

妊娠マウスに 0、750 及び 1500mg/kg 体重の用量で妊娠 16 日目に単回経口すると、自然流产が高用量群で 6 匹中 3 匹に、低用量群では 6 匹中 1 匹に見られ、高用量群の 6 匹中 1 匹と低用量群の 6 匹中 2 匹の母動物が死亡した。投与群で新生児の胎死の発現率が高かつ

た。しかし、妊娠マウスにチアベンダゾールを 12.5 及び 25mg (250~350mg/kg 体重及び 500~600mg/kg 体重) を妊娠 16 日目、17 日目又は 18 日目に単回投与すると、妊娠結果に及ぼす影響は見られなかった。

妊娠マウスにチアベンダゾールを 700、1300 または 2400mg/kg 体重/日の用量（対照群には溶媒のみを投与）を妊娠 7~15 日目に経口投与すると全投与群に毒性が認められた。全投与群で、母動物毒性（臓器重量の増加）が見られ、用量に相關した胚死亡（主として後期）の増加及び胎児の外表奇形の発現率の上昇が見られた。主な奇形の型は口蓋裂であった。本試験に関する NOEL は設定されなかった。

妊娠マウスにチアベンダゾールを 0、25、100 及び 200mg/kg 体重の用量で妊娠 6 日目から 15 日まで毎日強制経口投与した。中用量及び高用量群において母動物の体重増加量及び摂餌量の有意な減少が見られた。中用量及び高用量群において雌雄胎児の体重及び着床数が減少した。投与群胎児では口蓋裂、尾部の奇形及びばち状後肢の発現率が対照群と比べて高かったが、用量相関性はなく、その発現率すべてが非常に低かった（1.3%以下の同腹仔平均値）ので、これらの所見は投与との関連性はない結論された。同様に、距骨-踵骨の不完全な骨形成の発現率が対照と比較して全投与群で高かったが、用量相関性はなく、その他の部位の骨形成には影響がなかったので、これも偶発的所見であると考えられた。高用量群において、同じ同腹仔から得られた 3 例の胎児には、心室中隔欠損症、大血管転位、内臓逆位及び／又は肺小葉の病変が見られた。本試験に関する NOEL は 25mg/kg 体重/日であった。

ラットに 45% のチアベンダゾールを含有している市販製剤を 0、125、250 及び 500mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~15 日目に強制経口投与した。高用量群でなく低用量群において、胎児の体重が有意に減少した。全投与群で異常を伴い胎児数の増加が見られたが、高用量のみこの増加は統計学的に有意であった。最も通常報告された異常は胸骨分節の骨化遅延であった。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 0、100、200、400 及び 800mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6 日目から 17 日目に毎日強制経口投与した。全投与群で母動物の体重増加量が減少し、400mg/kg 体重/日以上の用量では母動物の死亡率が上昇した。同腹仔数、同腹仔重量及び胎児体重に対する影響は全投与群で用量相関性を示したが、胚・胎児を吸収した母動物の比率の増加が見られた。本試験に関する NOEL は設定されなかった（100mg/kg 体重/日未

満)。

暴露時期の影響を検討するため、妊娠ラットにチアベンダゾールを 200、400 及び 800mg/kg 体重の用量で別々の妊娠日（妊娠 7、9、11 及び 13 日目）に単回強制経口投与した。特別な対照群を用いなかつたが、その結果はこの文書に記載される次の試験で用いた 2 つの対照群の結果とした。吸収数は妊娠 7 日目に投与したラットにのみ減少したが、用量相関性はなかつた。これとは別に、投与時期には影響を及ぼす所見は見られなかつた。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 0 (2 つの対照群)、200、400 及び 800mg/kg (0、14、28 及び 56mg/kg 体重/日に相当) の用量で妊娠 6～17 日目に混餌投与した。全投与群において、母動物の体重増加量が減少した。全投与群において、妊娠 20 日目まで胎児を生存し得た母動物のかず、同腹仔体重、胎児の出生時体重が減少した。骨格異常の発現率及び程度は、投与群ラットで増加した (用量相関性なし)。本試験に関する NOEL は設定されなかつた (14mg/kg 体重/日未満)。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 80mg/kg 体重の用量で妊娠 8 日目から 15 日目まで毎日強制経口投与しても、吸収率及び胎児生存率に影響は見られなかつた。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 0、2、15、50 及び 100mg/kg を含む用量で妊娠 6～17 日目に混餌投与した。混餌中濃度は、0、0.14、1.1、3.5 及び 7mg/kg 体重/日であった。胎児の体重は軽度であるが有意に減少し、50mg/kg 以上の用量で吸収数が増加した。これらの用量では、骨化遅延に起因した軽度の骨格異常と変異を有する胎児数も増加した。高用量群では口蓋裂の発現率、舌の欠如及び過剰肋骨が増加した。本試験に関する NOEL は、15mg/kg の混餌用量 (1.1mg/kg 体重/日) であった。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 0、1250、2500、5000 及び 10000mg/kg の用量で妊娠 7～17 日目に混餌投与した。この用量は 0、92、155、224 及び 188mg/kg 体重/日に相当した。2500mg/kg 以上の用量では、母動物は衰弱し、無関心及び立毛を示した。5000mg/kg 以上の用量群では胎児体重は低かつた。胎児の外表奇形の発現率の上昇はなかつたが、骨格異常は 5000mg/kg 以上の用量で増加した。骨格異常は、胸骨分節、頸弓の変異及び頭蓋骨の発育不全であった。これらの影響は、母動物毒性の副次的であると考えられた。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 0、50、100、200 及び 400mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～17 日目に強制経口投与した。2 つの高用量群では、重度の体重に対する影響が見られた。50 及び 100mg/kg 体重/日では母動物の体重増加量が抑制された。100mg/kg 体重/日以上の用量群のラットでは、嗜眠及び眼瞼が見られた。全投与量群において、胎児の体重が減少

したが、胎児の発現率の増加はいずれの用量でも見られなかった。

妊娠ラットにチアベンダゾールを 0、10、40 及び 80mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～17 日目に強制経口投与した。40mg/kg 体重/日以上の用量では、摂餌量、母動物の体重増加量及び胎児体重が減少した。80mg/kg 体重/日にでは眼瞼下垂が母動物で見られた。40mg/kg 体重/日以上の用量では胎児の体重が減少した。胎児の外表異常、内臓奇形及び骨格/軟骨異常の発現率の増加はいずれの用量群においても見られなかった。本試験に関する NOEL は 10mg/kg 体重/日であった。

現行のガイドラインに準拠しないウサギを用いた催奇形試験において、チアベンダゾールを 0、100、200、400 及び 800mg/kg 体重/日の妊娠 8～16 日目に強制経口投与した。200mg/kg 体重/日以上の用量で、母動物体重増加量が減少し、吸収率が上昇した。400mg/kg 体重/日以上の用量では、胎児の体重が減少した。胎児異常の発現率の増加は、いずれの用量でも見られなかった。本試験に関する NOEL は 100mg/kg 体重/日であった。

妊娠ウサギにチアベンダゾールを 0、100、200、400 及び 800mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～18 日目に強制経口投与した。200mg/kg 体重/日以上の用量では、摂餌量及び母動物の体重増加量が減少した。400mg/kg 体重/日では着床率が低下した。胎児の外表奇形の発現率の増加はいずれの用量でも見られなかった。

妊娠ウサギにチアベンダゾールを 0、24、120 及び 600mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～18 日目に強制経口投与した。高用量では体重減少等の母動物毒性が見られ、中用量では体重増加量の減少が見られた。中用量及び高用量では、120mg/kg 体重/日の 4 例の全同腹仔吸収及び 600mg/kg 体重/日の 4 例の流産を含む吸収数の増加が見られた。加えて、120 及び 600mg/kg 体重/日では、ドーム頭、水頭症及び頭蓋泉門拡張の胎児は 1～2 例見られた。本試験に関する NOEL は 24mg/kg 体重/日であった。

妊娠ウサギにチアベンダゾールを 0、50、150 及び 600mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6～18 日目に強制経口投与した。600mg/kg 体重/日では母動物の体重及び摂餌量に対する毒性が見られたが、死亡はなかった。最高用量では、胎児の出生時体重の減少及び吸収数の増加が見られ、「肺小葉の変異」及び中手骨の不完全な骨化の発現率の上昇は有意であった。本試験に関する NOEL は 150mg/kg 体重/日である。

チアベンダゾールの免疫学的特性に関する試験が実施された。9 日間 200mg/kg 体重/日の

用量で反復強制経口投与すると、マンソン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) 卵子によって誘発された肺肉芽腫の大きさを減少したが、非抗原性のプラスチック製ビーズに起因する肉芽腫に対しては影響を示さなかった。チアベンダゾールは *in vivo* で細胞性免疫を抑制し、ジニトロクロロベンゼンに対する遲延型過敏反応を増強した。T 細胞に依存する抗原ジニトロクロロベンゼンと併用投与すると、チアベンダゾールは免疫抑制したマウスの細胞性反応性を回復し、正常なマウスの T リンパ球の全生産段階を増強し、マウスのループスを処理するのにうまく用いられた。

チアベンダゾールの初期の臨床試験では、ヒトに重篤な副作用は報告されなかった。ヒトボランティアにチアベンダゾール又はプラセボを 250mg/ヒト/日 (3~4mg/kg 体重/日) の用量で 24 週間経口投与した試験では、生理状態、血液学的検査、血清臨床化学的検査（血漿蛋白結合ヨウ素を含む）、尿検査及び心電図に対して副作用は見られなかった。チアベンダゾールを 3000mg/ヒト/日（体重 60kg のヒトでは 50mg/kg 体重/日）以下の推奨用量で長期かつ幅広く投与すると、食欲不振、ステイブンスジョンソン症候群を含む過敏症、肝障害及び視力障害などの副作用が時折報告された。ヒト医薬品として使用では、妊婦及び授乳婦への使用は禁忌である。

利用可能な大量の試験から、肝毒性、貧血、腎毒性、非遺伝毒性機序による甲状腺腺腫の产生及び生殖毒性を含むチアベンダゾールの毒性学的作用の範囲を示した。肝臓、甲状腺、骨髄及び脾臓に対する影響、脾臓、生殖行動に対する影響、マウスにおける催奇性並びにラットにおける胎児毒性の毒性学的エンドポイントの範囲を含む最も信頼性が高い試験から体重所見に基づき、全般的 NOEL は 10mg/kg 体重/日に設定した。1 件のラットを用いた催奇形試験では、3.5 及び 7mg/kg 体重/日以下の用量で胎児発生に対する毒性を示したが、この所見はチアベンダゾールがより高い母動物毒性用量のみにラットにおける発生に毒性を生じることを示したその他の十分に実施されたラット生殖毒性試験の結果とは一致しなかった。0.1mg/kg 体重の ADI は、安全係数 100 を 10mg/kg 体重/日の全般的毒性に関する NOEL に適用することにより設定した。これは、この ADI とマウスにおける催奇性に関する無影響量 (120mg/kg 体重/日以下では催奇性なし、200mg/kg 体重/日以上では、催奇性あり) との間に十分な安全域がある。この ADI は、1992 年 6 月の食品添加物に関する FAO/WHO ジョイントエキスパート委員会 (JECFA) の 40 回目の会議で推奨された ADI

と同一であり、1997年2月のJECFAの48回目の会議によって確認された。



**352 テフルベンズロン (Teflubenzuron)**

**EU**

**(A-EU-352-EMEA/MRL/547/99-FINAL)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Teflubenzuron. Summary report (2) (1999)**

テフルベンズロンは、経口投与するとラット及びマウスでは低急性毒性 ( $LD_{50} > 5000\text{mg/kg}$  体重) を、経皮及び吸入投与ではラットでは低急性毒性 ( $LD_{50} > 2000\text{kg/mg}$  体重、 $LC_{50} > 5038\text{mg/m}^3$ ) を示す。本試験では死亡例はなかった。テフルベンズロンをラットに腹腔内投与した場合、より強い急性毒性 ( $LD_{50} > 2000\text{kg/mg}$  体重) が示され、少数の死亡、腹膜炎及び鎮静、呼吸困難、運動失調、粗毛、体重低下、下痢などの症状が認められた。

ラット、マウス及びイヌを用いた短期の反復投与毒性試験の結果、テフルベンズロンの毒性を評価するための主要標的器官は肝臓であることがわかった。肝毒性による主な所見は、肝臓重量の増加及び肝細胞腫脹、間質の崩壊、脂肪変化、壞死、細胞浸潤などの肝臓病変の増加であった。

ラットを用いた 90 日間毒性試験では、テフルベンズロンを 0、100、1000 及び 10000mg/kg (雄では 0、8、82、809mg/kg 体重/日、雌では 0、9、94、942mg/kg 体重/日に相当) の用量で混餌投与した。高用量の 2 群で血清酵素活性の亢進及び肝臓重量の増加が認められた。NOEL は 100mg/kg 飼料 (8mg/kg 体重/日に相当) であった。

マウスを用いた 90 日間毒性試験では、テフルベンズロンを 0、100、1000 及び 10000mg/kg (雄では 0、12、115、1210mg/kg 体重/日、雌では 0、14、143、1450mg/kg 体重/日に相当) の用量で混餌投与した。高用量 2 群で、血清酵素活性の亢進、肝臓肥大及び肝細胞腫脹が認められた。さらに中用量群で小葉中心性の脂肪変化及び高用量群で肝臓の変色が認められた。NOEL は 100mg/kg 飼料 (12mg/kg 体重/日に相当) であった。

雌雄イヌにテフルベンズロンを 0、100、1000 及び 10000mg/kg (0、3.2、30.4 及び 323mg/kg 体重/日に相当) の用量で 90 日間混餌投与した。低及び高用量群で血清酵素活性の亢進並

びに高用量群で肝臓重量の増加が認められた。高用量群のイヌが軽度から中等度の肝毒性を示し、その主な特徴として単細胞壊死、細胞浸潤及び間質の崩壊が認められた。低用量群では、雄の 1 例で軽微の肝毒性及び雄のもう 1 例で中等度の肝臓壊死が認められた。胃の肉眼的所見及び病理組織学的所見から、高用量の 2 群において赤色の病巣、結節性病巣、限局性胃炎及び過形成が明らかになった。病理組織学的影響の統計解析は行われなかった。100mg/kg 飼料（3.2mg/kg 体重/日に相当）群における 8 例中 2 例のイヌの肝臓で投与に関連した肝毒性が見られる可能性を鑑み、本試験では NOEL を設定しなかった。最も信頼できる NOEL を設定するためにデザインした、追加のイヌを用いた 90 日間毒性試験では、混餌投与するテフルベンズロンの用量を雌雄いずれに対しても 0、30 及び 100mg/kg 飼料（0、1.2 及び 4.1mg/kg 体重/日に相当）とした。この試験において投与に関連した影響は認められず、NOEL は 100mg/kg 飼料（4.1mg/kg 体重/日に相当）であった。

長期反復投与による毒性はイヌを用いて検討した。1 年間（52 週間）の慢性毒性試験では、イヌに 0、30、100 及び 500mg/kg（雄で 0、1、3.2、17.3mg/kg 体重/日、雌で 0、1.2、4、18mg/kg 体重/日に相当）の用量で混餌投与した。高用量群で肝臓重量の増加が認められたことから、NOEL は 100mg/kg（3.2mg/kg 体重/日に相当）とした。

ラットを用いた 2 世代生殖試験（1 同腹児/世代）を混餌投与にて実施した。用量は 0、20、100 及び 500mg/kg としたが、これは雄では 0、1.5～1.9、7.4～9.6 及び 36.9～48.2mg/kg 体重/日、雌では 0、1.6～3.6、7.9～18.5 及び 39.5～89.3mg/kg 体重/日に相当した。2 世代のいずれにおいても毒性所見又は生殖能に及ぼす影響は見られなかった。生殖毒性に関する NOEL は 500mg/kg 飼料（36.9mg/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、テフルベンズロンを 0、10、50 及び 250mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。投与に関連した胎児毒性、催奇形性及び母動物の毒性症状は認められなかった。胎児毒性及び母動物毒性に関する NOEL は 250mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた催奇形性試験では、テフルベンズロンを 0 及び 1000mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。肝臓に及ぼす影響が認められる可能性を鑑み、母動物毒性に関する NOEL は最終決定することはできなかった。催奇形性又は胚・胎児毒性を示す所見は認められず、NOEL は 1000mg/kg 体重/日であった。別途ウサギを用いた催奇形性試験

を実施し、0、10、50 及び 250mg/kg 体重/日の用量で経口投与した結果何ら影響は認められず、母動物毒性、胎児毒性及び催奇形性に関する NOEL は 250mg/kg 体重/日とした。

テフルベンズロンの突然変異誘発性を、適切に実施した一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験において検討した。実施した試験は、サルモネラ菌 (*Salmonella*) / ミクロソーム試験、点突然変異試験 (HPRT 遺伝子座)、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウス骨髓を用いた小核試験であった。全ての試験において陰性結果が得られ、テフルベンズロンは突然変異誘発性を示さないと結論づけられる。

テフルベンズロンがマウス肝臓 DNA と共有結合する可能性を、マウスに <sup>14</sup>C 標識テフルベンズロン (40mg/kg 体重) を単回経口投与して検討した。テフルベンズロンの共有結合指数 (CBI) は 0.1 であり、これにより、DNA 結合がテフルベンズロンによる肝臓腺腫誘導の潜在的メカニズムを示す可能性がないことが示される。

マウスを用いた 18 ヶ月発がん性試験では、テフルベンズロンを 0、15、75 及び 375mg/kg (雄では 0、2.1、10.5、53.6mg/kg 体重/日、雌では 0、3.1、15.4、71.7mg/kg 体重/日に相当) の用量で混餌投与した。毒物学的所見として、高用量の 2 群で肝臓重量の増加及び最高用量群で血清酵素活性の亢進が認められた。全投与群の雌雄動物において、肝細胞肥大、肝細胞過形成、単細胞壊死、食細胞巣、リポフוסチン蓄積、グリコーゲン貯留などの非腫瘍性肝臓病変が用量依存的に見られた。18 ヶ月 (最終屠殺時) での肝細胞腺腫の発現率が高用量 2 群の雄において有意に增加了。なお、発現率は並行して投与した対照群 12% 及び過去の試験の対照群 16% に対して中用量群 22% 及び高用量群 32% であった。肝細胞癌の発現率に変化はなかった。肝細胞腺腫の発現率の增加は、テフルベンズロンの肝毒性に対し副次的なものであると考えられ、他の発がん性所見を伴っていなければ一般的にはヒトの健康への懸念はないと考えられるタイプのものであった。従って、マウスを用いた試験はテフルベンズロンの発がん性所見ではないと考えられた。

最低用量の 15mg/kg 飼料では、最終屠殺時の雄においてのみ、対照動物 (肝細胞肥大 50 例中 8 例、単細胞壊死 50 例中 12 例) に比して、肝細胞肥大 (50 例中 23 例) 及び単細胞壊死 (50 例中 21 例) の発現率の有意な增加が認められたが、これらの影響は程度という

点では有意な増強ではなかった。最低投与レベル (2.1mg/kg 体重/日に相当) を LOEL (最低影響量) とみなすことができる。

120 週間長期毒性及び発がん性試験では、ラットにテフルベンズロンを 0、20、100 及び 500mg/kg (雄では 0、1、4.8、24.8mg/kg 体重/日、雌では 0、1.2、5.9、29.9mg/kg 体重/日に相当) の用量で混餌投与した。テフルベンズロンの平均血漿中濃度は用量依存的であることがわかった。雄における血清酵素活性の亢進及び肝臓重量の増加に基づいて、NOEL は 100mg/kg (4.8mg/kg 体重/日に相当) であった。病理組織学的検査から、高用量群の雄 (17%) において、並行して投与した対照群 (2%) に比して腸間膜リンパ節血管腫の発現率の増加が認められたが、過去の試験の対照群の発現率と比較した場合、増加は認められなかった。並行して投与した対照群 (50 例中 0 例) 及び過去の試験の対照群 (1.4% ; 69 例中 1 例) との比較すると、高用量群の雄 (4.3%) で認められた膀胱がんの発現率の有意な増加は、坦癌ラット数が少ない (47 例中 2 例) ため、投与に関連したものではないと考えられた。

追加試験では、ラットに 0、2500 及び 10000mg/kg (雄では 0、122.5、487.3mg/kg 体重/日、雌では 0、154、615.2mg/kg 体重/日に相当) の用量で 111 週間混餌投与した。試験期間を通して、テフルベンズロンの平均血漿中濃度は経時的に上昇したが、用量依存的ではなく、雄に比して雌において低かった。血清酵素活性の亢進及び肝臓の非腫瘍性変化が雌雄両方で認められたことから、NOEL は設定できなかった。肝臓病変として、肝の細胞巣、脂肪変化、肝細胞肥大及び肝細胞過形成が認められた。子宮腺癌の発現率は高用量群の雌で 10% であったが、並行して投与した対照群においてはこのような腫瘍は見られなかつた。過去に実施した 120 週間毒性・発がん性試験の対照群 (8% ; 50 例中 4 例) 及び過去の試験の対照群 (8.4% ; 119 例中 10 例) と比較すると、子宮腺癌の発現率は増加しておらず、従って、これは投与に関連したものではないと考えられた。120 週間試験において認められた腸間膜リンパ節血管腫の発生は 111 週間試験では再現されておらず、従って、投与に関連したものではないと考えられた。変異原性試験の陰性結果を考慮に入れ、3 件のマウス及びラットを用いた試験から総合的にみて、テフルベンズロンの発がん性所見は認められないと結論した。マウスを用いた試験における最低用量 (2.1mg/kg 体重/日) はわずかな肝毒性を示した。

ヒトにおける観察に関する試験は提出されなかった。

1994 年、FAO/WHO ジョイント残留農薬エキスパート会議 (JMPR) はテフルベンズロンを評価し、提出されたマウスを用いた発がん性試験における標的肝臓組織の用量依存的影響に基づいて ADI を 0.01mg/kg 体重/日とした。

JMPR が提案した ADI は受け入れられた。LOEL、2.1mg/kg 体重/日は、標的肝臓組織における用量依存的影響を基に、最も感受性の高い動物種とされるマウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験の結果による。なお、NOEL が設定されなかつたため安全係数 200 を適用して、テフルベンズロンの毒性学的 ADI は 0.01mg/kg 体重 (体重 60kg のヒトへの 600μg/日に相当) とすることができる。



**491 フエンバレレート (Fenvalerate)**

**EU**

**(A-EU-491-EMEA/MRL/840/02-FINAL)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Fenvalerate. Summary report (1) (2002)**

● フエンバレレートの急性毒性は、ハムスター、ラット、マウス、ウサギ、ニワトリ、キジ、コジュケイおよびマスを用いて経口、静脈内および経皮投与後に検討されている。経口毒性は用いた溶媒に依存し、ラットのLD<sub>50</sub>は用いた溶媒に応じて310 mg/kg体重から3200 mg/kg体重を超えるまでの範囲であった。用いた溶媒が異なることから、正確な比較はできないが、ハムスターおよびマウスにおける経口毒性はラットの場合と同程度であった。皮膚から適用された時、フエンバレレートは静注経路では比較的強い毒性を示し（LD<sub>50</sub>はマウスで65 mg/kg体重）、経皮投与した場合には比較的弱い毒性を示した（LD<sub>50</sub>はラットおよびマウスで5000 mg/kg体重、ウサギでは2500 mg/kg体重を超える用量）。適切な脂肪親和性の溶媒（たとえばコーン油）を用いて経口投与したフエンバレレートの急性毒性に関する情報は得られなかった。

● 反復投与経口毒性試験はラット、ハムスター、マウスおよびイヌで実施された。

マウスおよびハムスターで実施された試験は不十分であったことから、NOELは得られなかつた。

3ヵ月間経口毒性試験はラットおよびイヌで実施された。

Carworth Farm Eラット（1群当たり雌雄各6匹）に、125、500、1000および2000 mg/kg飼料の混餌濃度でフエンバレレートを90日間投与した。これは雄では10、41.4、77.8および161.4 mg/kgt体重、雌では11.3、45.6、90.4および187.7 mg/kg体重に相当する。最高用量群では、動物の85%が試験期間中に死亡した。体重増加量の用量依存的な減少と生化学的および血液学的検査項目の各種の変化が、雌雄で認められた。しかし、低用量の雌で報告された腎臓重量の変化は、毒性学的意義を有しないと考えられ、また125 mg/kg飼料（10 mg/kg体重/日）のLOELが得られる。

イヌでは、フエンバレレートを0.05、1.25および12.5 mg/kg体重/日の混餌用量で90日間投

与した。12.5 mg/kg体重/日までのフェンバレレートを投与したイヌでは、有害作用は認められなかった。別の試験では、ビーグル犬12頭からなる各群にフェンバレレートの250、500および1000 mg/kg飼料（約8、16および32 mg/kg体重/日の経口用量に相当する）を混餌投与した。用量相関性の神経毒性徴候と血清総コレステロールの変化が低用量でも報告された。肝臓では多巣性小肉芽腫の頻度および重症度の増強が、すべての投与動物で認められた（250、500および1000 mg/kg飼料のフェンバレレート混餌群の12頭中8、11および12頭であったのに対して対照群の12頭中4頭）。

さらに、腸間膜リンパ節の組織球性浸潤細胞が中間用量群の12頭中2頭および高用量群の12頭中6頭で認められた。本試験ではNOELは得られなかった。

マウスではフェンバレレートの各種の鏡像体の毒性が報告された。19～300 mg/kg体重/日にはほぼ相当する125～2000 mg/kg飼料の範囲の用量で、フェンバレレートの各異性体を混入した飼料を最高52週間までマウスに投与した。

神経毒性の徴候（過興奮性、振戦）および死亡は、[2S, α S]異性体1000 mg/kg飼料および[2S, α R]異性体2000 mg/kg飼料を投与した群のみで認められ、[2R, α R]または[2R, α S]異性体を投与したマウスでは認められなかった。

肝臓、脾臓およびリンパ節（下顎および腸間膜）の小肉芽腫性変化は、125および1000 mg/kg飼料の[2R, α S]異性体を1、2または3ヶ月間投与したマウスで認められた。

これらの組織学的变化はラセミ体フェンバレレートのものと同一であった。これらの変化は他の異性体を投与したマウスでは認められなかった。このことから、2-（4-クロロフェニル）-3-イソバレリル酸コレステロールエステルが、肝臓の小肉芽腫性変化の原因であるかもしれない。

3世代繁殖試験は、0、1、5、25および250 mg/kg飼料（それぞれ0、0.1、0.5、2.5、25 mg/kg体重/日に相当）の用量で、フェンバレレートを連続2世代にわたって混餌投与したラットで実施された。F2b親動物の体重増加量の有意な減少のみが、250 mg/kg飼料で認められた。試験用量では受胎に及ぼす有害作用は認められなかった。生殖毒性については1.25 mg/kg体重/日に相当する25 mg/kg飼料のNOELが得られた。

胚毒性／催奇形性試験はマウスおよびウサギで実施された。

マウスでは、トウモロコシ油に溶解したフェンバレレートをゼラチンカプセルに充填し、妊娠動物の妊娠6日から15日まで0、5、15および50 mg/kg体重/日の用量で経口投与した。神經毒性および／または死亡の増加が、2つの最高用量の母動物で認められた。母動物毒性のNOELは5 mg/kg体重/日であった。しかし、試験用量ではフェンバレレートは催奇形性もなく、胚毒性も示さなかった。

ウサギでは、フェンバレレートをトウモロコシ油に溶解し、妊娠動物の妊娠6日から18日まで0、12.5、25および50 mg/kg体重/日の用量で経口投与した。体重増加量の減少が、最高用量の母動物で認められた。試験したいずれの用量においても、フェンバレレートの催奇形性または胚毒性作用は認められなかった。母動物毒性のNOELは25 mg/kg体重/日であった。

フェンバレレートは、Ames試験、マウスの宿主經由試験（指標として*Salmonella typhimurium*および*Saccharomyces cerevisiae*を使用）、雄マウスの優性致死試験およびチャイニーズハムスターの骨髄小核試験（フェンバレレートの経口投与後）において、変異原性活性を示さなかった。

培養ヒトリンパ球では、染色体異常(20~50 μg/ml)および姉妹染色分体交換(2~50 μg/ml)のin vitro誘発が認められた。フェンバレレートによる染色体傷害および姉妹染色分体交換の誘発能は、濃度と相関していなかった。

1つのin vivo試験では、高用量（150および200mg/kg体重）のフェンバレレートをマウスに腹腔内投与することによって、染色体異常が誘発されることが示された。フェンバレレートを150および200 mg/kg体重/日の用量で2日間腹腔内投与した場合では、骨髄の小核が誘発された。そのような影響は、フェンバレレート100 mg/kg体重の2回投与後では認められなかった。しかし、この試験は現行のガイドラインに従って実施されなかつたことから、また実験計画法が不十分であるため、この結果は注意して解釈すべきである。

エビデンスによると、フェンバレレートは遺伝子突然変異を誘発しないことを示している。フェンバレレートの染色体異常誘発能に関するデータは腹腔内投与後では疑わしいということがあるにもかかわらず、経口摂取されたフェンバレレートの残留物が変異原性を有する可能性は低いと結論づけられた。

ラット（2試験）およびマウス（4試験）における慢性／癌原性の合体試験が行われた。

ラットでは、フェンバレレートを1～1000 mg/kg飼料の用量で24ヵ月間混餌投与した。乳腺腫瘍の発生率の増加が投与群で認められたが、用量反応関係はなかった（1、5、25、250および1000 mg/kg飼料群では最終屠殺時点に51%、57%、70%、65%および55%であったのに対して、対照群では43%であった）。

別の試験では、ラットにフェンバレレートを50、150、500および1500 mg/kg飼料の用量で24～28ヵ月間混餌投与した。対照と比較した場合では、腫瘍性病変の発生はなかった。リンパ節、肝臓および脾臓の小肉芽腫性変化が、2つの最高用量で認められた。これらの変化のNOELは、150 mg/kg飼料（7.5 mg/kg体重/日）であった。

10～3000 mg/kg飼料を12～24ヵ月間経口投与したマウスでは、対照と比較した場合に腫瘍性病変の発生はなかった。大部分の所見は、リンパ節、肝臓および脾臓の小肉芽腫性変化から成っていた。これらの変化のNOELは、30 mg/kg飼料、すなわち雄および雌でそれぞれ3.48および4.29 mg/kg体重/日であった。

イニシエーション／プロモーションモデルはSprague-Dawleyラットで検討された。フェンバレレートは、75 mg/kg体重の用量において肝臓の $\gamma$ -グルタミントランスペプチダーゼ陽性巣を増強させた。

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞の代謝物協同アッセイでは、フェンバレレートとの代謝物2-（4-クロロフェニル）イソ吉草酸によって細胞間交換が阻害された。フェンバレレートは潜在的な腫瘍プロモータと見なすことができるが、経口投与後のラットおよびマウスでは癌原性を示さなかった。

フェンバレレートを32～1000 mg/kg体重の用量で単回経口投与したラットおよびマウスでは、臨床的な神経毒性徴候が200 mg/kg体重以上の用量で認められ、病理組織学的病変（軸索の腫脹、空胞化およびミエリンの貪食作用）がマウスでは56 mg/kg体重以上、ラットでは100 mg/kg体重以上の用量で認められた。マウスの32 mg/kg体重およびラットの50 mg/kg体重の用量では、有害作用は認められなかった。

フェンバレレートを50～400 mg/kg体重/日の用量で7日間反復経口投与したラットでは、限定された軸索変性を示す $\beta$ -グルコシダーゼおよび $\beta$ -ガラクトシダーゼ酵素活性の軽度な上昇が認められた。

$\beta$ -ガラクトシダーゼの変化は最高用量群でのみ報告された。 $\beta$ -グルコシダーゼ活性の変化はすべての用量で認められたが、用量反応関係はなかった。軸索変性の生化学的指標では

LOELの100 mg/kg体重/日が得られ、また斜面およびスリップ角試験の結果に基づいた急性の可逆的な機能障害ではNOELの50 mg/kg体重/日が得られた。

ニワトリでは、フェンバレレート1 g/kg体重/日の5日間経口投与を2回行った場合に、神経毒性徴候は認められなかった。

デルタメスリンおよびシペルメスリンはフェンバレレートに類似した化学構造を有する2つの $\alpha$ -シアノピレスロイドであり、これらを用いて行われた試験の結果に照らすと、ヒトに対する潜在的リスクの評価では、フェンバレレートの生後早期の投与による神経行動作用の可能性についてさらに検討する必要はないものと考えられた。

ヒトでは、0.13 mg/cm<sup>2</sup>または0.081 mg/kgあるいは吸入を用いた単回あるいは反復局所接触後に、皮膚および気道の一過性の刺激性症状が報告された。フェンバレレート2 g～100 gの急性経口中毒後では、消化器症状（恶心、嘔吐）が報告された。

コーデックス国際食品規格集は、1986年に0.02 mg/kg体重のADIを採用した。

それ以来、かなりの量の新しい情報が利用可能になったが、提供されていない。合同残留農薬専門家会議（JMPR）によって0.02 mg/kg体重のADIが詳述された試験や、JMPRがどんな安全係数を用いたかを確認することはできなかった。

フェンバレレートについては、ラットの3世代繁殖試験で得られたNOELの1.25 mg/kg体重/日に安全係数100を適用することにより、12.5  $\mu$ g/kg体重（すなわち750  $\mu$ g/人）のADIを設定することができる。



**K208 ケトプロフェン (Ketoprofen)**

**EU**

**(A-EU-K208-EMEA/MRL/020/95)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Ketoprofen. Summary report**

単回投与毒性試験は、経口および非経口経路を用いて実施された。マウス、ウサギおよびイヌでは、すべての経路（経口、皮下、腹腔内）によるLD<sub>50</sub>は約500 mg/kg体重であった。ラットでは、結果の変動が比較的大きく、30～480 mg/kg体重であった。報告された臨床徵候は、他のNSAIDで通常認められるものであった。

各動物種における9つの反復投与試験のうち、NOELを確定できたのは3つの1ヵ月間投与試験（ラットの混餌試験では6 mg/kg体重/日、ラットの経口では2 mg/kg体重/日、イヌの経口では2 mg/kg体重/日、ただしイヌの試験では2頭のみが供された）と、ヒヒにおける1つの6ヵ月間経口投与試験（4.5 mg/kg体重/日）であった。

ラットの受胎能試験では、雌雄の生殖機能に及ぼすケトプロフェンの影響がNOELの3 mg/kg/日で認められた。

経口投与後では、ラットおよびマウスにおける胚毒性あるいは催奇形性作用は認められなかつた。しかし、ラットでは、ケトプロフェンの9 mg/kg体重/日において母動物毒性が認められた。ウサギでは、ケトプロフェンの2 mg/kg体重/日以上の用量を経口投与後に母動物毒性が認められた。胚毒性のNOELは2 mg/kg体重/日であった。

一連の変異原性試験（Ames、CHO/HGPRT試験、CHOの染色体異常試験、小核試験）では、ケトプロフェンとその代謝物RP 69400（Ames、小核試験）は変異原性作用を示さなかつた。

2つの癌原性試験がマウス（ケトプロフェン4、8、16または32 mgの連続105週間投与）お

およびラット（ケトプロフェン3、4.5および7 mgを91週間投与後、13週間観察）で実施され、供試動物の系統の自然発生腫瘍プロフィールにおいて、それらの発生率および分布に及ぼす投与に関連した影響は認められなかった。

毒性学的NOELの2 mg/kg体重は、ウサギにおける催奇形性試験の結果より得られたもので、安全係数100を適用することにより、毒性学的ADIは0～0.020 mg/kg体重（すなわち1.2 mg/人/日）となる。

ヒトでは、眠気と眩暈が100 mg/成人を投与した患者の8.7%で認められた（これに対してプラセボ群では5.7%）。ケトプロフェン6.25 mg/成人の単回経口投与では、軽度の鎮痛作用が認められた。

6.25 mg/成人の経口投与後に認められた薬理作用の持続期間は限られていることから（4時間）、またヒトにおけるケトプロフェンの血漿中運命は短いことから（1.5～3時間）、薬理学的NOELの3 mg/日（軽度の薬理作用を起こす用量の半分に相当）を提供されたヒトのデータから推定できるかもしれない。このことから、安全係数10を適用することにより、薬理学的ADIの0.005 mg/kg体重、すなわち0.3 mg/人/日を設定することができる。

**K618 ベンゾカイン (Benzocaine)**

**EU**

**(A-EU-K618-EMEA/MRL/811/01-FINAL)**

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products**

**Committee for Veterinary Medicinal Products. Benzocaine (extension to *Salmonidae*).**

**Summary report (2) (2001)**

ベンゾカインでは化学物質の最初の評価で提供された毒性学的データおよびヒトに及ぼす影響に関するデータが限られていた。薬理学的および毒性学的NOELを確認するにはデータが不十分であり、そのため、ベンゾカインではADIが得られなかった。局所麻酔薬として使用は限られていることを考慮し、その時点ではそれ以上のデータは必要でないと考えられた。

魚のMRLの設定を目的としたそれ以上の毒性学的データは提示されなかった。ヒトでの使用に関する一部の情報が提供された。ベンゾカインは、歯牙疾患、幼児の生歯、中咽頭障害および耳痛に関連した疼痛を局所的に一時的に緩和する局所麻酔薬として50年以上にわたって用いられている。利用可能な製剤にはスプレー、ゲル、ペーストおよび溶液が含まれ、咽喉や口腔の表面麻酔用に20%以下のベンゾカインを含有する。10 mg以下のベンゾカインを含有するロゼンジは、咽頭痛の緩和に投与されることがある。ヒトで最もよく報告された有害反応は過敏症であった。皮膚感作性試験における陽性反応は患者の3.3~5.9%で報告された。

ベンゾカインは、単回投与後では中等度の毒性化合物であるように思われる。急性腹腔内LD<sub>50</sub>値は、マウスでは216 mg/kg体重であった。ベンゾカインは、ヒツジ、ネコおよびイヌなどのいくつかの動物種にメトヘモグロビン血症を引き起こすことがある。

対象動物種における反復投与毒性、胚毒性/胎児毒性を含む生殖毒性、変異原性、癌原性および耐性に関する試験は発表されていないが、ベンゾカインはヒトおよび動物用薬品で安全に用いられた長い歴史があり、速やかに排泄されることから、そのような試験を行う必要はないものと考えられた。

ヒトでの観察所見に関する文献を利用可能であった。発表された薬力学的特性に含まれるデータは、薬理学的NOELを導き出すには不十分であった。ヒトにベンゾカインを投与後によくみられる徴候あるいは事故には以下のものが含まれる：神経質、呼吸および心血管系の変化および胎児の死亡。アレルギー反応がベンゾカインに関連して報告されており、またPABAはこれらの臨床徴候を発現させる原因であるように思われる。ベンゾカインは、皮膚感作性試験において患者の3.3～5.9%に陽性反応を誘発する。さらに、ベンゾカインはヒトでもメトヘモグロビン血症を引き起こすことがある。ヒトでは経口の生物学的利用能に関する情報も利用不可能である。

## 4 2,4-D

Health Canada

(P-C-4-1)

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of the Lawn and Turf  
Uses of (2,4-Dichlorophenoxy)acetic Acid [2,4-D]. PACR2005-01 (2005)**

**Table 4.1.4.1 Toxicological endpoints used in the 2,4-D lawn/turf risk assessment**

Endpoint	Population	2,4-D acid, DMA, EHE			2,4-D BEE		
		NOAEL (mg/kg/day)	Study	UF/SF or MOE	NOAEL (mg/kg/day)	Study	UF/SF or MOE
ARfD	Females 13–50	25	Rat developmental I	300	Same as acid		
	GP/children	75	Acute rat neurotoxicity	300	Same as acid		
ADI*	All populations	1	Two-year rat	300	Same as acid		
Short-term: 1–7 day dermal and inhalation	Females 13–50	30	Rabbit developmental I	1000	10	Rabbit developmental	1000
	GP/children	12.5	Rat developmental I	300	Same as acid		
Short-term: 1–7 day incidental oral	Toddlers	12.5	Rat developmental I	300	Same as acid		
Short-term: 8–30 day dermal and inhalation	Females 13–50	30	Rat developmental I	1000	10	Rabbit developmental	1000
	GP	12.5	Rat developmental I	300	Same as acid		
Aggregate: 1–7 day all routes	Females 13–50	30	Rat developmental I	1000	10	Rabbit developmental	1000
	GP/children	12.5	Rat developmental I	300	Same as acid		

ARfD (acute reference dose); ADI (acceptable daily intake); Females 13–50 (females of child-bearing age); GP (general population)

\* The PMRA has recently received additional data from the 2,4-D Task Force that may further inform the ADI. These data will be fully assessed during the re-evaluation of 2,4-D for agricultural use. In the interim, the above ADI was established for the purpose of conducting an aggregate risk assessment.

Note: All endpoints were selected from studies with 2,4-D administered by the oral route. Dermal absorption is considered to be 10% of the oral dose and inhalation absorption is considered to be 100% (default value) of the oral dose.



**33 アセフェート**

**Health Canada**

**(P-C-33-1)**

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Acephate.**

**PACR2004-40 (2004)**

単回投与および反復投与後の最も高感度な毒性指標は、神経系が適切に機能するのに必要な酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害であった。経口、経皮および吸入投与経路でアセチルコリンエステラーゼは影響を受けたが、明白な種差または性差が認められることはなかった。無毒性量/最小毒性量 (NOAEL/LOAEL) から判断して、ラットにおいて、経口曝露期間（亜慢性曝露～慢性曝露）が毒性に影響することはほとんどないと考えられた。より高用量では、コリン作動性毒性徴候、体重増加抑制および摂餌量低下も認められた（マウス、ラット、ウサギ）。また、高用量の反復または長期曝露後に肝臓重量および肝臓病理変化も記録された（マウス、ウサギ、イヌ）。ラットを用いた急性および亜慢性経口神経毒性試験において、投与に関連した明白な神経障害が認められることはなかったが、神経毒性徴候が確認された。残りの齧歯動物データベースにおいて、神経障害に関する病理組織学的所見は認められなかった。

in vivo 生殖細胞、体細胞、染色体異常、姉妹染色分体交換および小核試験から、アセフェートに遺伝毒性作用はないことが明らかになったが、一部の in vitro 試験（細菌、酵母および培養哺乳動物細胞）で陽性または弱い陽性反応が認められた。in vivo 試験で陰性所見が得られたことから、変異原性ハザードに関する懸念は軽減される。ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験および発がん性試験において、明白な発がん性作用は認められなかった。しかししながら、マウス試験において、検討した最高用量群の雌性マウスで肝細胞癌発生率の上昇が認められた。この作用は、最大耐用量を超える用量における单一動物種、单一性別、单一部位（肝臓）に限定されたものであり、用量-反応関係が認められないことから、発がん性の証拠は限定的なものであると考えられた。

ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、アセフェートの子宮内曝露後に催奇

形性作用および胎児感受性上昇を示す証拠は認められなかった。ラットにおいて、母動物毒性が見られる条件のみで、発生毒性作用（胎児体重減少）が認められた。この他に、文献報告において、生存胎児数の減少、胎児体重の減少、早期吸収胚の増加、外表または骨格異常などのマウスでの発生毒性作用が確認されているが、重度母動物毒性が認められる用量水準に限定された作用であった。ラットを用いた三世代生殖毒性試験において、検討した用量水準で幼弱動物の感受性上昇は認められなかった。 $25\text{ mg/kg 体重/日}$  という母動物毒性量で交配能、同腹児数および児動物生存率の低下が認められた ( $\text{NOAEL}=2.5\text{ mg/kg 体重/日}$ )。

最も高感度の毒性指標、すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害に関する NOAEL に基づいて参考用量が設定されている。これらの参考用量には、実験動物とヒトとの間での外挿およびヒト集団内での変動を考慮した種々の不確実性係数が組み込まれている。必要に応じて、エンドポイント（交配能、同腹児数および児動物生存率の低下）の重大性を擁護するため、追加安全係数が使用されている。

アセフェートのリスク評価に使用した毒性学的エンドポイントについて Appendix II に要約して示す。

**Appendix II      Toxicology endpoints for health risk assessment  
for acephate**

Exposure scenario	Dose (mg/kg bw/day)	Endpoint	Study	UF/SF or MOE <sup>b</sup>
Acute dietary	NOAEL = 0.5	Brain cholinesterase inhibition	Range-finding acute neurotoxicity—rat	100
	ARfD = 0.005 mg/kg bw			
Chronic dietary	LOAEL = 0.12 (close to threshold of a NOAEL)	Brain cholinesterase inhibition (slight)	13-week oral toxicity—rat	100
	ADI = 0.0012 mg/kg bw/day			
Short-term <sup>a</sup> dermal	Dermal NOAEL = 50	Brain cholinesterase inhibition	3-week dermal toxicity—rat	300
Short-term <sup>a</sup> inhalation	Inhalation NOAEL = 0.26	Brain and erythrocyte cholinesterase inhibition	4-week inhalation toxicity—rat	100
Aggregate <sup>a</sup>	Oral LOAEL = 0.12 (close to threshold of a NOAEL) Dermal NOAEL = 50	Brain cholinesterase inhibition	13-week oral toxicity—rat 3-week dermal toxicity—rat	100 (Oral) 300 (Dermal)

<sup>a</sup> Duration of exposure is 1–30 days.

<sup>b</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and/or safety factors for dietary assessments; MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments.



## 34 アゾキシストロビン

Health Canada

(P-C-34-1)

Regulatory Note. Azoxystrobin. REG2000-15 (2000)

## Appendix III Summary of toxicology studies for azoxystrobin

Acute			
Oral	Rat (Wistar) (5/sex) limit dose 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5000 ♂♀ no mortality; minimal clinical signs	Low toxicity
Dermal	Rat (Wistar) (5/sex) limit dose 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2000 ♂♀ no mortality or clinical signs, slight erythema	Low toxicity
Inhalation	Rat (Wistar) (5/sex) 0.24, 0.48, 0.72 or 0.97 (♂) mg/L air	LC <sub>50</sub> = 0.96 ♂ / 0.70 ♀ (mg/L air) mortality at ≥ 0.48 mg/L air; clinical signs ≥ 0.24 mg/L air	Slight toxicity
Skin irritation	Rabbit (New Zealand white [NZW]) (6 ♀) 500 mg; Draize	Primary irritation score <sub>1-75</sub> = 0.41	Minimal dermal irritant
Eye irritation	Rabbit (NZW) (6 ♀) 100 mg; Draize	Maximum average score <sub>0-10</sub> = 4.3	Minimal eye irritant
Skin sensitization	Guinea pig (Dunkin Hartley) Maximization test	negative	Not a sensitizer

Study	Species (strain) and dose levels	NOEL or NOAEL (mg/kg bw/day)	Observations
<b>Short-term</b>			
90-d dietary	Mouse (C57BL/10JfAP/Alpk) 0, 100, 1000, 3000 or 7000 ppm [♂ 0, 17, 188, 569 or 1280 mg/kg bw/day] [♀ 0, 21, 227, 675 or 1468 mg/kg bw/day] (10/sex/dose)	17	1280 ♂ / 1468 ♀ all animals sacrificed in extremis week 3 569 ♂ / 675 ♀ ↓ body weight and food utilization, ↑ relative liver weight, liver pathology 188 ♂ / 227 ♀ ↓ body weight ♀, ↓ food utilization ♂, ↑ relative liver weight ♂, liver pathology ♀

Study	Species (strain) and dose levels	NOEL or NOAEL (mg/kg bw/day)	Observations
90-d dietary	Rat (Alpk:APfSD) 0, 200, 2000 or 4000 ppm [♂ 0, 20, 211 or 444 mg/kg bw/day] [♀ 0, 22, 223 or 449 mg/kg bw/day] (12/sex/dose)	20	444 ♂ / 449 ♀ + body weight, + food consumption and utilization, distended abdomens, altered hematology and clinical chemistry (liver), ↑ relative liver and kidney weights, bile duct and liver pathology ♂ 211 ♂ / 223 ♀ + body weight, + food consumption and utilization, distended abdomens, altered clinical chemistry, ↑ relative liver weight, ↑ relative kidney weight ♀
21-d dermal	Rat (Wistar) 0, 200, 500 or 1000 mg/kg bw/day (5/sex/dose)	≥1000	no treatment-related toxicity at highest dose tested
90-d capsule	Dog (beagle) 0, 10, 50 or 250 mg/kg bw/day (4/sex/dose)	10 50 10	250 + body weight, clinical signs (salivation, fluid feces), altered clinical chemistry parameters (liver), ↑ liver and thyroid weights ♀ 50 + body weight ♀, altered clinical chemistry ♂, ↑ liver weight ♀ 10 altered clinical chemistry ♂
1-year capsule	Dog (beagle) 0, 3, 25 or 200 mg/kg bw/day (4/sex/dose)	25 25	200 clinical signs (fluid feces, salivation ♀), altered clinical chemistry (liver), ↑ liver weight 25 altered clinical chemistry ♂, ↑ liver weight ♀
<b>Chronic toxicity and oncogenicity</b>			
2-year dietary	Mouse (C57BL/10JfAP/Alpk) 0, 50, 300 or 2000 ppm [♂ 0, 6, 38 or 272 mg/kg bw/day] [♀ 0, 9, 51 or 363 mg/kg bw/day] (55/sex/dose)	38	272 ♂ / 363 ♀ + body weight, + food utilization, ↑ liver weight; not oncogenic
2-year dietary	Rat (Alpk:APfSD) ♂ 0, 60, 300 or 1500 (<52 weeks) + 750 (>52 weeks) ppm [0, 4, 18 or 108–134 mg/kg bw/day] ♀ 0, 60, 300 or 1500 ppm [0, 5, 22 or 117 mg/kg bw/day] (52/sex/dose)	18	108–134 ♂ / 117 ♀ + survival ♂, distended abdomens ♂, hunched ♂, ↓ body weight, ↓ food consumption and utilization, ↓ adrenal and kidney weights, bile duct and liver pathology ♂; not oncogenic

Study	Species (strain) and dose levels		NOEL or NOAEL (mg/kg bw/day)		Observations
<b>Reproductive and developmental toxicity</b>					
Multi-generation reproduction	Rat (Alpk:APfSD) 0, 60, 300 or 1500 ppm [♂ 0, 6, 32 or 165 mg/kg bw/day] [♀ 0, 7, 34 or 175 mg/kg bw/day] (26/sex/dose)	maternal reproductive	34 34	165 ♂ / 175 ♀ F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> adult F <sub>1</sub> /F <sub>2</sub> pups	: body weight, ↓ food consumption, ↑ liver weight, bile duct and liver pathology ♂ ↓ body weight during lactation period, ↑ liver weight
Teratogenicity	Rat (Wistar) 0, 25, 100 or 300 mg/kg bw/day gd 7–16 (24/dams/dose)	maternal developmental	25 100	maternal 300 100 25 developmental 100	excessive maternal toxicity (discontinued) ↓ body weight, ↓ food consumption, diarrhea, urinary incontinence, salivation ↓ salivation marginal delayed ossification; not teratogenic
Teratogenicity	Rabbit (NZW) 0, 50, 150 or 500 mg/kg bw/day gd 8–20 (21 mated/dose)	maternal developmental	150 500 500	maternal 500 150 developmental	↓ body weight, ↓ food consumption transient ↓ food consumption no significant effects; not teratogenic
<b>Neurotoxicity</b>					
Acute neurotoxicity	Rat (Alpk:APfSD) 0, 200, 600 or 2000 mg/kg bw	systemic neurotoxicity	600 2000	systemic 2000 ≥200 neurotoxicity	↓ body weight ♂ (marginal) transient diarrhea and gastric irritation no effect on functional observational battery (FOB), motor activity, brain weight or neuropathology; not selectively neurotoxic
13-week neurotoxicity	Rat (Alpk:APfSD) 0, 100, 500 or 2000 ppm [♂ 0, 8, 39 or 161 mg/kg bw/day] [♀ 0, 9, 48 or 202 mg/kg bw/day]	systemic neurotoxicity	39 161	systemic 161 ♂ / 202 ♀ ↓ body weight ♂, ↓ food consumption and utilization ♂ neurotoxicity	no effect on FOB, motor activity, brain dimensions or neuropathology; not selectively neurotoxic
<b>Mutagenicity</b>					
Bacterial cell gene mutation assay (in vitro) <i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537, TA98, TA100) <i>E. coli</i> (WP2P, WP2P uvrA)					negative ( $\pm$ S9)
Mammalian cell gene mutation assay (in vitro) L5178Y mouse lymphoma cells					positive ( $\pm$ S9)
Mammalian cell cytogenetics assay (in vitro) Human lymphocytes					positive ( $\pm$ S9)
Mammalian cell cytogenetics study (in vivo) Mouse bone marrow micronucleus					negative
DNA damage and repair study (unscheduled DNA synthesis) (in vivo) Rat hepatocytes (male)					negative



**35 アトラジン**

**Health Canada**

(P-C-35-1)

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Atrazine.**

**PACR2003-13 (2003)**

提出されている実験動物試験データから判断して、アトラジンを経口曝露したときの急性毒性は軽微～軽度であり、経皮および吸入曝露後の急性毒性は軽微であると判断される。

アトラジンはウサギの眼および皮膚に対して弱い刺激性を示し、モルモットにおいて皮膚感作反応を誘発した。アトラジンの経皮吸収率は低いと考えられる。アトラジンの主要作用機序により、ラットにおいて視床下部-脳下垂体機能の障害が誘発される。ラットにアトラジンを反復投与（または高用量単回投与）した後の最も高感受度な毒性指標は、生殖機能や発生および発情周期変化において重要な役割を果たしている2種類のホルモン、黄体形成ホルモン（LH）およびプロラクチンの阻害であった。Sprague-Dawley（SD）系雌性ラットにおいて、排卵前期 LH サージが減弱すると、無排卵、発情期延長および未熟生殖加齢が誘発される。無排卵嚢胞からのエストロゲンに対する曝露が増大/延長することによって、SD 系雌性ラットのみで乳癌発現が誘発されたが、アトラジン自身に直接的なエストロゲン様活性はない。マウス、Fisher-344 系ラット、SD 系卵巢摘出ラットまたは SD 系雄性ラットにおいて、アトラジンが腫瘍を誘発することはなく、遺伝毒性作用がないことが立証された。ラット児動物における思春期遅延（包皮開裂または膣開口の遅延）、生後 1～4 日目に授乳を介した曝露を受けた成熟ラット後世代動物の前立腺炎、およびラットの流産増加という知見は、アトラジンの神経内分泌作用機序と一致している。アトラジンの子宮内および/または出生後曝露を受けたラットまたはウサギの後世代動物において、感受性上昇を示す証拠は認められなかった。その他の作用として、イヌおよびマウスにおける心臓毒性、イヌおよびラットにおける精巣退化などが認められた。

最も意味のあるエンドポイント、すなわち、LH サージの減弱化、発情周期の変化および発生作用に関する無毒性量（NOAEL）に基づいて参考用量が設定されている。

アトラジンのリスク評価に使用した毒性学的エンドポイントについて Appendix II および III に要約して示す。

## Appendix II      Toxicology endpoints for health risk assessment for atrazine\*

Exposure Scenario**	Dose (mg/kg bw/day)	Endpoint	Study	UF/SF or MOE <sup>d</sup>
Acute dietary General population	There was no toxicological endpoint attributable to a single exposure for the general population.			
Acute dietary Females 13+	NOAEL = 12.5	Prostatitis in male offspring and inhibition of prolactin release in dams	4-day gavage study in lactating rats	300
	ARfD = 0.04 mg/kg bw			
Chronic dietary	NOAEL = 1.8	Attenuation of LH surge and estrus cycle alterations	26-week dietary study in rats	300
	ADI = 0.006 mg/kg bw/day			
Short-term <sup>a</sup> dermal <sup>b</sup> and inhalation <sup>c</sup>	NOAEL = 5	LH attenuation	28-d gavage study in female rats	300

\* Includes atrazine and its chlorinated metabolites

\*\* There is no residential exposure scenario in Canada. Intermediate-term occupational exposure scenarios are not expected under the current registered use patterns in Canada.

<sup>a</sup> Duration of exposure is 1–30 days

<sup>b</sup> Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 6% should be used in route-to-route extrapolation.

<sup>c</sup> Since an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation.

<sup>d</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and(or) safety factors for dietary assessments, MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments.

## Appendix III      Toxicology endpoints for health risk assessment for hydroxyatrazine

Exposure Scenario	Dose (mg/kg bw/day)	Endpoint	Study	UF/SF or MOE <sup>d</sup>
Acute dietary	There was no toxicological endpoint attributable to a single exposure.			
Chronic dietary	NOAEL = 1.0	Kidney effects	2-year rat toxicity	100
	ADI = 0.01 mg/kg bw/day			

**41 アミトラズ**

**Health Canada**

**(P-C-41-1)**

**Decision Document. AMITRAZ. E95-02 (1995)**

$\alpha_2$ -アドレナリン受容体作動薬であるアミトラズは、主として、実験動物およびヒトにおいて、鎮静、低体温（体温の低下）、低血圧（血圧の低下）および徐脈（心拍数の低下）誘発などの作用を示す。一般的に、アミトラズで認められる臨床作用は急性かつ一過性の性質を示すことから、アミトラズの薬理作用と血漿中濃度の間に良好な相関性があることが示唆されている。

アミトラズに関して入手されている急性毒性試験結果の比較から、ヒトは、実験動物種の中で最も感受性が高いイヌより感受性が高いことが示唆されている。ヒトを対象とした限られた代謝試験において、0.25 mg/kg 体重/日の単回経口投与で臨床作用が認められたことから、ヒトでの無影響量 (NOEL) は特定されなかった。イヌにおいて、用量水準 0.25 mg/kg 体重/日で急性毒性に関する明白な臨床徴候は記録されなかった。検討した次に高い用量水準（すなわち、1.0 mg/kg 体重/日）において、中枢神経系抑制、体温降下および脈拍数低下作用が認められた。

最近実施されたヒト試験において、0.125 mg/kg 体重/日という高用量のアミトラズを投与しても意味のある臨床作用は認められなかった。この用量水準がヒトにおけるアミトラズの急性作用に関する NOEL であると考えられた。

ヒトで観察された急性作用から導き出したアミトラズの NOEL は、他の毒性学的エンドポイント、すなわち、反復投与慢性毒性、催奇形性および生殖毒性から導き出した NOEL の中で最も低い。ラット長期試験および初期のマウス長期試験において、発がん性作用は陰性であると考えられ、変異原性作用の証拠も確認されなかった。マウス反復投与長期毒性試験において、最高用量水準の雌性動物の肝臓で腫瘍形成反応を示す証拠が認められたが、生物学的に意味のあるものではないと考えられた。総合的に見て、得られた知見の重要性 (weight of the evidence) から、発がん性はリスク評価のエンドポイントにはならないとい

う結論が裏づけられる。

アミトラズの NOEL が 0.125 mg/kg 体重/日であることを明らかにした最近のヒト試験の結果に基づいて、被験者間変動を考慮して 10 倍という安全係数を用いることで、過去に推定された 0.001 mg/kg 体重/日というアミトラズおよび代謝物 BTS 27271 の一日許容摂取量 (ADI) が 0.0125 mg/kg 体重/日に修正されている。ヒトで観察された急性作用から導き出したアミトラズの ADI により、検討した他の毒性学的エンドポイントに関して、適切な安全部が付与される。

**78 イミダクロプリド**

**Health Canada**

**(P-C-78-1)**

**Regulatory Note. Imidacloprid. REG2001-11 (2001)**

急性毒性試験において、工業用イミダクロプリドを経口投与したときの毒性は中等度であり、吸入および経皮投与を介した毒性は軽微であった。イミダクロプリドに皮膚および眼刺激性はなく、皮膚感作物質でもなかった。

経口、経皮および吸入投与を介した短期毒性試験において、有害な毒性作用が明らかになることはなかった。高用量で混合機能オキシダーゼ（mixed function oxidase : MFO）酵素上昇が認められたが、この他に投与に関連した所見が認められることはなく、これが有害作用であるとは考えられなかった。イミダクロプリドに関して実施された急性および亜慢性神経毒性試験に関する総括的評価から、神経毒性作用の証拠が明らかになることはなかった。

慢性毒性試験において、明白な特異的中毒徴候が生じることはなく、発がん性の証拠は認められなかった。一連の遺伝毒性試験において、得られた知見の重要性（weight of the evidence）から、イミダクロプリドに遺伝毒性作用はないことが示唆されている。

生殖毒性および発生毒性試験において、有害な生殖毒性作用または催奇形性作用は確認されなかった。ラットおよびウサギで胎児毒性が認められた。ウサギで観察された変化は母動物の毒性用量で発生したものであり、従って、母動物の全身毒性による二次的なものであると考えられた。ラットにおいて、一般的に認められた所見（波状肋骨）の軽度発生率上昇は毒性学的に問題になるものであるとは考えられなかった。



156 グリホサート

Health Canada

(P-C-156-1)

Discussion Document. PRE-HARVEST USE OF GLYPHOSATE.. D91-01 (1991)

急性毒性試験において、工業用グリホサートおよびグリホサート製剤 Roundup®/Vision®を経口、経皮、腹腔内および吸入投与しても事実上、毒性作用がないことが明らかになった。工業用グリホサートに皮膚刺激性はないが、グリホサート製剤は中等度皮膚刺激物質であることが明らかになった。工業用グリホサートおよびグリホサート製剤に極軽度の眼刺激性が認められた。

工業用グリホサートの短期反復混餌投与毒性試験において、高用量でマウスでは主として体重減少が誘発され、ラットでは影響がなく、イヌでは精巣上体のリンパ結節発現率が上昇した。検討した動物種の中でイヌが最も感受性が高いと判断され、1年間のイヌ混餌投与試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

ウサギを用いた短期経皮毒性試験において、工業用グリホサートの NOEL は 5000 mg/kg 体重/日を超えると判断され、Roundup®の場合、全身毒性に関する NOAEL は 114 mg/kg 体重/日（検討した最高用量）を超えることが明らかになった。全ての試験群で皮膚刺激性が認められたが、試験終了時までに回復した。

ラットを用いた短期吸入毒性試験において、Roundup®の NOEL は検討した最高用量である 0.36 mg/L を超えることが明らかになった。

マウスを用いた長期混餌投与毒性試験において、体重減少および一過性の白血球数減少を示す証拠が認められたが、腫瘍誘導の証拠は認められなかった。NOEL は 714 mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた長期反復混餌投与毒性試験において、20,000 ppm で腫瘍誘導の証拠が認め

られることはなかった。NOAEL は、雌性動物で認められた極軽度の胃粘膜変化から 362 mg/kg 体重/日 (8000 ppm) であると結論された。20,000 ppmにおいて、雌ラットの体重増加が抑制される一方、雄ラットで尿 pH が低下し、白内障誘発作用および精巣作用（加齢ラット特有）の発現率上昇が認められた。また、雌雄両方で（刺激による）胃粘膜変化の発現率が上昇した。

ラットにおいて、母動物毒性、催奇形性および胎児毒性に関するグリホサートの NOEL は 1000 mg/kg 体重/日であることが明らかになった。なお、検討した次に高い最高用量は 3500 mg/kg 体重/日であった。ウサギの NOEL は、中用量および高用量 (175 および 350 mg/kg 体重/日) における母動物毒性および 350 mg/kg 体重/日における胎児毒性に基づいて、75 mg/kg 体重/日と結論された。

ラットを用いた反復投与生殖毒性試験において、次に高い用量 (500 mg/kg 体重/日) における臨床毒性徴候および母動物や児動物の体重減少に基づいて、NOEL は 100 mg/kg 体重/日であると特定された。検討した最高用量である 1500 mg/kg 体重/日において、生殖能に対する有害作用を示す証拠は認められなかった。優性致死試験において、検討した最高用量である 2000 mg/kg 体重/日でグリホサートは陰性であった。

実施した一連の変異原性試験において、グリホサートに変異原性作用は認められなかった。実施された単一の姉妹染色分体交換試験において、Roundup<sup>®</sup>は弱い遺伝毒性作用を示すことが明らかになった。

## 158 クレソキシムメチル

Health Canada

(P-C-158-1)

**Proposed Regulatory Decision Document Kresoxim-methyl Technical and Sovran<sup>®</sup>**  
**Fungicide. PRDD2003-05 (2003)**

**Appendix I Toxicology**

Study	Species and Strain and Doses	LD <sub>50</sub> ; mg/kg bw or LC <sub>50</sub> ; mg/L	Target Organ and Significant Effects and Comments
<b>Acute studies: technical</b>			
Oral	Rats, Wistar, 5/sex 5000 mg/kg bw (limit test)	Median Lethal Dose (LD <sub>50</sub> ) > 5000 mg/kg bw in males and females	No mortality and no treatment related clinical signs or necropsy findings, low acute toxicity.
Dermal	Rats, Wistar, 5/sex 2000 mg/kg bw (limit test)	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw in males and females	No mortality, erythema at test site, no treatment related clinical signs or necropsy findings, low acute toxicity.
Inhalation	Rats, Wistar, 5/sex 2.04 and 5.6 mg/L	Median Lethal Concentration (LC <sub>50</sub> ) > 5.6 mg/L	No mortality, increased respiration, nasal and ocular discharge occur during exposure, low acute toxicity.
Skin irritation	Rabbits, Vienna White, 2 males, 4 females 500 mg dose	primary irritation score (PIS) (24 and 48 h) = 0.0	Slight erythema in 1/6 animals one hour after dosing, resolved in 24 h, non-irritating to skin.
Eye irritation	Rabbits, Vienna White 0.1 mL (39 mg) dose	maximum average score (MAS) = 4/110	Slight erythema and ocular discharge in all animals within one hour, resolved within 72 h, mild eye irritant.
Skin sensitization (maximization test) of Magnuson and Kligman	Guinea pigs, Dunkin Hartley 0.1 mL intradermal, 5% test material induction and topical 0.3 g, 50% of test material challenge DNCB Positive Control	No erythema or edema 24 or 48 h after challenge	No evidence of sensitization, not a dermal sensitizer.
<b>Acute studies: Sovran<sup>®</sup> BAS 490 02F (end-use product [EP])</b>			
Oral	Rats, Wistar, 5/sex 5000 mg/kg bw (limit test)	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg [bw] in males and females	No mortality, some animals developed diarrhea, which resolved readily, no necropsy findings, low toxicity.
Dermal	Rats, Wistar, 5/sex 2000 mg/kg bw (limit test)	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw in males and females	No mortality and no treatment related clinical signs nor necropsy findings, low toxicity.
Inhalation	Rats, Wistar, 5/sex 2.04 and 5.6 mg/L	LC <sub>50</sub> > 5.7 mg/L	No mortality, increased respiration in all animals, low acute toxicity.
Skin irritation	Rabbits, Vienna White 500 mg dose	PIS (24 and 48 h) = 0.0	Slight erythema in 1/6 animals one hour after dosing, resolved in 24 h, non-irritating.

Study	Species and Strain and Doses	LD <sub>50</sub> ; mg/kg bw or LC <sub>50</sub> ; mg/L	Target Organ and Significant Effects and Comments
Eye irritation	Rabbits, Vienna White 0.1 mL (59 mg) dose	MAS = 5/110	Slight erythema and ocular discharge in all animals within one hour, resolved within 72 h, mild eye irritant.
Skin sensitization (Buehler method)	Guinea pigs, Dunkin Hartley 0.5 mL of 60% test material, topical induction, and challenge DNCB Positive Control data used	No erythema or edema 24 or 48 h after challenge	No evidence of sensitization, not a dermal sensitizer.
Short-term toxicity			
Study	Species/Strain and Doses	NOAEL (mg/kg bw)/day	Target Organ and Significant Effects and Comments
90-d dietary	Mice, CrI:BR, 10 <sup>/sex/dose</sup> 0, 250, 1000, 4000 and 8000 ppm (0, 57, 230, 909 and 1937 mg/kg bw for males; 0, 80, 326, 1326 and 2583 mg/kg bw for females)	NOAEL = 1000 ppm (230 mg/kg bw/d for males) and 8000 ppm (2583 mg/kg bw/d for females)	Lowest observed adverse effect level (LOAEL) males = 4000 ppm on the basis of decreased bw and increased relative liver weight LOAEL females > 8000 ppm, on the basis of absence of toxic effects at highest dose tested.
21-d repeat-dose dermal	Rats, Wistar, 10 <sup>/sex/dose</sup> 0 and 1000 mg/kg bw/d, 6 h/d	NOAEL = 1000 mg/kg/d in males and females	LOAEL > 1000 mg/kg bw/d, on the basis of absence of toxicity at highest dose tested (limit test).
90-d dietary	Rats, Wistar, 10 <sup>/sex/dose</sup> 0, 500, 2000, 8000 and 16 000 (0, 36, 146, 577 and 1170 for males; 0, 43, 172, 672 and 1374 for females)	NOAEL = 2000 ppm (146 mg/kg/d) in males; 16 000 ppm (1374 mg/kg/d) in females	LOAEL males = 8000 ppm, on the basis of increased SGOT (also seen in other studies) LOAEL females > 16 000 ppm on the basis of absence of toxicity at highest dose.
12-month gavage	Dogs, beagle, 4 <sup>/sex/dose</sup> 0, 1000, 5000, 25 000 (0, 27,138, 714 mg/kg bw/d for males; 0, 30, 146, 761 mg/kg bw/d for females)	NOAEL = 5000 ppm (138 mg/kg/d) in males; 25 000 ppm (761 mg/kg/d) in females	LOAEL males = 25 000 ppm, on the basis of decreased bw, decreased bw gain and decreased food efficiency LOAEL females > 25 000 ppm on the basis of absence of toxicity at highest dose.

Study	Species/Strain and Doses	NOAEL (mg/kg bw)/day	Target Organ and Significant Effects and Comments
<b>Chronic toxicity and oncogenicity</b>			
18-month feeding	Mice, CrlBr, 50/sex/dose 0, 400, 2000 and 8000 ppm (0, 60, 304 and 1305 mg/kg bw/d in males; 0, 81, 400 and 1662 mg/kg bw/d in females)	Chronic effects NOAEL = 2000 ppm (304 mg/kg bw/d) in males;  400 ppm (81 mg/kg bw/d) in females  Oncogenicity No oncogenic effects in either sex	LOAEL males = 8000 ppm (1305 mg/kg bw/d) on the basis of decreased bw and liver and adrenal amyloidosis.  LOAEL females = 2000 ppm (400 mg/kg bw/d) on the basis of decreased bw.  Not carcinogenic in mice.
Two-year feeding	Rats, Wistar, 20/sex/dose 0, 200, 800, 8000 and 16 000 ppm (0, 9, 36, 370 and 746 mg/kg bw in males; 0, 12, 48, 503 and 985 mg/kg bw in females)	Chronic effects NOAEL = 800 ppm (36 mg/kg bw/d) in males;  300 ppm (48 mg/kg bw/d) in females  Oncogenicity NOAEL = 800 ppm (36 and 48 mg/kg bw in males and females, respectively)	LOAEL males = 8000 ppm on the basis of increased SGGT, increased liver weight and liver histopathology.  LOAEL females = 8000 ppm on the basis of decreased bw, decreased bw gain and liver histopathology.  LOAEL for liver carcinomas in both sexes was 8000 ppm (370 and 503 mg/kg bw in males and females, respectively).
Two-year feeding	Rats, Wistar, 50/sex/dose 0, 200, 800, 8000 and 16 000 ppm (0, 9, 36, 375 and 770 in males; 0, 12, 47, 497 and 1046 females)	Chronic effects NOAEL = 800 ppm (36 and 47 mg/kg for males and females, respectively)  Oncogenicity NOAEL = 800 ppm (36 and 47 mg/kg for males and females, respectively)  LOEL = 8000 ppm (375 and 497 mg/kg for males and females, respectively)	LOAEL in males = 8000 ppm (375 mg/kg bw/d)* on the basis of decreased bw and liver lesions. LOAEL in females = 8000 ppm (497 mg/kg bw) on the basis of decreased bw, decreased bw gain and liver histopathology.  Increased incidence of liver carcinomas occurred in both sexes at 8000 ppm (375 and 497 mg/kg for males and females, respectively) and above.
<b>Neurotoxicity</b>			
Acute neurotoxicity	Rats, Wistar, 10/sex/dose 0, 500, 1000 and 2000 mg/kg bw via gavage	NOAEL = 2000 mg/kg bw/d for males and females; no acute neurotoxicity	LOAEL > 2000 mg/kg bw/d No effect on motor activity or functional observational battery (FOB) at highest dose, no other treatment related effect observed

Study	Species/Strain and Doses	NOAEL (mg/kg bw/day)	Target Organ and Significant Effects and Comments
Subchronic neurotoxicity (90-d)	Rats, Wistar, 10/sex/dose 0, 1000, 4000 and 16 000 ppm (0, 72, 292 and 1180 mg/kg bw/d) in the diet	NOAEL (neurotoxicity) = 1180 mg/kg bw/d for males and females  NOAEL (systemic toxicity) = 4000 ppm (292 mg/kg bw/d)  No subchronic neurotoxicity	LOAEL (neurotoxicity) > 1180 mg/kg bw/d. No effect on motor activity or FOB at highest dose.  LOAEL (systemic toxicity) = 16 000 (1180 mg/kg bw/d) on the basis of significant reductions in bw and bw gain.
Reproductive and developmental toxicity			
Multigeneration	Rats, Wistar, 25/sex/dose F <sub>0</sub> , 25/sex/dose F <sub>1</sub> , 0, 50, 1000, 4000 and 16 000 ppm (0, 4.75, 95.4, 386 and 1552.3 males; 0, 5.3, 104.7, 426.9 and 1696.8 females)	Systemic effects Parental systemic NOAEL = 1000 ppm (104 mg/kg bw/d)  Reproductive and developmental effects NOAEL = 1000 ppm (104 mg/kg bw/d)	LOAEL for parental systemic toxicity = 4000 ppm, on the basis of decreased bw, of F <sub>0</sub> and F <sub>1</sub> parental animals, decreased kidney weights F <sub>0</sub> and increased SGGT F <sub>0</sub> males.  LOAEL for reproductive and developmental toxicity = 4000 ppm, on the basis of decreased pup weights (F <sub>1b</sub> and F <sub>2</sub> ) and delayed developmental landmarks (unfolding of ears [F <sub>1b</sub> ], auditory canal [F <sub>2</sub> ] and eye opening [F <sub>2b</sub> ]).  There were no effects on fertility, or reproductive performance at the highest dose 1696 mg/kg bw.
Teratogenicity			
	Rats, Wistar, 25/dose 0, 100, 400 and 1000 (mg/kg bw/d) via gavage	Maternal NOAEL = 1000 mg/kg bw/d  Developmental NOAEL = 1000 mg/kg bw/d No teratogenic effects up to the highest dose tested	LOAEL maternal > 1000 mg/kg bw/d. No maternal toxicity highest dose tested.  LOAEL developmental > 1000 mg/kg bw/d. No fetal toxicity at highest dose tested, no teratogenic effects at highest dose tested.
	Rabbits, Himalayan, 15/dose 0, 100, 400 and 1000 mg/kg bw/d via gavage	Maternal NOAEL = 1000 mg/kg bw/d  Developmental NOAEL = 1000 mg/kg bw/d No teratogenic effects up to the highest dose tested	LOAEL maternal > 1000 mg/kg bw/d. No maternal toxicity at highest dose.  LOAEL developmental > 1000 mg/kg bw/d. No fetal toxicity at highest dose, no teratogenic effects at the highest dose tested.
Genotoxicity			
Study	Species/Strain and Doses	Doses Employed	Significant Effects and Comments
Ames test, point mutation	<i>Salmonella typhimurium</i> , TA 98 and TA 100 <i>Escherichia coli</i>	0, 20, 100, 500, 2500 and 5000 µg/plate ± S9	Negative
Ames test, point mutation	<i>Escherichia coli</i> CM 831 (WP2 trp uvrA pKM 101)	0, 20, 100, 500, 2500 and 5000 µg/plate ± S9	Negative

Study	Species/Strain and Doses	Doses Employed	Significant Effects and Comments
Mammalian chromosomal aberration (in vitro)	Human peripheral lymphocytes	0, 10, 20 and 40 µg/mL ± S9	Negative
Micronucleus assay (in vivo)	Mice CriBr (5/sex/dose) single i.p. dose	0, 500, 1000 and 2000 mg/kg bw with cells harvested at 16, 24, 48 and 72 h post-treatment	Negative for micronuclei, clinical signs of toxicity were observed in all dose groups after 30 minutes.
UDS in vitro (DNA damage and repair)	Rat hepatocytes (Wistar)	0.33, 1.0, 3.33, 10.0, 33.3 and 100.0 µg/mL	Negative
UDS ex vivo (DNA damage and repair)	Rats, Wistar, single dose oral gavage	0, 20, 200 and 1000 mg/kg bw	Negative
UDS ex vivo (DNA damage and repair)	Rats, Wistar, 3/group, three-week feeding	0, 200 and 16000 ppm (0, 4.79 and 441.87 mg/kg bw)	Negative
Mammalian cytogenetics (in vitro)	CHO/HGPRT	0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0 and 100.0 µg/mL ± S9 or 1.0, 2.15, 4.64, 10.0, 21.5, 46.4 and 100.0 µg/mL ± S9	Negative

#### Special studies

Study	Species/Strain and Doses	NOAEL (mg/kg bw/day)	Target Organ/Significant Effects and Comments
Hepatocyte proliferation S-phase response (single dose)	Rats, Wistar, 3 males/dose 0, 20, 200 and 1000 mg/kg bw by gavage	NOAEL = 20 mg/kg bw, increased hepatocyte proliferation at 200 mg/kg bw and above	LOAEL = 200 mg/kg bw on the basis of two-fold increase in S-phase response at 200 mg/kg bw/d and above after three weeks.
Hepatocyte proliferation S-phase response (three-week dosing)	Rats, Wistar, young adult, 3-5/dose 0, 200 and 16 000 ppm (0, 15 and 1140 mg/kg bw/d) in the diet	NOAEL = 200 ppm (15 mg/kg bw), 2-3 fold increase in hepatocyte proliferation at 1140 mg/kg bw	LOAEL = 16 000 ppm (1140 mg/kg bw/d) on the basis of increased S-phase response (hepatocyte proliferation).
Hepatocyte proliferation (S-phase response) (three-week dosing and two-week recovery (from JMPR report))	Rats, Wistar, 16 months old, 3-5/dose 0, 200 and 16 000 ppm mg/kg bw/d in diet	NOAEL = 200 ppm (15 mg/kg bw), 2-3 fold increase in hepatocyte proliferation at 1140 mg/kg bw	LOAEL = 16 000 ppm (1140 mg/kg bw/d) on the basis of increased S-phase response. S-phase induction was reversible within the recovery period.
Tumour initiation	Rats, Wistar, 10 sex 2388 mg/kg bw via gavage	NOAEL (tumour initiation) > 2388 mg/kg bw Not a tumour initiator	LOAEL > (tumour initiation) 2388 mg/kg bw No increase in glutathione S-transferase, placental form (GST-P) positive foci in liver.
Tumour promotion	Rats, Fischer, at 0, 200, 800, 8000 and 16 000 ppm (0, 10.7, 42.5, 430 and 386 mg/kg bw/d) for six weeks, via diet	NOAEL (tumour promotion) = 800 ppm (42.5 mg/kg bw/d) A possible tumour promoter	LOAEL (tumour promotion) = 8000 ppm (430 mg/kg bw/d) on the basis of a dose related increase in GST-P positive foci at 8000 ppm and above.

#### Recommendation for ADI for non-carcinogenic end points

The ADI was 0.36 mg/kg bw/d, on the basis of the NOAEL of 36 mg/kg bw/d set in a two-year rat study and using a 100-fold uncertainty factor.

**Q<sub>i</sub>\* value:** The Q<sub>i</sub>\* assigned by the U.S. EPA for kresoxim-methyl was  $2.90 \times 10^{-3}$ , on the basis of female rat liver tumour rates from the two-year oncogenicity study (Federal Register, vol. 64, no. 111, June 10, 1999).

**ARfD:** An ARfD was deemed unnecessary. No acute end point was selected, as no adverse effects resulting from single exposure were identified in the short-term toxicity studies and acute neurotoxicity study in rats, nor in developmental toxicity studies in the rat and the rabbit.



## 169 クロフェンテジン

Health Canada

(P-C-169-1)

Decision Document. CLOFENTEZINE. E89-03 (1989)

i) Summary of Pivotal Toxicological Studies

STUDY	NOEL or NOAEL mg/kg b.w./day	LOAEL mg/kg b.w./day	ADVERSE EFFECTS	SAFETY FACTORS	ADI mg/kg b.w./day
1-year dog	1.72*	36	increase in cholesterol, triglycerides, liver weight	100	0.02
chronic toxicity oncogenicity (rat)		20	decrease in erythroid parameters, increase in free T <sub>4</sub> , cholesterol, liver weight; non neoplastic lesions of the liver, thyroid, spleen and kidney, benign and malignant thyroid tumours (2, 2, 2, and 8).	1000	0.002
oncogenicity (mouse)	54**	550	increased mortality decreased body weight, increased liver weight, and increased incidence of eosinophilic foci in the liver.	100	0.5
reproduction (rat)	3.50*	35.0	decreased body weight, increased liver weight and liver histopathology in dams, decreased pup and litter weights.	100	0.03

Teratology:

rabbit	1000*	3000	decreased maternal weight, decreased foetal and litter weights.	100	10
rat	1280*	3200	decrease maternal weight, liver pathology in dams.	100	128

\* NOEL

\*\* NOAEL



**183 クロルピリホス**

**Health Canada**

**(P-C-183-1)**

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Phase 2 of the Re-evaluation of Chlorpyrifos. PACR2003-03 (2003)**

実験動物において、クロルピリホスは、急性経口および吸入投与後に高い急性毒性作用を示し、経皮投与後に弱い急性毒性を示すことが明らかになった。単回投与および反復投与後の最も高感度な毒性指標は、神経系が適切に機能するのに必要な酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害であった。一般的に、アセチルコリンエ斯特ラーゼが有意に阻害された場合（すなわち、高用量）のみで、コリン作動性毒性に関する臨床徴候が認められた。中期～長期投与動物試験において、貧血および副腎、肝臓、眼に対する作用も認められたが、比較的高用量のみであった。ラットまたはマウスにおいて、クロルピリホスには、変異原性作用も発がん性作用もないことが明らかになった。ラットまたはウサギにおいて、クロルピリホスが胎児奇形を誘発することはなく、ラットにおいて、非常に高い用量で認められた着床後胚損失発生率の軽度上昇以外に、生殖毒性作用が誘発されることもなかつた。提出されている発生毒性試験の大多数において、成熟動物と比較した幼弱動物の定量的感受性上昇が確認されることはなかった。従って、間接的（すなわち、子宮内または母乳を介した）クロルピリホス曝露しか受けていない出生前または哺乳中の動物は、母動物が有害な影響を受けない限り、保護されると考えられる。しかしながら、PMRAは、クロルピリホスの直接的曝露（経口投与）を受けた幼弱ラットがクロルピリホスのアセチルコリンエ斯特ラーゼ阻害作用に対して成熟ラットより高い感受性を示すことを示唆する証拠があることも発見した。また、複数の公表文献から、クロルピリホスが種々の細胞過程を変化させることで脳発達にも影響する可能性があり、これらの作用がアセチルコリンエ斯特ラーゼに対する作用とは無関係であると考えられることが示唆されている。登録者は、今後、末梢神経組織のコリンエ斯特ラーゼについて評価したイヌ試験の結果を提出してさらなる審査を受ける予定であると表明している。

最も高感度の毒性指標、すなわち、アセチルコリンエ斯特ラーゼ阻害に関する無毒性量

(NOAEL)に基づいて、種々の集団に関して参考用量が設定されている。

クロルピリホスの作用に対する妊娠ラットの感受性がやや高い可能性があることを示唆する証拠が得られているため、PMRAは、妊娠可能年齢の女性に関して、異なる参考用量を規定している。また、PMRAは、年齢12歳までの小児についても、(幼弱動物の感受性に関する上記知見を考慮して、)追加安全係数を組み込んだ異なる参考用量を規定している。

PMRAは、2つのラット神経毒性試験からPMRAが導き出した1mg/kg体重/日というNOAELに基づいて[3]、一般的成人母集団(すなわち、妊娠可能年齢の女性を除く)の食事摂取による急性(一日)参考用量(ARfD)を0.01mg/kg体重/日に規定している。種間外挿に関する不確実性係数10倍と種内変動に関する不確実性係数10倍を考慮して100倍という標準的不確実性係数を適用すると、ARfDは0.01mg/kg体重/日となる。

妊娠可能年齢(13~50歳)の女性に関して、この感受性母集団およびその出生前または哺乳中の小児を保護するため、0.001mg/kg体重/日という独立したARfDを規定した。これは、ラット発生神経毒性試験の雌性ラットでPMRAが導き出した0.3mg/kg体重/日というLOAELと[1]、300倍(種間外挿および種内変動に関する各10倍とこの試験でNOAELが確認されなかったという事実に関する3倍)という不確実性係数に基づいている。このARfDは、同じ試験でPMRAが観察した1mg/kg体重/日という後世代動物NOAELに1000倍の安全域を付与するものであり、従って、間接的曝露を受けた出生前または哺乳中の小児を保護するものである。

食事を介してクロルピリホスの直接的曝露を受ける乳児および小児(年齢12歳まで)に関して、PMRAは0.00075mg/kg体重/日というARfDを規定した。これは単回投与後の新生児ラットに関してPMRAが特定した0.75mg/kg体重/日というNOAELと[4]、種間外挿や種内変動を考慮して必要な不確実性係数(合計100倍)および幼弱動物で感受性が上昇したというPMRAの知見に関する追加係数10倍の1000倍の安全係数・不確実性係数に基づいている。

妊娠可能年齢の女性を除く一般的成人母集団の食事摂取による慢性(生涯)参考用量または一日許容摂取量(ADI)は、3動物種を用いた種々の反復投与毒性試験からPMRAが導

き出した 1 mg/kg 体重/日という NOAEL に基づいて[5]、0.01 mg/kg 体重/日である。種間外挿に関する不確実性係数 10 倍と、種内変動に関する不確実性係数 10 倍を考慮して 100 倍という標準的不確実性係数を適用すると、ADI は 0.01 mg/kg 体重/日となる。

妊娠可能年齢（13～50 歳）の女性に関して、この母集団の ARfD で用いたものと同じ毒性試験エンドポイントおよび安全係数に基づいて、0.001 mg/kg 体重/日という異なる ADI を規定した。

食事を介してクロルピリホスの直接的曝露を受ける乳児および小児（年齢 12 歳まで）に関して、PMRA は 0.00075 mg/kg 体重/日という ADI を規定した。これは 14 日間反復投与試験の新生児ラットについて PMRA が特定した 0.75 mg/kg 体重/日という NOAEL と[4]、種間外挿や種内変動を考慮した不確実性係数（合計 100 倍）および幼弱動物で感受性が上昇したという知見に関する追加係数 10 倍の 1000 倍の安全係数・不確実性係数に基づいている。



**226 ジクロルボス及びナレド**

**Health Canada**

(P-C-226-1)

**Proposed Acceptability for Continuing Registration Re-evaluation of Naled. PACR2004-33**

**(2004)**

ナレドは経口および経皮投与の両方で高い急性毒性を示すとともに、吸入投与により中等度の毒性を示す。また、皮膚および眼の両方に対して重度刺激性を示す。ナレドは経皮感作物質でもある。急性ナレド中毒に伴う臨床徴候はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤で典型的なもので、一般的に投与後数時間以内に発現する。これらの徴候には、運動活性低下、振戦、流涎、眼および鼻分泌物、運動失調、努力性呼吸および痙攣などが含まれるが、これに限定されるものではない。

短期試験または長期試験において、コリン作動性パラメータに関する明白な感受性の種差は認められていない。急性毒性試験において、経口投与による半数致死量 ( $LD_{50}$ ) は経皮投与による  $LD_{50}$  に比べてやや低い。反復投与時のナレドの主な作用は、アセチルコリンエステラーゼ阻害とこれに関連する臨床毒性徴候である。一般的に、血漿中のアセチルコリンエステラーゼと赤血球および脳中アセチルコリンエ斯特ラーゼは全て、同じ用量で影響を受けるが、阻害の程度は一貫しておらず、また、試験によっても異なる。 $10 \text{ mg/kg}$  体重/日という経口用量 (28 日間試験) と  $20 \text{ mg/kg}$  体重/日という経皮用量で類似した程度のコリンエ斯特ラーゼ阻害が認められた。経口投与期間が 1 カ月間から 2 年間に延長しても、ナレドのコリン作動性毒性誘発能が有意に増大することはなかった (ラットに用量  $10 \text{ mg/kg}$  体重/日を 4 週間、6 カ月間および 2 年間投与した後のコリンエ斯特ラーゼ阻害度が類似していることに基づく)。しかしながら、長期投与によって、肝臓作用がより顕著になった。ナレドの反復経口投与によって生じるその他の注目に値する作用は、体重および摂餌量の変化、貧血、肝臓作用 (病理学的変化および重量増加)、腎臓および副腎重量増加、生化学検査パラメータの変化などであった。3 週間および 90 日間吸入毒性試験で認められた作用は一貫しており (臨床徴候、鼻病理変化およびコリンエ斯特ラーゼ酵素阻害)、認められた作用の程度に投与期間が大きな影響を及ぼすとは考えられなかった。

大部分のナレド作用に対する感受性に関して、雄と雌の間に一貫した明白な差があるとは考えられないが、コリン作動性毒性に関する臨床徴候の発現に関して、雄より雌の方がやや感受性が高い可能性がある。

雌ニワトリを用いた試験において、遅延型神経毒性作用を示す証拠は認められなかった。

ナレドは、有機リン化合物によって誘発される遅延型神経障害の発現に関与する酵素である神経障害標的エステラーゼを阻害しなかった。さらに、哺乳動物を用いた短期～長期試験において、神経病理学的变化は認められなかった。

幼弱動物でナレドに対する感受性が上昇することを示唆する証拠は得られていない。ラットまたはウサギにおいて、母動物毒性を誘発する用量であっても、ナレドの子宮内曝露によって発生変化が誘発されることはなかった。生殖毒性試験において、児動物の生存率は低下したが、有意な親動物毒性（雌雄両方の死亡）が誘発される用量に限られたものであった。同腹児当たりの生児数が低用量群で減少したが（第二世代）、ラット慢性毒性試験で得られたデータから、この用量は親動物で有意な毒性作用（血漿、赤血球および脳コリンエステラーゼの阻害など）を誘発すると予想される用量であることが示唆されている。

データベースにおいて、ナレドが哺乳動物の内分泌系に有害な影響を及ぼすことを示唆する証拠は存在しない。さらに、マウスまたはラットに長期投与しても発がん性作用を示す証拠は認められなかった。2種類の菌株を用いたエームス試験で陽性反応が認められたが、一連の *in vitro* および *in vivo* 試験で得られた総合的知見の重要性（weight of the evidence）から、ナレドに遺伝毒性作用がないことが示唆される。

最も高感度の毒性指標、すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害、コリン作動性毒性に関する臨床徴候、鼻または肝臓病理所見に関する無毒性量（NOAEL）に基づいて参考用量が設定されている。

ナレドのリスク評価に使用した毒性学的エンドポイントについて Appendix I に要約して示す。

## Appendix I Toxicology endpoints for health risk assessment for naled

Exposure scenario	Dose (mg/kg bw/day)	Endpoint	Study	UF/SF or MOE <sup>c</sup>
Acute dietary	NOAEL = 1.0	Clinical signs of toxicity in first week	28-day oral toxicity—rat	100
		ARfD = 0.01 mg/kg bw		
Chronic dietary	NOAEL = 0.2	Brain cholinesterase inhibition, liver pathology	2-year oral chronic toxicity—rat	100
		ADI = 0.002 mg/kg bw/day		
Short-term <sup>a</sup> dermal	Dermal NOAEL = 10.0	Erythrocyte, brain cholinesterase inhibition	28-day dermal toxicity—rat	100
Intermediate-Term <sup>b</sup> Dermal	Dermal NOAEL = 10.0	Erythrocyte, brain cholinesterase inhibition	28-day dermal toxicity—rat	100
Short-term <sup>a</sup> inhalation	Inhalation LOAEL = 0.065 (= 0.23 µg/L)	Clinical signs, nasal pathology (chronic rhinitis, epithelial dysplasia)	90-day inhalation toxicity—rat	300
Intermediate-term <sup>b</sup> inhalation	Inhalation LOAEL = 0.065 (= 0.23 µg/L)	Clinical signs, nasal pathology (chronic rhinitis, epithelial dysplasia)	90-day inhalation toxicity—rat	300

<sup>a</sup> Duration of exposure is 1 to 7 days.

<sup>b</sup> Duration of exposure is 8 days to 3 months.

<sup>c</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and/or safety factors for dietary assessments; MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments.



## 240 シハロトリン

Health Canada

(P-C-240-1)

Proposed Regulatory Decision Document. Lambda-cyhalothrin Saber Insecticide Ear Tags.

PRDD2004-02 (2004)

&lt;関連物質&gt;

**Appendix I Summary of toxicity studies with lambda-cyhalothrin  
(with bridging of longer-term studies with cyhalothrin)**

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES: Lambda-cyhalothrin</b>			
Oral (92.6% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 29.7, 50.8, 62.5, 75.3, 94.1 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 54 (male, female)	Highly toxic — Most deaths occurred in first 24 hrs. Clinical signs included decreased activity, splayed gait, upward curvature of the spine, urinary incontinence, piloerection, salivation.
Oral (96% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 11.3, 23, 24, 47, 102, 136, 137, 216 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 100 (male) LD <sub>50</sub> = 59 (female) combined = 75 mg/kg	Highly toxic — Deaths occurred between days 1 and 3. Clinical signs at doses above 11.3 mg/kg included ataxia, dehydration, piloerection, signs of urinary incontinence, ungroomed appearance, upward curvature of the spine.
Oral (96.5% purity)	Mice, Alderley Park 5/sex/dose 1, 5, 25, 100 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 19.9	Highly toxic — Deaths occurred between days 1 and 5. Clinical signs at 25 mg/kg included piloerection, upward curvature of spine, ataxia and salivation. No signs at 100 mg/kg since deaths occurred on day 1 at this dose.
Dermal (92.6% purity)	Rats, Alderley Park 5/sex/dose 300, 600, 750, 900, 1200 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 632 (male) LD <sub>50</sub> = 696 (female)	Moderately toxic — Deaths occurred within 2 to 3 days. Clinical signs included decreased activity, tiptoe gait, splayed gait, loss of stability, dehydration, signs of urinary incontinence, piloerection and upward curvature of spine.
Inhalation	Rats, Wistar-derived 5/sex/dose 0.015, 0.041, 0.071 mg/L	LC <sub>50</sub> = 0.0648 mg/L (male, female)	Moderately toxic — Time of deaths was not stated. Clinical signs included red nasal discharge, chromodacryorhea, subdued or agitated behaviour, hunched posture, piloerection, abnormal respiratory noise, tiptoe gait, reduced righting reflex.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Eye irritation	Rabbits, New Zealand White (NZW) (6 males) 100 mg test material	maximum average score (MAS) = 3.8 maximum irritation score (MIS) = 11.3	Mildly irritating — All scores were not zero by day 3
Primary skin irritation	Rabbits, NZW(6 females) 500 mg test material	MAS = 0 MIS = 1 (1hr)	Non-irritating
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley albino (males; 20 test animals, 10 controls)	Potential skin sensitizer	Potential skin sensitizer
<b>SHORT-TERM TOXICITY: Lambda-cyhalothrin</b>			
90-day dietary	Rats, Alpk/AP Wistar 20/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day)	NOAEL = 2.5 mg/kg bw/day  LOAEL = 12.5 mg/kg bw/day	2.5 mg/kg and above — hepatic aminopyrine-N-demethylase activity and ↓ relative liver weights (considered adaptive responses)  12.5 mg/kg — bw gain and food consumption.
52-week oral (in corn oil via gelatin capsules)	Dogs, Beagle 6/sex/dose 0, 0.1, 0.5, 3.5 mg/kg bw/day	NOAEL = 0.5 mg/kg bw/day  LOAEL = 3.5 mg/kg bw/day	0.5 mg/kg — slight increases in incidence of subdued behaviour and fluid feces  3.5 mg/kg — severe ataxia, convulsions, salivation, muscle tremors, auditory hyperaesthesia, subdued behaviour, vomiting, diarrhoea; ↓ food consumption; ↓ testes weight and slightly ↓ liver weights
<b>SHORT-TERM TOXICITY: Cyhalothrin</b>			
90-day dietary	Rats, Alpk/AP Wistar derived 20/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day)	NOAEL= 2.5 mg/kg bw/day  LOAEL= 12.5 mg/kg bw/day	2.5 mg/kg — ↓ in plasma triglycerides, ↓ hepatic aminopyrine-N-demethylase, mild proliferation of smooth endoplasmic reticulum (considered non-adverse responses)  12.5 mg/kg — ↓ bw gain in males
21-day dermal	Rabbits, NZW 5/sex/dose 10, 100, 1000 mg/kg bw/day	NOAEL (systemic effects) = 1000 mg/kg bw/day	1000 mg/kg — increased incidence of erythema and edema compared to controls; no systemic toxicity

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
26-week oral (in corn oil via gelatin capsule)	Dogs, Beagle 6/sex/dose 0, 1, 2.5, 10 mg/kg bw/day	NOAEL not determined	1 mg/kg and above — ↓ incidence of diarrhoea (dose-dependent) 2.5 mg/kg and above — ↓ serum albumin 10 mg/kg — vomiting, unsteadiness, lack of coordination and excessive salivation
CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY: Cyhalothrin			
2-yr dietary	Mice, Charles River 52/sex/dose 0, 20, 100, 500 ppm (0, 2, 10, 50 mg/kg bw/day)  Four additional satellite groups of 12/sex/dose were sacrificed after 12 months	NOAEL = 2 mg/kg bw/day  LOAEL = 10 mg/kg bw/day	10 mg/kg — piloerection and aggressive behaviour (males); ↓ AST (males, females), ↓ ALT (females).  50 mg/kg — piloerection and aggressive behaviour (males), hunched posture (males, females), slightly ↓ mortality (males), ↓ bw gain (males), ↓ AST and ALT in plasma (males, females), ↓ cholesterol (females), total plasma protein and globulin (males)  Net oncogenic
2-yr dietary	Rats, Alpk/AP, Wistar derived 62/sex/dose 0, 10, 50, 250 ppm (0, 0.5, 2.5, 12.5 mg/kg bw/day)  Satellite groups of 10/sex/dose sacrificed at 12 months	NOAEL = 2.5 mg/kg bw/day  LOAEL = 12.5 mg/kg bw/day	2.5 mg/kg — ↓ bw gains (males), ↓ total protein (females), ↓ plasma cholesterol (males), ↓ relative adrenal weight (all considered non-adverse)  12.5 mg/kg — slight ↓ mortality (males), ↓ bw (males, females), ↓ plasma AST (females), ↓ total protein (females), ↓ plasma cholesterol (males), ↓ triglycerides (males, females), ↓ urine volume (males, females), ↓ relative liver weight (males, females), ↓ absolute and relative adrenal weight (females)  Not oncogenic

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
<b>REPRODUCTIVE / DEVELOPMENTAL TOXICITY: Cyhalothrin</b>			
3-generation reproduction, dietary	Rat, Alpk/AP Wistar derived; 30♀/dose 0, 10, 30, 100 ppm (0, 0.6, 1.7, 5.5 mg/kg bw/day)	NOAEL (maternal) = 0.6 mg/kg bw/day LOAEL (maternal) = 1.7 mg/kg bw/day NOAEL (offspring) = 0.6 mg/kg bw/day LOAEL (offspring) = 1.7 mg/kg bw/day	1.7 mg/kg and above — ↓ bw gain in dams (10-15%) and pups (during lactation period) 5.5 mg/kg — slight ↓ in pup viability during lactation.
Teratogenicity, oral gavage	Rats, CD 24 females/dose 0, 5, 10, 15 mg/kg bw/day during days 6 to 15 of gestation.	NOAEL (maternal) = 10 mg/kg bw/day LOAEL (maternal) = 15 mg/kg bw/day NOAEL (developmental) = 15 mg/kg bw/day	Maternal toxicity 15 mg/kg — ↓ bw gain, uncoordinated limb movements  No evidence of teratogenicity
Teratogenicity, oral gavage	Rabbits, NZW 18-22 females/dose 0, 3, 10, 30 mg/kg bw/day during days 6 to 18 of gestation	NOAEL (maternal) = 30 mg/kg bw/day NOAEL (developmental) = 30 mg/kg bw/day	No significant effects on dams or fetuses were observed.  No evidence of teratogenicity
<b>NEUROTOXICITY: Lambda-cyhalothrin and cyhalothrin</b>			
Acute neurotoxicity (lambda-cyhalothrin)	Rats, Alpk/AP PSD 10/sex/dose 0, 2.5, 10, 35 mg/kg bw	NOAEL = 2.5 mg/kg bw LOAEL = 10 mg/kg bw	10 mg/kg — increased breathing rate in 5 males on day 2 and 5 females on day 1 35 mg/kg — Clinical signs indicative of neurotoxicity (decreased activity, ataxia, reduced stability, salivation, piloerection, tiptoe gait, upward curvature of the spine, urinary incontinence, and/or tremors) were observed in both sexes approximately 7 hours postdose. Signs were observed in some animals from either sex on days 2 and 3. All signs were reversible by day 5. Reduced landing foot splay measurements on day 1 for males.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
Subchronic neurotoxicity (lambda-cyhalothrin)	Rats, Alpk:AP <sub>f</sub> SD 12/sex/dose 25, 60, 150 ppm in diet (2.0, 4.6, 11.4 mg/kg bw/day in males, and 2.2, 5.2, 12.5 mg/kg bw/day in females)	NOAEL = 4.6/5.2 mg/kg bw/day (male/female) LOAEL = 11.4/12.5 mg/kg bw/day (male/female)	11.4/12.5 mg/kg bw/day — Decreased bw in males throughout the study period. Decreased food consumption in males and females for first half of the study.
Delayed neurotoxicity (cyhalothrin)	Hens, 10/dose Dosed singly at 0, 2 500, 5 000, 10 000 mg/kg bw then observed for 21 days  10 positive controls received tri-ortho cresyl phosphate at 500 mg/kg bw	N/A	5000 mg/kg and above — treatment-related decreases in bw  No signs of neurotoxicity or histopathological changes in the spinal cord observed in any cyhalothrin-treated animals.  Positive control animals developed ataxia and exhibited histopathological changes in the spinal cord.
Dermal absorption (cyhalothrin)	Human subjects (5) Single dermal dose of 20 mg/800 cm <sup>2</sup> applied to backs	N/A	All subjects reported symptoms of paraesthesia, including mild to moderate tingling sensation and mild itchiness and in some cases a warm feeling over the back. Mild irritation was noted in one subject over the whole back.

**GENOTOXICITY: Lambda-cyhalothrin**

STUDY	SPECIES/STRAIN OR CELL TYPE AND CONCENTRATIONS/DOSES EMPLOYED	RESULTS
Reverse mutation in bacteria	<i>Salmonella typhimurium</i> , TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100. 1.6, 8.0, 40, 200, 1000, 5000 µg/plate ± S9 enzyme	Negative
In vitro chromosomal aberration	Human blood lymphocytes 100, 500, 1000 µg/mL ± S9 enzyme	Negative
In vitro unscheduled DNA synthesis	HeLa cells 1, 10, 100, 1000 µg/mL ± S9 enzyme	Negative
In vivo erythrocyte micronucleus assay	Mice (males, females, C57BL/6J), bone marrow 0, 22, 35 mg/kg bw/day	Negative

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
<b>GENOTOXICITY: Cyhalothrin</b>			
Reverse mutation in bacteria	<i>Salmonella typhimurium</i> , TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 4, 20, 100, 500, 2500 µg/plate ± S9 enzyme		Negative
In vivo chromosomal aberration	Male rats, bone marrow sampled at 6 and 24 hrs after treatment 1 or 5 consecutive oral dose of 0, 1.5, 7.5 mg/kg bw		Negative
In vivo dominant lethal assay	Male mouse (CD-1) 5 consecutive daily oral (gavage) doses of 0, 1, 5 or 10 mg/kg bw		Negative
<b>ARfD:</b> The ARfD is 0.025 mg/kg bw, based on the NOAEL of 2.5 mg/kg bw from the acute neurotoxicity study in rats and an uncertainty factor of 100× (10× for intra-species variation and 10× for inter-species variation).			
<b>ADI:</b> The ADI is 0.005 mg/kg bw/day, based on the NOAEL of 0.5 mg/kg bw/day from the 52-week dietary dog study and an uncertainty factor of 100× (10× for inter-species extrapolation and 10× for intra-species extrapolation). Further, the synthetic pyrethroid class of insecticides be re-evaluated in the near future, at which time the ADI will be reassessed.			

245 ジフェノコナゾール

Health Canada

(P-C-245-1)

Proposed Regulatory Decision Document. Difenoconazole. PRDD99-01 (1999)

**Table 3.1 Summary of the toxicity studies with difenoconazole**

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
<b>Acute studies - technical</b>			
Oral	Rat, SD, 5/sex, 1000, 2000 or 3000 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 1453 (both sexes) 95% confidence interval = 933–2263	All animals died prior to day 8 at 3000; 40% mortality at 1000 and 2000. Slight acute toxicity. “CAUTION - POISON”
Dermal	Rabbit, NZW, 5/sex at 2010 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2010	Dermal irritation noted up to day 14 post-administration. Low toxicity.
Inhalation	Rat, Tif RAI f(SPF), 5/sex, 3.285 mg/L	LC <sub>50</sub> > 3.285 mg/L	Low acute toxicity.

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
Eye irritation	Rabbit, NZW, 0.05g dose Unwashed: 3/sex; Washed: 2 males, 1 female	Maximum average score (MAS) = 19.6 (unwashed) 10.0 (washed)	Mildly irritating. All effects cleared by 96 h. "CAUTION - EYE IRRITANT"
Skin irritation	Rabbit, NZW, 3/sex, 0.5 g dose	Primary irritation index (24 and 48 h) = 0.0	Non-irritating.
Skin sensitization	Guinea pig, Hartley, test material 0.5g induction and challenge; positive control (P.C.) 0.5 mL of 0.05% dinitrochlorobenzene (DNCB) induction and challenge	Test material not irritating but P.C. was sensitizing, demonstrating responsiveness of assay.	Not a sensitizer.
Acute studies - formulation (360FS/MG)			
Oral	Rat, SD, 5/sex, 5050 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5050 mg/kg bw	In both sexes, clinical observations consisted of pilo-erection, diarrhea, decreased activity and ptosis, recovery by day 5; males only polyuria, salivation, epiphaxis and lacrimation; recovery by day 5. One female died on day 3. Low acute toxicity.
Dermal	Rabbit, NZW, 5/sex, 2020 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2020 mg/kg bw	No signs of toxicity, irritation or mortality occurred. Low acute toxicity.
Inhalation	Rat, SD, 5/sex, 2.8 mg/L	LC <sub>50</sub> > 0.985 mg/L	Mass median aerodynamic diameter (MMAD) = 3.0 µm, geometrical standard deviation (GSD) = 2.0 70% < 6 µm; 6% < 1.0 µm Clinical signs consisted of pilo-erection, decreased activity, and ptosis; recovery by day 1 post-exposure. Slight acute toxicity. "CAUTION - POISON"
Skin irritation	Rabbit, NZW, 2 males and 4 females, 0.5 mL dose	Primary irritation score (PIS) = 0.5	Minimally irritating.

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
Eye irritation	Rabbit, NZW, 0.1 mL dose 5 males and 1 female	MAS (1 h) = 6.7	Minimally irritating.
Skin sensitization (modified Buehler method)	Guinea pig, Hartley, test material administered undiluted, 0.5 mL induction and challenge. Positive control reference data with DNBC.	Test material non-irritating. No evidence of sensitization.  Positive control was sensitizing, demonstrating responsiveness of assay.	Not a sensitizer.
<b>Acute studies - formulation (36FS)</b>			
Oral	Rat, SD, 5/sex, 5050 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5050 mg/kg bw	Clinical observations consisted of pilo-erection, discoloured crust around snout and diarrhea; recovery by day 4. Low acute toxicity.
Dermal	Rabbit, NZW, 5/sex, 2020 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2020 mg/kg bw	Clinical observations consisted of decreased defecation and diarrhea; recovery by day 14. Low acute toxicity.
Inhalation	Rat, SD, 5/sex, 2.8 mg/L	LC <sub>50</sub> > 2.87 mg/L	MMAD = 2.5 µm, GSD = 2.6 84% < 7 µm; 50% < 2.5 µm Clinical signs consisted of pilo-erection, decreased activity, and prostration, recovery by day 3 post-exposure. Low acute toxicity.
Skin irritation	Rabbit, NZW, 2 males and 4 females, 0.5 g dose	PIS = 0.0	Non-irritating.
Eye irritation	Rabbit, NZW, 0.1mL dose, 5 males and 1 female	MAS = 5.3	Minimally irritating.
Skin sensitization (modified Buehler method)	Guinea pig, Hartley, 5/sex, test material administered undiluted, 0.5 mL induction and challenge. Positive control reference data with DNBC.	Test material non-irritating. No evidence of sensitization.  Positive control was sensitizing, demonstrating responsiveness of assay.	Not a sensitizer.

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
Short term			
21-d dermal	Rabbit, NZW, 5/group/sex, 0 (EtOH), 0 (naive), 10, 100 or 1,000 mg/kg bw/d	NOEL = 10 LOEL = 100	≥100 mg/kg: Reduced body-weight gain (BWG) and food consumption (FC), mild to moderate skin irritation at test site. 1000 mg/kg: Females exhibited increased adrenal weights and vacuolation of hepatocytes.
90-d feeding	Mouse, CD-1, 15/sex/group, 0, 20, 200, 2500, 7500 or 15,000 ppm	NOEL = 20 ppm (~3 mg/kg for males and females) NOAEL = 200 ppm (~30 mg/kg for males and females based on increased liver weight in males and females, and hepatocellular hypertrophy in males). LOEL = 2500 ppm (383 mg/kg in males and 559 mg/kg in females)	2500 ppm: Increased liver weight, hepatocellular hypertrophy and vacuolization in both sexes. Most of mice at 7500 and 15,000 ppm died during first week.
90-d feeding	Rat, CRL:CD(SD), 15/sex/group, 0, 20, 200, 750, 1500 or 3000 ppm	NOEL = 20 ppm (~1.23 and 1.43 mg/kg for males and females) LOEL = 200 ppm (~11.3 and 15.5 mg/kg for males and females)	200 ppm: Decreased BWG in females reduced; as well as increased absolute and relative liver to body weights. 1500 and 3000 ppm: Decreased BWG in females and males (3000 ppm only); significant Dose-related increase in hepatocellular hypertrophy in both sexes.
90-d feeding	Rat, Wistar, 20/sex/ group in 0, and 1500 ppm and 10/sex/group in 40 and 250 ppm dose groups 4-wk recovery for control and high dose	NOEL = 40 ppm (~3.3–3.5 mg/kg/d) LOEL = 250 ppm (~11.3 and 15.5 mg/kg for males and females)	250 ppm: Decreased BWG in males, decreased FC in both sexes, increased relative liver to body weight in both sexes at week 13. 1500 ppm: Decreased BWG, FC, and water consumption, increased liver weights (absolute and relative to body and to brain).
6-mo feeding	Dog, beagle, 3/sex/dose, 0, 100, 1000, 3000 or 6000 ppm	NOEL = 1000 ppm = 31.3 and 34.8 mg/kg bw/d for males and females, respectively.	3000 and 6000 ppm: Lenticular cataracts and ocular effects and reduced BWG and FC in both sexes.

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
12-mo feeding	Dog, beagle, 4/sex/dose, 0, 20, 100, 500 or 1500 ppm	NOEL = 100 ppm (3.4 and 3.7 mg/kg for males and females) LOEL = 500 ppm (16.4 and 19.4 mg/kg for males and females)	Decreased BWG in females at 500 and 1500 ppm. NOEL for cataracts = 1500 ppm (~37.5 mg/kg bw/d).
Chronic toxicity/oncogenicity			
80-wk feeding	Mouse, CD-1, 60-70/sex/dose, 0, 10, 30, 300, 2500 or 4500 ppm (equal to 0, 1.5, 4.7, 46.3, 423.2 or 818.9 mg/kg bw/d in males and 0, 1.9, 5.6, 57.8, or 512.6 mg/kg bw/d in females)	Chronic Effects:  NOEL = 30 ppm (4.7 and 5.6 mg/kg for males and females) LOEL = 300 ppm (46.3 and 57.8 mg/kg for males and females)  Oncogenicity:  NOEL = 30 ppm (4.65 and 5.63 mg/kg for males and females) LOEL = 300 ppm (46.3 and 57.8 mg/kg for males and females)	Early deaths in females at 2500; all female animals died at 4500 ppm.  300, 2500 and 4500 ppm: Reduced cumulative BWG (both sexes).  Males: Increased liver weight hepatocellular lesions (hypertrophy, necrosis, bile stasis and fatty change noted in males). Increased severity with increased dose.  Females at 2500: Necrosis, hypertrophy, bile stasis, fatty change  Oncogenicity: Hepatocellular tumours, adenoma  Males: 300, 2500, 4500 ppm Females : 2500 ppm Adenoma/carcinoma Males: 2500, 4500 ppm Females : 2500 ppm
2-yr feeding	Rat, SD, 80-90/sex/group, 0, 10, 20, 500 or 2500 ppm (equal to 0, 0.5, 1.0, 24.1, or 123.8 mg/kg bw/d in males and 0, 0.6, 1.3, 32.8, or 169.7 mg/kg bw/d in females)	NOEL = 20 ppm (0.96 and 1.27 mg/kg for males and females) LOEL = 500 ppm (24.1 and 32.8 mg/kg for males and females)	500 and 2500 ppm: Decreased BWG, hepatocellular hypertrophy, and clinical chemistry in both sexes.  No carcinogenic effect up to HDT.

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
Reproduction / developmental toxicity			
Multi-generation	Rat, SD, 30/sex/group/gen. 0, 25, 250 or 2500 ppm (equal to 0, 1.8, 17.7 or 172.4 mg/kg bw/d for males and 0, 2.0, 19.6 or 191.6 mg/kg bw/d for females [pre-mating])	Parental NOEL = 250 ppm (17.7 and 19.6 mg/kg for males and females) Developmental NOEL = 250 ppm (17.7 and 19.6 mg/kg for males and females)	Decreased BW and BWG at 2500 ppm in F <sub>0</sub> and F <sub>1</sub> parental animals;  decreased pup BWG and male survival F <sub>1</sub> and F <sub>2</sub> at 2500 ppm. No effect on reproductive parameters and clinical signs or mortality.
Teratogenicity	Rat, CRL:CD(SD), 25/dose 0, 2, 20, 100 or 200 mg/kg bw/d	Maternal NOEL = 20 mg/kg bw/d Developmental NOEL = 100 mg/kg bw/d	Decreased BWG and FC during dosing at 100 and 200 mg/kg; ↓ in mean number of fetuses, increased in resorptions/dam and percent post implantation loss at 200 mg/kg. Delayed ossification and increased number of ribs in 200 mg/kg pups. Not teratogenic.
Teratogenicity	Rabbit, NZW, 19/dose 0, 1, 25 or 75 mg/kg bw/d	Maternal NOEL 25 mg/kg bw/d Developmental NOEL = 25 mg/kg bw/d	Increased abortions, death and significant decreased BWG and FC at 75 mg/kg, decreased fetal weight in pups at 75 mg/kg bw/d. Not teratogenic.
Mutagenicity			
Study	Species/strain or cell type	Doses employed	Significant effects/comments
Bacterial mutation assay (Ames Test)	<i>S. typhimurium</i> TA98, 100, 1535, 1537; <i>E. coli</i> CM 881 (WP2 trp UV resistant pKM 101) and CM 891 (WP2 trp uvrA pKM 101)	1 <sup>st</sup> assay: 340 to 5447 µg/plate 2 <sup>nd</sup> assay: 85 to 1362 µg/plate	Negative (NEG) (+/- S9)
In vitro mammalian, unscheduled DNA synthesis	Rat-cultured hepatocytes	0, 0.46, 1.39, 4.17, 12.5, 25 or 25 µg/mL	NEG
In vitro mammalian cytogenetics	Human-cultured lymphocytes	2.5, 5.0, 10.0, 20.0 or 40.0 µg/mL ± S9	Not able to assess, deficient inconclusive.

Study	Species/strain and doses	NOEL/NOAEL mg/kg bw/d	Target organ/significant effects/ comments
In vivo mouse micronucleus assay	Bone marrow, mouse micronucleus; CD-1 mice (5/sex)	1 <sup>st</sup> part: 1600 mg/kg bw with sacrifice at 16, 24 and 48 h after dosing. 2 <sup>nd</sup> part: 400, 800 or 1600 mg/kg bw with sacrifice at 24 h after dosing.	NEG
Special studies - cataractogenicity			
Cataractogenicity study in dogs	Dog, beagle, 1/sex in Group 1 2/sex in Group 2 (recovery)	Group 1: 6000 ppm (days 1–8) 3000 ppm (days 9–63) 4000 ppm (days 64–127)  Group 2: 6000 ppm (days 1–8) 3000 ppm (days 9–21) recovery (days 21–127)	No treatment-related ocular effects were noted at any dose level tested. FC and BWG were reduced during week 1 (6000 ppm dose).  Conclusion: Sample size too small for definitive decision on cataractogenic potential in dogs.
Cataractogenicity study in chickens	Chickens, Hisex 5/sex, P.C. 2,4-dinitrophenol 3/sex	5000 ppm (equivalent to 625 mg/kg bw/d)  P.C. 2,4-dinitrophenol 2500 ppm (equivalent to 312 mg/kg bw/d)	Treatment-related ocular effects were noted in both sexes.  Conclusion: Cataractogenic in chickens.



270 シモキサニル

Health Canada

(P-C-270-1)

Regulatory Note. Cymoxanil Technical Curzate? 60 DF. REG2000-05 (2000)

### Appendix I Summary table of toxicology studies on cymoxanil

Study	Species (strain) and doses	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw) or LC <sub>50</sub> (mg/L)	Significant effects and comments
Acute studies: Technical			
Oral	Rats (Crl:CD® BR) 10/sex/dose 250, 500, 1000, 2000 or 3000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> = 760 male, 1200 female, 960 (male and female)	MODERATELY TOXIC  Clinical signs included lethargy, hunched or low posture, nasal and ocular discharge. Reversible after 2–3 days.
Dermal	Rabbits (NZW) 5/sex 2000 mg/kg bw (limit test)	LD <sub>50</sub> > 2000 (male and female)	LOW TOXICITY  No mortality. Slight erythema noted in one male.
Inhalation	Rats (Crl:CD® BR) 5/sex/dose 3.21, 4.93 or 5.06 mg/L for four hours	LC <sub>50</sub> > 5.06 (male and female)	LOW TOXICITY  Death of one male. Clinical signs included ocular, nasal and oral discharge, low carriage, hunched posture, vocalisation, lethargy and abnormal morbility.
Dermal irritation	Rabbits (NZW) 4 males, 2 females, 0.5 g	Maximum average score (MAS) = 0.29	MINIMALLY IRRITATING
Eye irritation	Rabbits (NZW) 6 males, 18 mg (0.1 mL)	Maximum irritation score (MIS) = 0.5 at 24 h	MINIMALLY IRRITATING  Mild conjunctival redness persisted in some beyond 24 h but disappeared by 48 h.
Skin sensitization (Maximization test)	Guinea pigs (D/Hartley) 0.1 mL (3.0%) induction, 25% challenge	No sensitization	NOT A DERMAL SENSITIZER
Acute studies: Curzate® 60 DF (EUP)			
Oral	Rats (Crl:CD® BR) 10/sex/dose 241, 347 or 500 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> = 418 male, 467 female, 433 (male and female)	HIGHLY TOXIC  Clinical signs included hypoactivity, tremors, ataxia, ocular discharge, impaired righting reflex, vocalisation, emaciation, lethargy, prostration and convulsions. Signs in most resolved four days after dosing.

Study	Species (strain) and doses	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw) or LC <sub>50</sub> (mg/L)	Significant effects and comments
Dermal	Rats (CrI:CD® BR) 5/sex 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5000 ( male and female)	LOW TOXICITY  No mortality and no clinical or other evidence of toxicity.
Inhalation	Rats (CrI:CD® BR) 5/sex 5.0 mg/L for four hours	LC <sub>50</sub> > 5.0 ( male and female)	LOW TOXICITY  No mortality. Clinical signs included nasal discharge, dyspnea, weakness, gasping and lung sounds during dosing and nasal discharge and alopecia during recovery.
Skin irritation	Rabbits (NZW) 4 males, 2 females, 0.5 g in 0.2 mL water	MAS <sub>72</sub> = 0.75	SLIGHTLY IRRITATING  Slight erythema in all, edema noted in one, erythema persisted in one case up to 72 h, irritation subsided in all by day 4.
Eye irritation	Rabbits (NZW) 6 males, 31 mg	MIS at 1 h = 7/110, persisted in 2/6 up to 72 h	MODERATELY IRRITATING (as per Kay and Calandra [1962])  Conjunctival redness, chemosis and discharge in most, iris effects in some. Irritation persisted in a few up to 72 h.
Skin sensitization (Buehler method)	Guinea pigs (Dunkin - Hartley) 20 males, 0.5 g in 0.5 mL for induction and challenge)	No evidence of sensitization	NOT A DERMAL SENSITIZER
Short term			
Study	Species (strain)/doses	NOAEL/LOAEL (mg/kg bw/day)	Significant effect at different doses (mg/kg/bw/day)/Comments
90-d dietary	Mice (CD1) 10/sex/dose 0, 50, 500, 1750, 3500 or 7000 ppm (0, 8.25, 82.4, 294, 566 or 1306, and 0, 11.3, 121, 433, 846 or 1130 mg/kg bw/day in males and females, respectively)	NOAEL = 8.25 male and 121 female LOAEL = 82.4 male and 433 female	≥82.4: decreased body weight gain in males ≥294 male and 433 female: decreased body weight gain ≥566 male and 846 female: increased liver weight, increased spleen weight, in females 1306 male and 1130 female: terminated after three weeks owing to severe morbidity and mortality (with pancreatic necrosis and cerebral hemorrhage)

Study	Species (strain)/doses	NOAEL/LOAEL (mg/kg bw/day)	Significant effects at different doses (mg/kg bw/day)/Comments
90-d dietary (subchronic or neurotoxicity)	Rat (Crl:CD <sup>®</sup> BR) 10/sex/dose 0, 100, 750, 1500 or 3000 ppm (0, 6.54, 47.6, 102 or 224 and 0, 8, 59.9, 137 or 333 mg/kg bw/day for males and females, respectively)	Systemic toxicity NOAEL = 47.6 male and 59.9 female LOAEL = 102 male and 137 female  Neurotoxicity NOAEL = 224 male and 333 female (highest dose tested)	≥102 male and 137 female: decreased food efficiency (female), decreased lymphocyte and monocyte counts, and histopathology of testes and epididymis in males  224 male and 333 female: decreased body weight, decreased body weight gain  No effects on functional observational battery or neuropathology
28-d dermal	Rats (Crl:CD <sup>®</sup> BR) 10/sex/dose 0, 50, 500 or 1000 mg/kg bw/day, six hours per day	NOAEL = 1000 (male and female) LOAEL > 1000	1000: no irritation and no systemic toxicity at highest dose tested (limit test)
90-d dietary	Dog, beagle 4/sex/dose 0, 100, 200 and 250 or 500 ppm (0, 3, 5, 5/11 mg/kg bw/day)	NOAEL not determined LOAEL = 3	≥3: decreased body weight gain, decreased food consumption, decreased food efficiency in females, decreased red cell counts, hemoglobin and hematocrit in males ≥5: decreased red blood cell counts, hemoglobin and hematocrit (female) 5/11: decreased body weight, body weight gain and food efficiency, diarrhea, dermal atonia, decreased testes and epididymis weight and aspermato genesis in males, one death, decreased kidney, liver and thyroid weight in females, altered clinical chemistry parameters in both sexes
12-month dietary	Dog, beagle 4/sex/dose 0, 25, 50 or 100 ppm (0, 0.7, 1.6 or 3.1 mg/kg bw/day) in females, and 0, 50, 100 or 200 ppm (0, 1.8, 3.0 or 5.7 mg/kg bw/day) in males	NOAEL = 3.1 female and 3 male LOAEL = 5.7 male and >3.1 female	5.7 male: decreased red blood cell counts, decreased hemoglobin, decreased hematocrit, decreased MCHC, increased MCV

Study	Species (strain)/doses	NOAEL/LOAEL (mg/kg bw/day)	Significant effect at different doses (mg/kg bw/day)/Comments
Chronic toxicity and oncogenicity			
18-month dietary	Mouse (CD1) 50/sex/dose 0, 30, 300, 1500 or 3000 ppm (0, 4.19, 42, 216 or 446 mg/kg bw/day in males and 0, 5.83, 58.1, 298 or 582 mg/kg bw/day in females)	NOAEL = 4.19 male and 5.83 female  LOAEL = 42 male and 58.1 female	≥42 male and 58.1 female: decreased testes weight, increased incidence of degenerative changes of the testes and epididymal in males, gastroenteropathies in females, and hepatic lesions (apoptosis) in males and females ≥216 male and 298 female: decreased body weight, decreased body weight gain 446 male and 582 female: clinical signs (pallor, weakness, hunched posture), bone marrow congestion, decreased erythrocyte mass in males, increased mortality (with pancreatic necrosis) in females  No carcinogenic effect in mice
Two-year dietary	Rat (Crl:CD <sup>®</sup> BR) 60–62/sex/dose 0, 50, 100, 700 or 2000 ppm (0, 1.98, 4.08, 30.3 or 90.1 and 0, 2.71, 5.36, 38.4 or 126 mg/kg bw/day in males and females, respectively)	NOAEL = 4.08 male and 5.36 female  LOAEL = 30.3 male and 38.4 female	≥30.3 male and 38.4 female: decreased body weight, decreased body weight gain, decreased food efficiency, aggressiveness and hyperactivity, epididymal changes, spermatid degeneration (males), retinal atrophy, liver histopathology and sciatic nerve atrophy (38.4 female only) 90.1 male and 126 female: increased incidence lung granulomas in males and lesions in lungs, pancreas and intestines and decreased food efficiency in females  Not carcinogenic in rats

Study	Species (strain)/doses	NOAEL/LOAEL (mg/kg bw/day)	Significant effect at different doses (mg/kg bw/day)/Comments
Reproduction and developmental toxicity			
Multigeneration	Rats (Cr:CD® BR), two-generations (one and two litters per generation) 30/sex/dose 0, 100, 500 or 1500 ppm via diet (0, 6.95, 34.75 or 111.95 and 0, 7.4, 38.1 or 119.6 mg/kg bw/day in males and females, respectively)	Systemic toxicity NOAEL = 6.95 male and 7.4 female LOAEL = 34.75 male and 38.1 female  Offspring toxicity NOAEL = 7.4 LOAEL = 38.1  Reproductive toxicity NOAEL = 119.6 (the highest dose tested)	Parents ≥34.75 male and 38.1 female: decreased parental body weight (P <sub>1</sub> , male, F <sub>1</sub> female), decreased body weight gain, decreased food consumption (P <sub>1</sub> [male]) 111.95 male and 119.6 female: decreased parental body weight (P <sub>1</sub> , F <sub>1</sub> ), decreased body weight gain, decreased food consumption (P <sub>1</sub> (male), F <sub>1</sub> (male and female)), decreased food efficiency [P <sub>1</sub> (male and female)], clinical signs [missing tails, tails with necrotic tips, sores, stained fur, unspecified palpable masses likely due to mastitis (F <sub>1</sub> )], decreased testes weight (F <sub>1</sub> ), death (owing to mastitis) of seven dams during resting phase between F <sub>1</sub> litters  Offspring ≥38.1: decreased viability days 1–4 (F <sub>1</sub> ), decreased pup weight (F <sub>2a</sub> ) 119.6: clinical signs [gasping, no milk spots, subcutaneous hemorrhage, weakness (F <sub>1</sub> pups), stained perineum (F <sub>2a</sub> and F <sub>2b</sub> pups) and subcutaneous hemorrhages], decreased litter survival, decreased males alive on days 4–21 (F <sub>1</sub> ), decreased pup weight [F <sub>1</sub> + F <sub>2</sub> (male and female)], decreased testes weight (F <sub>1</sub> )  Reproductive parameters: No toxicity noted
Teratogenicity	Rats (Cr:CD® BR) 25 females/dose 0, 10, 25, 75, 150 mg/kg bw/day, by gavage (in methyl cellulose) on gestation days 7–16	Maternal NOAEL = 10  Maternal LOAEL = 25  Developmental NOAEL = 10  Developmental LOAEL = 25	Maternal toxicity ≥25: decreased body weight, decreased body weight gain, decreased feed consumption, alopecia  Fetal toxicity ≥25: increased incidence of ossification delays ≥75: decreased mean number of male pups born per litter 150: increased resorptions per litter, decreased live fetuses per litter, decreased fetal weight  Not teratogenic

Study	Species (strain)/doses	NOAEL/LOAEL (mg/kg bw/day)	Significant effect at different doses (mg/kg bw/day): Comments
Teratogenicity	Rabbits (NZW) 15/dose 0, 4, 8 or 16 mg/kg bw/day by gavage (in methyl cellulose) on gestation days 6-18	Overall (trend analysis) Maternal NOAEL = 4  Maternal LOAEL = 8  Developmental NOAEL = 4	At all dose levels No maternal toxicity  No fetal toxicity  Not teratogenic
Teratogenicity	Rabbits (NZW) 15/dose 0, 8, 16 or 32 mg/kg bw/day by gavage (in methyl cellulose) on gestation days 6-18	Developmental LOAEL = 8	Maternal toxicity ≥ 16: clinical signs (cold ears, anorexia and reduced fecal output), decreased body weight  Fetal toxicity ≥ 8: increased incidence of delayed ossification of rib and vertebral skeleton Supplemental study, uncertainty regarding the animal source
Teratogenicity	Rabbits (NZW) 17-20/dose 0, 1, 4, 8 or 32 mg/kg bw/day by gavage (corn oil)		Maternal toxicity ≥ 8: increased maternal weight gain (post-dosing)  Fetal toxicity ≥ 8: increased incidence of delayed ossification of rib and vertebral skeleton 32: cleft palate in two fetuses

#### Neurotoxicity

Subchronic neurotoxicity	Rat (Cr:CD <sup>1</sup> BR) 10/sex/dose 0, 100, 750, 1500 or 3000 ppm (0, 6.54, 47.6 102 or 224 and 0, 8.0, 59.9, 137 or 333 mg/kg bw/day for males and females, respectively) for 90 days	NOAEL = 224 male and 333 female (the highest dose tested)	No effects on functional observation battery nor neuropathology at highest dose tested
--------------------------	--	---	--

Study	Species (strain) or cell type	Doses employed	Significant effects and comments
<b>Genotoxicity</b>			
Ames assay, point mutation	<i>S. typhimurium</i> , Salmonella four strains	10-2500 µg/mL ± S9 fraction	Not mutagenic Cytotoxicity at ≥ 750 µg/mL (-S9) and at ≥ 1000 µg/mL (+S9)
Mammalian cytogenetics (in vitro)	CHO/HGPRT	0.005-0.75 µg/mL - S9, 0.01-1.5 µg/mL + S9	Not mutagenic
Mammalian chromosomal aberration (in vitro)	Human peripheral lymphocytes	0.1-1.5 mg/mL ± S9 activation	Positive at ≥ 0.85 mg/mL ± S9 activation Positive, clastogenic effect in vitro
Micronucleus assay (in vivo)	Mouse (Cr: CD-1)	0, 125, 225, 450 mg/kg bw in males, 125, 225, 350 mg/kg bw in females, by gavage	Negative for micro nuclei Not genotoxic in vivo
In vitro unscheduled DNA synthesis	Rat (Cr: CD-BR) primary hepatocytes	5-2000 0.75 µg/mL	Positive from 5 to 500 µg/mL, cytotoxicity at ≥ 750 µg/mL Positive UDS in vitro
LDS ex vivo DNA damage and repair	Rats (Cr: CD-BR) hepatocytes and spermatoocytes	500 or 1000 mg/kg bw by gavage	Not genotoxic in cultured hepatocytes and spermatoocytes of rats exposed ex vivo

321 ダイアジノン

Health Canada

(P-C-321-1)

**Re-evaluation Note. Preliminary Risk and Value Assessments of Diazinon. REV2005-06**

(2005)

急性毒性試験において、ダイアジノンをラットに経口投与したときの毒性は軽度～中等度であることが明らかになった。ウサギに皮膚投与したときの毒性は軽微であった。また、ラットに吸入投与したときの毒性は軽微であった。急性毒性徴候はコリンエステラーゼ阻害剤と一致したものであり、振戦、痙攣、流涎、呼吸困難などであった。ダイアジノンは皮膚に対して軽度刺激性を示し、目に対して極軽度の刺激性を示すことが明らかになった。モルモットを用いた皮膚感作試験で陽性結果が得られたことから、ダイアジノンが皮膚感作物質である可能性が示唆されている。

マウス、ラット、ウサギおよびイヌを用いて実施した亜慢性および慢性毒性試験において、最も高感度なエンドポイントはコリンエステラーゼ活性阻害であった（血漿、赤血球および脳）。その作用は一般的に用量に比例し、全ての曝露経路および種々の投与期間の試験で発生した。ラット経口投与試験において、特に雄ラットで、試験期間の延長によって、脳コリンエステラーゼ阻害に関する無毒性量（LOAEL）の低下が認められたことから、毒性がわずかに増大することが示唆された。雌動物（ラット、イヌ）も脳コリンエステラーゼ阻害に関してやや感受性が高くなったと考えられたが、これは、排泄が遅延した結果、滞留時間が長くなったことに関連すると考えられる。感受性の種差に関する評価から、イヌは赤血球および脳コリンエステラーゼ阻害に関してわずかに高感度であることが明らかになったが（無毒性量[NOAEL]に基づく）、LOAEL が同等であったことから、これが検討した用量水準に関係したものである可能性もある。ダイアジノン曝露に関して神経行動学的所見が認められたが、これらの試験において、中枢神経系に対する病理組織学的影響を示す証拠は得られなかった。（神経毒性標的エステラーゼ[NTE]を測定した）2つの雌ニワトリ試験で遅延型神経毒性を示す証拠は認められず、また、他の亜慢性/慢性毒性試験で病理組織学的異常は確認されなかった。

短期試験において、ダイアジノンは経皮および吸入経路でコリンエステラーゼを阻害することが明らかになった。この短期経皮毒性試験は、特有の生理学的差異があるため、一般的に有機リン化合物の経皮毒性が過小評価される動物種であるウサギを用いて実施されたものであった。しかしながら、ラットで裏づけとなる急性経皮コリンエステラーゼデータが得られていることから、ダイアジノンの場合、これも意味があると考えられた。

ラットまたはマウスに長期間混餌投与しても、発がん性を示す証拠は得られなかった。遺伝子突然変異、染色体異常、DNA修復および優性致死試験など、種々の *in vitro* および *in vivo* 試験が実施され、ダイアジノンの変異原性評価が実施された。総合的に、これらの結果から、ダイアジノンに遺伝毒性作用がないことが示唆された。

ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性作用は確認されなかった。1つのラット試験において、検討した最高用量 (100 mg a.i./kg/day) で発生作用（極軽度の吸収胚増加）が認められた。しかしながら、この用量水準では、重大な母動物毒性も認められた。従って、ダイアジノンの子宮内曝露を受けた胎児の感受性が上昇することはないと判断された。二世代生殖毒性試験において、幼弱動物の感受性上昇は認められなかった。しかしながら、母動物毒性用量において、後世代動物の生存および発生に対する影響が認められた。この用量の母動物で認められた作用から、有意な体重増加抑制に加えて、振戦、軟便および死亡などのコリンエステラーゼ阻害が示唆された。さらに、交配率および受胎率などの生殖パラメータも低下した。しかしながら、これらの試験では、母動物および後世代動物のコリンエステラーゼが測定されなかつたことに注意する必要がある。このため、感受性の問題に関するより詳細な分析が妨げられた。これらの試験において、胎児神経系の発達異常を示す証拠は認められなかつた。データベースにおいて、ダイアジノンが哺乳動物の内分泌系に対して有害な影響を及ぼすことを示唆する証拠は存在しない。

ダイアジノンに関するヒト試験データが入手されているが、倫理的問題があることや国際的に承認された農薬ガイドラインが存在しないことに加えて、これらの試験には非常に多数の限界があるため、これらのデータは補助的なものであると考えられる。しかしながら、これらの試験から、検討した動物種がヒトでの毒性評価の代用として適切であることが確認された。ダイアジノンは米国内で報告されている急性中毒事例の原因となっている主要

殺虫剤の1つである。しかしながら、使用状況から判断して、ダイアジノン中毒率は他のコリンエステラーゼ阻害性殺虫剤と大きく異なると考えられる。

最も高感度の毒性指標、すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害に関する NOAELに基づいて参考用量が設定されている。

全体として、入手されているデータの評価から、弱齢者で感受性が上昇するとは考えられなかった。しかしながら、生殖毒性試験で認められた影響が重篤なものであったことから(交配率および受胎率の低下、同腹児数の減少および生存率の低下)、関連する部分集団の適切な保護を保証するためには、リスク評価において、これらのエンドポイントについてさらに検討する必要があると考えられた。

ダイアジノンのリスク評価に使用した毒性学的エンドポイントについて Appendix I に要約して示す。

#### Appendix I      Toxicology Endpoints for Risk Assessment for Diazinon

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg./kg bw/day)	ENDPOINT	STUDY	UF/SF or MOE <sup>a</sup>
Acute dietary	NOAEL = 0.25	Erythrocyte cholinesterase inhibition	Acute neurotoxicity—rat	100
		ADI = 0.0025 mg/kg bw		
Chronic dietary	NOAEL = 0.02	Brain cholinesterase inhibition	52-week dietary toxicity—dog	100
		ADI = 0.0002 mg/kg bw/day		
Short-term <sup>b</sup> dermal	Dermal NOAEL = 1.0	Brain cholinesterase inhibition	21-day dermal toxicity—rabbit	100
Intermediate <sup>c</sup> - and long <sup>d</sup> -term dermal	Dermal NOAEL = 1.0	Brain cholinesterase inhibition	21-day dermal toxicity—rabbit	300
Short <sup>b</sup> -, intermediate <sup>c</sup> and long <sup>d</sup> -term inhalation	Inhalation NOAEL = 0.026	Brain and erythrocyte cholinesterase inhibition	21-day inhalation toxicity—rat	100

<sup>a</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and/or safety factors for dietary assessments, MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments

<sup>b</sup> Duration of exposure is 1–30 days

<sup>c</sup> Duration of exposure is > 30 days

<sup>d</sup> Duration of exposure is > 6 months



329 チアメトキサム

Health Canada

(P-C-329-1)

Regulatory Note. Thiamethoxam. REG2001-03 (2001)

**Table I Summary of the toxicity studies with thiamethoxam**

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
<b>Acute studies: Technical</b>			
Oral	Rat, Crj:CD(SD) SPF 0, 900, 1500, 2300, 2800 or 6000 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 1563 mg/kg	Slightly toxic. All deaths occurred within 6 h of dosing. Clinical signs noted on the day of dosing included ptosis, decrease in spontaneous movement and tonic convulsions. Body weight gain was retarded for 2 days following dosing (all treated animals).
Oral	Mouse, Crj:CD-1 (ICR) SPF 0, 500, 700, 1000, 1400 or 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> = 871 mg/kg	Moderately toxic. All deaths occurred within 1 day of dosing. Clinical signs noted on the day of dosing included clonic convulsion, decrease in spontaneous movement or prone position. Body weight gain was retarded in surviving ♀ on the day following dosing.
Dermal	Rat, Crj:CD(SD) SPF 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	Low toxicity. No mortality, no adverse clinical signs and no effect on body weight.
Inhalation	Rat, Crj:CD(SD) SPF 1.02 or 3.72 mg/L	LC <sub>50</sub> > 3.72 mg/L	Low toxicity. No mortality, no treatment-related clinical signs. Slight body weight decreases noted in 2 high-dose ♀ on day 7, recovered by day 14.
Eye irritation	Rabbit, Japanese White 0.1 g	Maximum average score (MAS) = 0 Maximum irritation score (MIS) = 10.0 (1 h)	Minimally irritating. Slight conjunctival redness and swelling observed at 1 h, with eye closure and more than normal discharge. All signs of irritation absent at 24 h.

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
Skin irritation	Rabbit, Japanese White 0.5 g	MAS = 0 MIS = 0	Nonirritating. No signs of irritation in any of the animals tested.
Skin sensitization (Maximization Test)	Guinea pig, Pirbright White, Tif.DHP	Nonsensitizing	Nonsensitizing. No evidence of sensitization.
Acute studies: Helix			
Oral	Rat, Crl:CD(SD)BR 5000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg	Low toxicity, No mortality, no clinical signs and no effect on body weight.
Dermal	Rabbit, New Zealand White (NZW) 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	Low toxicity, No mortality, no clinical signs and no effect on body weight. Slight dermal irritation observed in 6/10 animals, cleared by day 6.
Inhalation	Rat, HSD: Sprague-Dawley (SD) 2.67 mg/L	LC <sub>50</sub> > 2.67 mg/L	Low toxicity, No mortality. Clinical signs included activity decrease, piloerection and blue staining of the face, signs cleared by day 3.
Eye irritation	Rabbit, NZW 0.1 mL	MAS = 0.2 MIS = 9.0 (unwashed eyes, 1 h)	Minimally irritating, in both washed and unwashed eyes, iridal irritation observed in one animal and slight to moderate conjunctival irritation in all three animals. All signs of irritation absent at 24 h (washed) or 48 h (unwashed).
Skin irritation	Rabbit, NZW 0.5 mL	MAS = 0 MIS = 0	Nonirritating. No signs of irritation in any of the animals tested.
Skin sensitization (Buehler Test)	Guinea pig, Crl:HA(BR)	Nonsensitizing	Nonsensitizing. No evidence of sensitization.
Acute studies: Helix Xtra			
Oral	Rat, Crl:CD(SD)BR 5000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg	Low toxicity, One ♀ died within 2.5 h of dosing. No clinical signs noted in ♂. Clinical signs noted in ♀ on the day of dosing included hypoactivity, staggered gait, hunched posture, cold to touch and tremors.
Dermal	Rabbit, NZW 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	Low toxicity, No mortality and no clinical signs. Slight to moderate irritation noted at application site, persisting for 5–8 days.
Inhalation	Rat, HSD: SD 0.773 or 2.56 mg/L	LC <sub>50</sub> > 2.56 mg/L	Low toxicity, No mortality and no clinical signs at either concentration.
Eye irritation	Rabbit, NZW 0.1 mL	MAS = 0.5 MIS = 4.0 (washed eyes, 1 h)	Minimally irritating. Slight conjunctival irritation observed in washed and unwashed eyes, absent at 48 h in unwashed and 72 h in washed eyes.

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
Skin irritation	Rabbit, NZW 0.5 mL	MAS = 0.6 MIS = 0.7 (4 h)	Slightly irritating. Very slight erythema and edema noted in 2 animals, with desquamation in 1 at 72 and 96 h, all signs of irritation absent at 7 days.
Skin sensitization (Buehler Test)	Guinea pig, Crl:HA(BR)	Nonsensitizing	Nonsensitizing. No evidence of sensitization.
Short-term toxicity			
28-d gavage	♂ Rat, Tif:RAIf (SPF), 5/sex/dose at 0, 100, 300, 1000 mg/kg bw/d	No NOAEL: dose range-finding study only.	Very scant information reported, study conducted for range-finding purposes only  100 mg/kg bw/d and above: hyaline change of renal tubular epithelium (not present in high-dose animals)  300 mg/kg bw/d and above: ↑ liver weight, dilatation of renal pelvis, hepatocellular hypertrophy, ↑ adrenocortical fatty change  1000 mg/kg bw/d: ↑ bw gain, ↑ plasma protein, ↑ aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AlkP) and gamma glutamyl transpeptidase, ↑ thymus weight
28-d dietary	Rat, Tif:RAIf (SPF), 5/sex/dose at 0, 100, 1000, 2500 or 10000 ppm (♂ = 0, 8.0, 82, 199 or 711 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 8.7, 89, 211 or 763 mg/kg bw/d)	NOAEL = 100 ppm (8.0/8.7 mg/kg bw/d, ♂/♀)  LOAEL = 1000 ppm (81.7/89.3 mg/kg bw/d, ♂/♀)	1000 ppm and above: hyaline change of renal tubular epithelium (♂, not present in high-dose animals), basophilic proliferation of renal tubules (incidence dropped at high dose)  2500 ppm and above: hepatocellular hypertrophy, hypertrophy of thyroid follicular epithelium (♂)  10000 ppm: ↑ bw gain and food consumption (♂), ↑ cholesterol, AST (♂), absolute and relative liver weight, dilatation of renal pelvis, fatty change of adrenal cortex, hypertrophy of thyroid follicular epithelium (♀)
28-d dietary	Beagle Dogs, 2/sex/dose at 0, 300, 1000 or 3000 ppm (♂ = 0, 10.0, 31.6 or 47.7 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 10.7, 32.6 or 43.0 mg/kg bw/d)	NOAEL = 1000 ppm (31.6/32.6 mg/kg bw/d, ♂/♀)  LOAEL = 3000 ppm (47.7/43.0 mg/kg bw/d, ♂/♀)	3000 ppm: ↑ food consumption, ↑ body weight, leukopenia, ↓ hematocrit, hemoglobin and erythrocytes (♂), ↑ urea, ↑ creatinine, ↑ thymus weight (♂/♀), ↑ thyroid weight (♂), ↑ brain weight (♀), histopathology in liver, thymus and spleen  Note: 1 high-dose ♂ died on day 15, due to blockage of small intestine (unrelated to treatment)

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
28-d dermal	Rat, Tif:RAIf (SPF), 5/sex/dose at 0, 20, 60, 250 or 1000 mg/kg bw/d	NOAEL = 60 mg/kg bw/d (?) NOAEL = 250 mg/kg bw/d (♂)  LOAEL = 250 mg/kg bw/d (?) LOAEL = 1000 mg/kg bw/d (♂)	250 mg/kg bw/d and above: ↑ glucose, AlkP and triglyceride (?), histopathology findings in ♀: inflammatory cell infiltration in the liver, hepatocellular degeneration, chronic tubular lesions in the kidneys, and inflammatory cell infiltration in the adrenal cortex  1000 mg/kg bw/d: slight ↑ bw (♂), hyaline change in renal tubules (♂)
90-d dietary	Rat, Tif:RAIf (SPF), 10/sex/dose at 0, 25, 250, 1250, 2500 or 5000 ppm (♂ = 0, 1.7, 17.6, 84.9, 168 or 329 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 1.9, 19.2, 92.5, 182 or 359 mg/kg bw/d)	NOAEL = 25 ppm (1.7 mg/kg bw/d, ♂) NOAEL = 1250 ppm (92.5 mg/kg bw/d, ♀)  LOAEL = 250 ppm (17.6 mg/kg bw/d, ♂) LOAEL = 2500 ppm (182 mg/kg bw/d, ♀)	250 ppm and above: hyaline change in renal tubular epithelium (♂), ↑ incidence of chronic tubular lesions: (♂)  1250 ppm and above: ↑ body weight, body weight gain and food consumption (♂), ↑ creatinine, urea, cholesterol and platelets (♂), ↑ acute renal tubular lesions and basophilic proliferation (♂)  2500 ppm and above: ↑ hepatocellular hypertrophy (♂), ↑ incidence of chronic renal tubular lesions and ↑ severity of nephrocalcinosis (?), ↑ adrenal fatty change (?)  5000 ppm: slight ↑ platelets (♂), ↑ absolute adrenal weight (♂), ↑ liver, kidney, adrenal, heart and spleen weight relative to body weight (♂), ↑ absolute heart and thymus weight (?), ↑ hepatocellular hypertrophy (?), ↑ Kupffer cell pigmentation (?), ↑ renal cast formation and extramedullary hematopoiesis in spleen (♂)  Control terminal body weight: ♂: 528.7 g; ♀: 263.6 g Control terminal daily food consumption: ♂: 25.5 g; ♀: 16.7 g

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
90-d dietary	Mouse, Tif MAGf (SPF), 10/sex/dose at 0, 10, 100, 1250, 3500 or 7000 ppm (♂ = 0, 1.4, 14.3, 176, 543 or 1335 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 2.0, 19.2, 231, 626 or 1163 mg/kg bw/d)	NOAEL = 10 ppm (1.4 mg/kg bw/d, ♂) NOAEL = 100 ppm (19.2 mg/kg bw/d, ♀)  LOAEL = 100 ppm (14.3 mg/kg bw/d, ♂) LOAEL = 1250 ppm (231 mg/kg bw/d, ♀)	100 ppm and above: hepatocellular hypertrophy (♂)  1250 ppm and above: ↑ absolute and relative kidney weight (♂), ↑ absolute and relative liver weight (♀), hepatocellular hypertrophy (♀)  3500 ppm and above: ↑ absolute and relative ovary and absolute spleen weight (♀), ovarian atrophy, necrosis of single hepatocytes (♀), lymphocytic infiltration in liver and Kupffer cell pigmentation (♂/♀)  7000 ppm: ↓ erythrocytes, hemoglobin and hematocrit, with ↓ mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin (MCH) (♂), ↓ body weight (♂) and body weight gain (♂/♀), necrosis of single hepatocytes (♂), organ weight changes attributed to reduced body weight development  Control terminal body weight: ♂: 49.62 g; ♀: 31.84 g Control terminal daily food consumption: ♂: 6.6 g; ♀: 6.7 g
90-d dietary	Beagle Dogs, 4/sex/dose at 0, 50, 250, 1000 or 2500/2000 ppm (♂ = 0, 1.6, 8.2, 32 or 55 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 1.8, 9.3, 34 or 51 mg/kg bw/d)	NOAEL = 250 ppm (8.2/9.3 mg/kg bw/d, ♂/♀)  LOAEL = 1000 ppm (32/34 mg/kg bw/d, ♂/♀)	1000 ppm and above: ↑ prothrombin times, ↓ albumin, A/G ratio, ↑ ALT (♂/♀), ↑ calcium (♀), ↑ cholesterol and phospholipid (♂)  2500/2000 ppm: ↓ food consumption, body weight loss, dose reduced to 2000 ppm, animals fed control diets days 19–25, treatment resumed at 2000 ppm for remainder of study, ↓ body weight gain and food consumption (♂/♀), microcytic anemia, leukopenia (♀), ↓ monocytes, MCH and ↓ hemoglobin distribution width, ↓ testis and ovary weights associated with histopathological evidence of delayed maturation in ovaries and reduced spermatogenesis with minimal to moderate occurrence of spermatic giant cells in testes
12-month dietary	Beagle Dogs, 4/sex/dose at 0, 25, 150, 750 or 1500 ppm (♂ = 0, 0.7, 4.1, 21 or 42 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 0.8, 4.5, 25 or 45 mg/kg bw/d)	NOAEL = 150 ppm (4.1/4.5 mg/kg bw/d, ♂/♀)  LOAEL = 750 ppm (21/25 mg/kg bw/d, ♂/♀)	750 ppm and above: transient ↓ in food consumption (♀), ↑ creatinine, occasionally accompanied by ↑ urea, ↑ ALT, atrophy of seminiferous tubules  1500 ppm: transient body weight loss (♀), ↓ testis weight, ↓ prothrombin activity (♂), ↓ albumin (♀)

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
<b>Chronic toxicity and oncogenicity</b>			
78-week dietary	Mouse, Tif.MAGf (SPF), 60/sex/dose, plus 10/sex control and high dose for interim sacrifice at 9 months at 0, 5, 20, 500, 1250, 2500 ppm ( $\sigma = 0, 0.7, 2.6, 64, 162$ or 354 mg/kg bw/d, $\varphi = 0, 0.9, 3.7, 88, 215$ or 479 mg/kg bw/d)	NOAEL = 20 ppm (2.6/3.7 mg/kg bw/d, $\sigma/\varphi$ )  LOAEL = 500 ppm (64/88 mg/kg bw/d, $\sigma/\varphi$ )	500 ppm and above: ↑ relative liver weight ( $\varphi$ ), ↑ incidence of hepatocellular adenoma, ↑ non-neoplastic liver histopathology including hepatocellular hypertrophy, foci of cellular alteration, necrosis of single hepatocytes, increased mitotic activity, inflammatory cell infiltration, pigment deposition ( $\sigma/\varphi$ ) and Kupffer cell hyperplasia ( $\sigma$ )  1250 ppm and above: ↑ absolute and relative liver weight, ↑ hepatocellular adenocarcinoma ( $\varphi$ )  2500 ppm: ↑ body weight gain ( $\sigma/\varphi$ ), ↑ hepatocellular adenocarcinoma ( $\sigma$ ), extramedullary hematopoiesis in spleen, epithelial hyperplasia in glandular stomach Interim sacrifice: ↑ non-neoplastic liver histopathology including hepatocellular hypertrophy, necrosis of single hepatocytes, inflammatory cell infiltration and Kupffer cell pigmentation.  ↑ in the number of animals with multiple tumours; however, no difference in latency of tumour formation nor in lethality from observed tumours between treated and control groups
2-year dietary	Rat, Tif.RAIIf (SPF), 80/sex/dose at 0, 10, 30, 500 or 1500 ppm ( $\sigma$ ) and 0, 10, 30, 1000 or 3000 ppm ( $\varphi$ ) (50 main study, 10 interim sacrifice, 10 hematology and clinical chemistry and 10 hematology) ( $\sigma = 0, 0.4, 1.3, 21$ or 63 mg/kg bw/d, $\varphi = 0, 0.5, 1.6, 50$ or 155 mg/kg bw/d)	NOAEL = 500 ppm (21 mg/kg bw/d, $\sigma$ )  NOAEL = 1000 ppm (50 mg/kg bw/d, $\varphi$ )  LOAEL = 1500 ppm (63 mg/kg bw/d, $\sigma$ )  LOAEL = 3000 ppm (155 mg/kg bw/d, $\varphi$ )	500 ppm ( $\sigma$ ): ↑ incidence of regenerative kidney lesions at interim sacrifice that were not observed at terminal sacrifice (chronic tubular lesions and basophilic proliferation of renal tubules)  1500 ppm ( $\sigma$ ): slight ↑ water consumption, ↑ incidence of lymphocytic infiltration of renal pelvis (interim sacrifice), ↑ incidence of lymphocytic infiltration in kidneys and chronic nephropathy (terminal sacrifice)  3000 ppm ( $\varphi$ ): ↑ body weight gain, slight ↑ in severity of hemosiderosis of spleen at interim sacrifice, ↑ incidence of foci of cellular alteration in liver, ↑ incidence of chronic tubular lesions in kidneys  No evidence of oncogenicity in $\sigma$ or $\varphi$ ; however, evidence suggests that $\sigma$ could have tolerated higher doses

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
<b>Reproduction and developmental toxicity</b>			
Range finding reproduction	Rat, Tif:RAIf (SPF), 15/sex/dose at 0, 1000, 2000 or 4000 ppm ( $\sigma = 0, 67, 126$ or $241 \text{ mg/kg bw/d}$ , $\Omega = 0, 75, 136$ or $275 \text{ mg/kg bw/d}$ )	No NOAEL or LOAEL established by the study author	1000 ppm and above: ↓ body weight gain during pre mating period ( $\Omega$ )  2000 ppm and above: ↓ food consumption during pre mating period  4000 ppm: ↓ body weight gain during pre mating period ( $\sigma/\Omega$ ) and in $\Omega$ during lactation
Multi-generation reproduction	Rat, Tif:RAIf (SPF), 30/sex/dose at 0, 10, 30, 1000 or 2500 ppm ( $\sigma = 0, 0.6, 1.8, 61$ or $158 \text{ mg/kg bw/d}$ , $\Omega = 0, 0.8, 2.4, 79$ or $202 \text{ mg/kg bw/d}$ )	Parental systemic NOAEL, $\sigma = 30 \text{ ppm}$ ( $0.6 \text{ mg/kg bw/d}$ ) $\Omega = 2500 \text{ ppm}$ ( $202 \text{ mg/kg bw/d}$ , highest dose tested) LOAEL, parental $\sigma = 1000 \text{ ppm}$ ( $61 \text{ mg/kg bw/d}$ )  Offspring NOAEL = 1000 ppm ( $61/79 \text{ mg/kg bw/d}$ , $\sigma/\Omega$ ) LOAEL = 2500 ppm ( $158/202 \text{ mg/kg bw/d}$ , $\sigma/\Omega$ )  Reproductive NOAEL = 10 ppm ( $0.6 \text{ mg/kg bw/d}$ ) LOAEL = 30 ppm ( $1.8 \text{ mg/kg bw/d}$ )	30 ppm and above: ↓ incidence and severity of tubular atrophy in testes of $F_1$  1000 ppm and above: ↓ incidence of hyaline change in renal tubules ( $F_0$ and $F_1 \sigma$ ) and renal tubular casts ( $F_0 \sigma$ )  2500 ppm: slight ↓ parental body weight gain ( $F_0$ and $F_1 \sigma$ ), ↓ pup body weight gain (all litters) during the lactation period, ↓ incidence of renal tubular casts and ↓ testis weight ( $F_1 \sigma$ ), hyaline change in renal tubules in one $F_1 \Omega$  Equivocal results in sperm motility (decreased at all doses tested, with no apparent dose-relationship), evaluated further in a separate, complementary study that revealed no effect of treatment on sperm motility; however, the study was conducted only on $F_0$ animals, whereas seminiferous tubule atrophy was observed in $F_1$  No treatment-related adverse effects on reproductive indices (mating, gestation, fertility, viability)  Evidence of sensitivity of young (testis effects observed only after in utero and postnatal exposure)
Range finding developmental toxicity	Rat, Tif:RAIf (SPF), 8 pregnant $\Omega$ /dose at 0, 10, 100, 500 or 1000 mg/kg bw/d from days 6 to 15 of gestation	NOAEL (maternal) = 100 mg/kg bw/d LOAEL (maternal) = 500 mg/kg bw/d  NOAEL (developmental) = 500 mg/kg bw/d LOAEL (developmental) = 1000 mg/kg bw/d	500 mg/kg bw/d and above: ↓ maternal body weight gain during the first half of the dosing period, ↓ food consumption during the dosing period  1000 mg/kg bw/d: net loss in body weight during the first half of the dosing period, clinical signs of toxicity during the dosing period (piloerection, hypoactivity, hunched posture), ↓ fetal body weight  No evidence of teratogenicity

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
Developmental toxicity	Rat, Tif:RAIf (SPF), 24 pregnant ♀/dose at 0, 5, 30, 200 or 750 mg/kg bw/d from days 6 to 15 of gestation	NOAEL (maternal) = 30 mg/kg bw/d LOAEL (maternal) = 200 mg/kg bw/d  NOAEL (developmental) = 200 mg/kg bw/d LOAEL (developmental) = 750 mg/kg bw/d	200 mg/kg bw/d and above: ↓ maternal body weight gain during the first half of the dosing period, ↓ food consumption during the dosing period, ↓ incidence of transient, reversible, nonadverse skeletal variations (poor ossification of specific digits)  750 mg/kg bw/d: net loss in body weight during the first half of the dosing period, clinical signs of toxicity during the dosing period (piloerection, hypoactivity, regurgitation of test material), ↓ fetal body weight, ↓ incidence of skeletal anomalies (asymmetrically shaped sternebrae 6 and irregular ossification of the occipital bone)  No evidence of teratogenicity
Range finding developmental toxicity	Rabbit, Russian Chubb:HM, 8 pregnant ♀/dose at 0, 10, 50, 150 or 500 mg/kg bw/d from days 7 to 19 of gestation	NOAEL (maternal) = 10 mg/kg bw/d LOAEL (maternal) = 50 mg/kg bw/d  NOAEL (developmental) = 50 mg/kg bw/d LOAEL (developmental) = 150 mg/kg bw/d	50 mg/kg bw/d and above: ↓ body weight gain and food consumption during the dosing period  150 mg/kg bw/d: net loss in body weight during the dosing period, ↓ mean gravid uterus weight, ↓ fetal body weight  500 mg/kg bw/d: all animals died between study days 10 and 16  No evidence of teratogenicity
Developmental toxicity	Rabbit, Russian Chubb:HM, 19 pregnant ♀/dose at 0, 5, 15, 50 or 150 mg/kg bw/d from days 7 to 19 of gestation	NOAEL (maternal) = 50 mg/kg bw/d LOAEL (maternal) = 150 mg/kg bw/d  NOAEL (developmental) = 50 mg/kg bw/d LOAEL (developmental) = 150 mg/kg bw/d	50 mg/kg bw/d: slight ↓ in food consumption during the dosing period  150 mg/kg bw/d: 3 unscheduled deaths, hemorrhagic uterine contents, hemorrhagic discharge in the perineal area, net loss in body weight during the dosing period, ↓ food consumption during the dosing period, ↓ fetal body weight, ↓ postimplantation loss, slight ↑ in the incidence of skeletal anomalies and variations (fused or asymmetrically shaped sternebrae, not statistically significant; only slightly higher than range of historical control)  No evidence of teratogenicity

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
<b>Neurotoxicity</b>			
Acute neurotoxicity	Rat, Crl CD SD BR, 10/sex/dose at 0, 100, 500 or 1500 mg/kg bw	NOAEL = 100 mg/kg bw LOAEL = 500 mg/kg bw	500 mg/kg bw and above: FOB and LMA findings including drooped palpebral closure, ↓ rectal temperature, ↓ forelimb grip strength and ↓LMA  1500 mg/kg bw: 3 deaths (days 1 or 2), FOB and LMA findings including abnormal body tone, ptosis, impaired respiration, tremors, ↓ latency to first step in open field, crouched-over posture, impaired gait, hypo-arousal, uncoordinated landing in righting reflex test, slight lacrimation (♀ only), ↓ mean average input stimulus in auditory startle response (♂ only)  There were no treatment-related histopathological findings noted in the central or peripheral nervous system
Subchronic neurotoxicity	Rat, Crl CD SD BR, 10/sex/dose at 0, 10, 30, 500 or 1500 ppm (♂) and 0, 10, 30, 1000 or 3000 ppm (♀)  (♂= 0, 0.7, 1.9, 32 or 95 mg/kg bw, ♀ = 0, 0.7, 2.1, 73 or 216 mg/kg bw/d)	NOAEL = 1500 ppm (95 mg/kg bw/d, ♂) NOAEL = 3000 (216 mg/kg bw/d, ♀)	There were no treatment-related systemic or neurological effects observed at any dose in this study.
<b>Genotoxicity</b>			
Study	Species or strain or cell type and concentrations or doses employed	Results	
Gene mutations in bacteria	<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535 and TA 1537; <i>E. coli</i> WP2uvrA 312.5–5000 µg/plate	Negative	
Gene mutations in mammalian cells in vitro	Chinese hamster cells V79 61.67–2220 µg/mL without activation 123.33–3330 µg/mL with activation	Negative	
Unscheduled DNA synthesis	Primary rat hepatocytes, isolated from Tif:RAIf (SPF) rats 13.01–1665 µg/mL	Negative	
Chromosome aberrations	Chinese hamster ovary cells CCL 61 283.75–2270 µg/mL without activation 1135–4540 µg/mL with activation	Negative	
Micronucleus assay (in vivo)	♂ and ♀ Tif:MAGf (SPF) mice 0, 312.5, 625, 1000 or 1250 mg/kg	Negative	

Study	Species and strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	Target organ and significant effects and comments
Special studies			
Effects on biochemical parameters in the liver	Mouse, Tif:MAGf (SPF), 6/sex/dose at 0, 100, 500 or 2500 ppm (♂ = 0, 17, 74 or 367 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 20, 92 or 486 mg/kg bw/d)	N/A	100 ppm: slightly ↑ pentoxyresorufin-O-debenzylase (PROD) and benzylloxyresorufin-O-debenzylase (BROD) activity (%) 500 ppm: ↑ PROD and BROD activity (~1/2), slightly ↑ ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) (%) 2500 ppm: slight ↑ absolute and relative liver weights (~1/2), slight ↑ microsomal protein content in liver (%), moderate ↑ in cyt P450 content, slight to moderate ↑ in activity of several microsomal enzymes and cytosolic glutathione-S-transferase
Assessment of hepatic cell proliferation	Mouse, Tif:MAGf (SPF), 25/sex/dose, 5/dose sacrificed on study days, 3, 7, 13, 27 or 59, at 0, 100, 500 or 2500 ppm (♂ = 0, 16, 72 or 386 mg/kg bw/d, ♀ = 0, 20, 87 or 463 mg/kg bw/d)	N/A	100 ppm: ↑ bromodeoxyuridine (BrdU) labelling index in ♀ sacrificed day 7 500 ppm: ↑ BrdU labelling index in ♂ sacrificed days 13, 27 and 59 and ♀ sacrificed days 7 and 13 2500 ppm: ↑ absolute and relative liver weights (~1/2), speckled liver, hepatocellular glycogenosis, fatty change, hepatocellular necrosis, apoptosis and pigmentation at 59 days, ↑ BrdU labelling index in ♂ and ♀ sacrificed days 3, 7, 13 and 59
Assessment of replicative DNA synthesis in a 28-d dietary toxicity study	Rat, Tif:RAIf (SPF), 5 ♂ per dose at 0, 100, 1000, 2500 or 10000 ppm (Equal to 0, 8.0, 82, 199 or 711 mg/kg bw/d)	N/A	Immunohistochemical staining of liver sections from control and high-dose animals for proliferating cell nuclear antigen gave no indication for a treatment-related increase in the fraction of DNA-synthesizing hepatocytes in S-phase
Compound-induced mortality: No treatment-related mortality in short-term or chronic toxicity studies. Three unscheduled maternal deaths were observed at 150 mg/kg bw/d in the rabbit teratology study, and all 8 animals died at 500 mg/kg bw/d in the range finding rabbit teratology study.			
Recommended ARfD: The ARfD is 0.1 mg/kg bw, based on the NOAEL of 100 mg/kg bw established in the acute neurotoxicity study, with a 1000-fold uncertainty factor.			
Recommended ADI: The ADI is 0.0006 mg/kg bw/d, based on the NOAEL of 0.6 mg/kg bw/d established in the 2-generation rat reproduction study, with a 1000-fold uncertainty factor.			

**Table 2 Endocrine-related findings observed in thiamethoxam toxicology database**

Study	End point	Effect Level	No Effect Level
		(mg/kg bw/d)	
28-d gavage: rat	↑ incidence of adrenocortical fatty change	300	100
28-d dietary: rat	hypertrophy of thyroid follicular epithelium: ♂ hypertrophy of thyroid follicular epithelium: ♀ fatty change of adrenal cortex and ↑ cholesterol	199 763 711/763	82 211 199/211
90-d dietary: rat	↑ cholesterol: ♂ adrenal fatty change: ♀ ↑ absolute and relative adrenal weight: ♂	85182329	1893168
90-d dietary: mouse	↑ absolute and relative ovary weight ovarian atrophy	626	231
28-d dermal: rat	inflammatory cell infiltration in adrenal cortex	250	60
28-d dietary: dog	↑ thyroid weight: ♂ and ↑ brain weight: ♀	48	32
90-d dietary: dog	↑ testis and ovary weight associated with histopathological evidence of delayed maturation in ovaries and reduced spermatogenesis with minimal to moderate occurrence of spermatic giant cells in testes (at a dose that resulted in significant body weight loss, necessitating cessation of treatment for 7 days and resumption at a lower dose)	55/51	32/34
12-month dietary: dog	atrophy of seminiferous tubules	21	4.1
78-week dietary: mouse oncogenicity	↑ absolute adrenal weight: ♀, interim sacrifice only, not statistically significant	479	215
2-generation reproduction: rat	↑ testis weight ( $F_0$ ) ↑ incidence and severity of atrophy of seminiferous tubules ( $F_1$ ) equivocal results on sperm motility in $F_0$ and $F_1$ (decreased at all doses tested, with no apparent dose-relationship), evaluated further in a separate, complementary study ( $F_0$ only) that revealed no effect of treatment on sperm motility	158 1.8 N/A	61 0.6 N/A
Range finding developmental: rabbit	↑ mean gravid uterus weight	150	50
Developmental: rabbit	hemorrhagic uterine contents, hemorrhagic discharge in the perineal area, ↑ postimplantation loss	150	50



**343 テトラクロルビンホス**

**Health Canada**

**(P-C-343-1)**

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Tetrachlorvinphos.**

**PACR2003-09 (2003)**

テトラクロルビンホスによって誘発される急性毒性徴候は、コリンエステラーゼ中毒の徴候と一致し、振戦、流涎、血性涙液、運動活性低下、反応亢進、抑うつ、死亡などが含まれる。テトラクロルビンホスを経口投与すると、容易に吸収されるとともに、速やかに排泄され、組織滞留はほとんど認められなかった。排泄は尿および糞を介したものであった。

糞中の主代謝物はトリクロロフェニルエタノールで、少量がトリクロロフェニルエタンジオールとして同定された。尿中代謝物はトリクロロマンデル酸および脱メチルテトラクロルビンホスとして同定された。代謝物プロファイルに定量的性差が認められた。

ラット亜慢性毒性試験において、コリンエステラーゼ阻害に伴って、肝臓、腎臓、甲状腺、副腎および体重に対する影響が認められた。イヌでは、血液学的検査パラメータに対する影響が認められた。作用は一般的に用量に比例し、明白な性差は認められなかった。マウスおよびラットを用いた長期試験において、体重に対する影響に加えて、肝臓が標的臓器であり、多数の変性性変化が確認された。マウスおよびラットで病理学的变化が認められた他の標的臓器には腎臓や精巣が含まれていた。高用量では、副腎や子宮/卵巣（マウス）および甲状腺や副甲状腺（ラット）でも影響が認められた。全体として、亜慢性毒性試験および慢性毒性試験で得られた情報から、高用量での内分泌器官（例えば、副腎、甲状腺、生殖器）に対する影響が示唆された。

雌ニワトリにおいて、遅延型神経毒性の証拠は認められなかつたが、神経毒性標的エストラーゼは測定されなかつた。ラットを用いた急性または亜慢性神経毒性試験あるいは他の亜慢性/慢性毒性試験において、中枢神経系に対する病理組織学的影響は確認されなかつた。

発がん性に関して、米国国立癌研究所（NCI）が実施したマウス試験において、雄マウスで肝細胞癌発生率が上昇し、雌マウスで新生物性肝臓小結節発生率が上昇した。マウスを用いた再試験において、雌雄両方で肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生率が上昇するとともに、雄マウスで腎腺癌/腎癌の発生率が上昇した。ラットを用いた NCI 試験から、過剰であると考えられる用量水準の雌動物で副腎皮質腺腫および甲状腺 C 細胞腺腫の発生率が上昇することが示唆された。ラットを用いた追加長期試験において、雄ラットで甲状腺 C 細胞腺腫および副腎髓質褐色細胞腫の統計的に有意でない上昇が認められた。遺伝毒性に関する評価に関して、テトラクロルビンホスは 2 つの *in vitro* 突然変異試験で陰性であったが、*in vitro* 染色体異常試験では陽性（代謝活性化系非存在下）であった。テトラクロルビンホスに関して、1 つの不定期 DNA 合成試験において不確かな結果が得られたが、2 番目の試験では、同等の用量水準で陰性であった。適切な *in vivo* 遺伝毒性データは入手されていない。全体として、マウスで肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生率が統計的有意に上昇したこと、また、ラットで甲状腺 C 細胞腺腫および副腎腺腫に関する示唆的証拠が得られたことから判断して、テトラクロルビンホスはヒトに対する発がん性の可能性ありと考えられる。

ラットを用いた発生毒性および生殖毒性試験において、テトラクロルビンホスの出生前または出生後曝露によって、母動物と比較して、発生段階にある幼弱動物の感受性が上昇する可能性が示唆されることはなかった。ウサギを用いて実施した発生毒性試験において、母動物当たりの吸收胚の増加、着床後胚損失の増加、生存胎児数の減少などの形で、発生毒性作用が立証されたが、これらの作用は有意な母動物毒性が生じる用量水準で発生したものであった。

毒性データベースには、テトラクロルビンホスを含む典型的最終製品を用いて家畜を対象として実施した試験も含まれている。コリンエステラーゼ阻害剤曝露を示唆する血漿コレステラーゼ低下以外に、有害な影響を示す証拠は認められなかった。

## Appendix II      Toxicology endpoints for risk assessment

Exposure Scenario	Endpoint	Study	Dose (mg/kg bw/day)	UF/SF or MOE <sup>a</sup>
Acute Dietary	Erythrocyte cholinesterase inhibition, reduced weight gain and effects on liver, kidney, thyroid and adrenals	90-day dietary rat	6.7	100
	<b>ARfD = 0.067 mg/kg bw</b>			
Chronic Dietary	Erythrocyte cholinesterase inhibition, reduced weight gain and effects on liver and adrenals	2-year dietary rat	4.23	100
	<b>ADI = 0.042 mg/kg bw/day</b>			
Short-Term <sup>b</sup> Incidental Oral	Erythrocyte cholinesterase inhibition, reduced weight gain and effects on liver, kidney, thyroid and adrenals	90-day dietary rat	6.7	100
Short- and Intermediate-Term <sup>b</sup> Dermal <sup>c</sup>	Erythrocyte cholinesterase inhibition, reduced weight gain and effects on liver, kidney, thyroid and adrenals	90-day dietary rat	6.7	100
Short- and Intermediate-Term <sup>b</sup> Inhalation <sup>d</sup>	Erythrocyte cholinesterase inhibition, reduced weight gain and effects on liver, kidney, thyroid and adrenals	90-day dietary rat	6.7	100
Cancer (if applicable) <sup>e</sup>	Liver adenomas and carcinomas in ♀ mice	2-year dietary mouse	$Q_1 = 1.83 \times 10^{-3}$ (mg/kg bw/day) <sup>1</sup>	

<sup>a</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and(or) safety factors for dietary assessments, MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments

<sup>b</sup> Duration of exposure is up to 6 months

<sup>c</sup> Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 10% should be used in route-to-route extrapolation

<sup>d</sup> Since an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation

<sup>e</sup> Cancer risk is adjusted for cross-species scaling (body weight scaled to the 0.75 power)



## 348 テブフェノジド

Health Canada

(P-C-348-2)

Regulatory Decision Document. Tebufenozide Insecticide (Confirm? 240F). RDD2000-02

(2000)

Table 1. Acute Oral LD<sub>50</sub> in the Mouse and Rat

Species	Sex	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)
Mouse (Cr:CD-1 ICR BR)	M/F	>5,000
Rat (Cr:CD BR)	M/F	>5,000

Table 2. Acute Inhalation LC<sub>50</sub> in the Rat - Tebufenozide Technical

Species	Exposure	MMAD*( μm)	Resp.F.^( %)	S e x	LC <sub>50</sub> (actual) (mg/L)
Rat (SD:CD)	4-hour, whole- body	2.8	93.3	M /F	>1.7 ( $\pm$ 0.5) <sup>a</sup>
Rat (SD:CD)	4-hour, whole- body	6.0	72.9	F	>4.5 ( $\pm$ 0.5) <sup>b</sup>
Rat (SD:CD)	4-hour, whole- body	5.1	77.5	M	>4.3 ( $\pm$ 0.8) <sup>b</sup>

<sup>\*</sup> : MMAD = Mass mean aerodynamic diameter<sup>^</sup> : Resp.F. = Respirable fraction (particles <9 μm)<sup>a</sup> : Maximum attainable concentration at the smallest obtainable particle size.<sup>b</sup> : Maximum attainable concentration without particle size constraint.

マウス（2週間、13週間）、ラット（2週間、4週間、13週間）およびイヌ（2週間、6週間、13週間、52週間）に工業用テブフェノジドを短期間にわたり反復経口投与すると、主として、軽度再生性溶解性貧血や造血組織に由来する代償性反応などの血液毒性反応が誘発された。血液毒性に基づく NOAEL/NOEL は、マウスで 35.3 mg/kg 体重/日（13週間）、ラットで 13.1 mg/kg 体重/日（13週間）、イヌで 1.9 mg/kg 体重/日（13週間および52週間総合）であった。短期毒性に関して、イヌが最も感受性の高い動物種であると考えられた。

ラットに工業用テブフェノジドまたはテブフェノジド240F製剤(24.5% a.i.含有)を短期間(4週間)にわたり反復経皮投与しても、用量1,000 mg a.i./kg/dayまで、投与に関連した全身毒性の証拠は認められなかった。ラットのNOELは>1,000 mg a.i./kg/dayであった。

齧歯動物を用いた長期混餌投与試験において、慢性全身毒性に関するNOELは、マウスで7.8 mg/kg 体重/日(高用量における軽微な生存率低下および軽度再生性溶解性貧血に基づく)、ラットで4.8 mg/kg 体重/日(高用量における体重および摂餌量減少および軽度再生性溶解性貧血に基づく)であった。工業用テブフェノジドは、これらの試験条件下でマウスまたはラットで発がん性を示さなかった。

1つのラット生殖毒性試験(二世代、世代当たり1同腹児)の結果が提出された。この試験における親動物毒性に関するNOELは、9.7 mg/kg 体重/日で脾臓色素沈着の重症度が上昇したことに基づいて( $F_0$ および $F_1$ 雌動物)、次に低い用量である0.7 mg/kg 体重/日とされた。この他に最高用量である142.2 mg/kg 体重/日で認められた親動物毒性徴候は、交配前の平均体重および摂餌量低下( $F_0$ および $F_1$ 雄動物のみ)、および脾臓髓外造血の亢進(両性別および世代)であった。142.2 mg/kg 体重/日では、平均着床部位数の減少( $F_1$ 雌動物)、妊娠期間の延長( $F_1$ 雌動物)、完全胚吸収が認められる妊娠雌動物数の軽度上昇(両世代)、分娩時の瀕死母動物数( $F_1$ 世代)の軽度増加など、生殖毒性徴候も明白であった。生殖毒性に関するNOELは9.7 mg/kg 体重/日であった。

ラット二世代催奇形性試験において、母動物毒性に関するNOAELは検討した最高用量である1,000 mg/kg 体重/日であった。1,000 mg/kg 体重/日において、投与開始時に平均体重増加量および摂餌量の軽度低下が認められたが、これらの低下は一過性の可逆的なものであり、従って、毒性学的に問題になるとは考えられなかった。いずれの用量水準においても、生殖パラメータや同腹児パラメータに投与に関連した影響は認められず、工業用テブフェノジドの催奇形性作用を示す証拠は確認されなかった。ラットの胚-胎児毒性および催奇形性に関するNOELは、試験で検討した最高用量水準である1,000 mg/kg 体重/日であると特定された。2つのウサギ催奇形性試験において、いずれの用量水準においても、投与に関

連した死亡および母動物毒性の徵候、生殖および同腹児パラメータに対する有害な影響、および工業用テブフェノジドの催奇形性作用を示す証拠は確認されなかった。ウサギの母動物毒性、胚-胎児毒性および催奇形性に関する NOEL は、試験で検討した最高用量水準である 1,000 mg/kg 体重/日であると特定された。

要約すると、テブフェノジド毒性の主要標的部位は末梢造血系であり、主要毒性学的エンドポイントは、検討した全ての動物種間で一貫して、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った。マウスおよびラットに工業用テブフェノジドを経口、経皮または吸入投与したときの急性毒性は軽微であった。ラットを用いた薬物動態および代謝試験から、本化合物は部分的に吸収されるのみであり、速やかに排泄され、検討した組織/臓器での蓄積徵候は認められないことが明らかになった。マウスまたはラットにおいて工業用テブフェノジドは発がん性を示さず、*in vitro* または *in vivo* で変異原性/遺伝毒性作用は確認されなかった。ラットまたはウサギにおいて、工業用テブフェノジドの催奇形性作用を示す証拠は認められず、高用量での親動物毒性を除いて、生殖に影響することはなかった。

**Table 4. Results of Mutagenicity Assays on Tebufenozide Technical**

Test	Test System	Concentration	Results
Reverse Mutation in Bacteria ( <i>in vitro</i> )	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	0, 50, 200, 500*, 2,000*, 5,000* µg/plate	negative <sup>†</sup>
		0, 50, 200, 500, 2,000*, 5,000* µg/plate	negative <sup>†</sup>
		0, 50, 200, 500, 2,000*, 5,000* µg/plate 0, 150, 300, 500, 900*, 1,600* µg/plate	negative <sup>†</sup> negative <sup>†</sup>
		0, 50, 200, 500*, 2,000*, 5,000* µg/plate 0, 50, 50, 100, 200 µg/plate	negative <sup>†</sup> negative <sup>†</sup>
	<i>E. coli</i> WP2 <i>invA</i>	0, 200, 500, 1,000, 2,000*, 5,000* µg/plate	negative <sup>†</sup>
Forward Mutation ( <i>in vitro</i> )	Chinese Hamster Ovary (HGPRT)	0, 10, 40, 50, 60 µg/mL	negative <sup>†</sup>
Chromosome Aberration ( <i>in vitro</i> )	Chinese Hamster Ovary	0, 5, 10, 20, 30 µg/mL	negative <sup>†</sup>
Chromosome Aberration ( <i>in vivo</i> )	Rat (CD, 5- 7/sex/dose) bone marrow	0, 0.5, 2.5, 5.0 g/kg bw (single oral gavage dose)	negative
Unscheduled DNA Synthesis ( <i>in vitro</i> )	Rat (SD) primary hepatocyte culture	0, 10, 20, 40, 60, 80*, 100* µg/mL	negative

\* precipitation observed in all cultures

<sup>†</sup> precipitation observed in some cultures

\* minimal precipitation observed in all cultures, did not interfere with colony counting

<sup>†</sup> conducted with and without exogenous metabolic activation

**Table 5. Results of Reverse Mutation Assays in Bacteria on Tebufenozide Metabolites**

Compound	Concentration (µg/plate)	Results
RH-87051 (process intermediate)	0, 156, 313, 625, 1,250, 2,500*, 5,000*	negative <sup>†</sup>
RH-89886 (metabolite in rat, rice)	0, 313, 625, 1,250, 2,500*, 5,000*	negative <sup>†</sup>
RH-111788 (metabolite in rat, rice)	0, 313, 625, 1,250, 2,500, 5,000*	negative <sup>†</sup>
RH-96595 (metabolite in rat, rice, soil)	0, 313, 625, 1,250, 2,500*, 5,000*	negative <sup>†</sup>
RH-120970 (metabolite in rat, rice)	0, 313, 625, 1,250, 2,500*, 5,000*	negative <sup>†</sup>

<sup>†</sup> Reverse Mutation Assay in Bacteria (*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *E. coli* WP2 *invA*), with or without exogenous metabolic activation by rat liver S-9 fraction

<sup>\*</sup> growth inhibition on all plates

<sup>†</sup> growth inhibition in some strains

<sup>\*</sup> precipitation on all plates

## 350 テプラロキシジム

Health Canada

(P-C-350-1)

Proposed Regulatory Decision Document. Tepraloxydim Equinox EC Dash HC.

PRDD2004-01 (2004)

## Appendix I Toxicology

STUDY	TGAI, PURITY, SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
ACUTE STUDIES—technical active (code name Reg. No. 191 819)			
Oral—rat	Reg. No. 191 819, N32, 95%, rat, Wistar, 5/sex/group 464, 2000, or 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂: >2000 mg/kg bw  Low toxicity	mortality: 5000 ppm—3♂, 2♀; within 2 days clinical signs: 5000: ♂—impaired/poor general state, dyspnoea, staggering, apathy, piloerection, salivation, tremor, twitching, compulsory gnawing, splastic gait, excreta, discoloured urine, red snout/eye 2000: ♂—salivation; ♀—poor general state, dyspnoea, staggering, apathy, piloerection, salivation, red snout normal by day 2 bw: all survivors gained weight gross pathology: decedents—general congestion and bloody content of GI tract, stomach erosion terminal sacrifice—no abnormalities
Dermal—rat	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%, rat, Wistar, 5/sex 2000 mg/kg bw in distilled water	LD <sub>50</sub> , ♂: >2000 mg/kg bw  Low toxicity	no mortality, no effects on clinical signs or gross pathology at terminal sacrifice normal bwg
Inhalation—rat 4 h head/nose-only exposure	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%, rat, Wistar, 5/sex 5.1/23.0 mg/L (actual/nominal concentration)	MMAD ± GSD = 1.8 µm ± 3.1; 60% particles ≤ 2.6 µm  LC <sub>50</sub> , ♂: > 5.1 mg/L  Low toxicity	no mortality, no effects on bw and gross pathology non-specific clinical signs during exposure; normal by day 1
Eye irritation— rabbit	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%; 0.1 g/eye rabbit, White Vienna, 2♂ + 4♀	Maximum mean score at 1 h = 9/110  Minimally irritating	mean irritation scores (MIS): at 1, 24, 48, 72 h = 9, 1, 0, 0 (maximum = 110), respectively, primary irritation index (PII) = 0.3/110
Skin irritation (4 h)—rabbit	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%; 0.5 g/rabbit rabbit, White Vienna, 2♂ + 4♀	Maximum mean score = 0.8  Non-irritating	no skin reactions except grade 1 erythema at one test skin site at 1 h

STUDY	ICAI, PURITY, SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Dermal sensitization—guinea pig (Maximization test)	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%, guinea pig, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 % in test, 10 % in control	induction injections with 5% Reg. No. 191 819; percutaneous induction—50% aqueous test material; percutaneous challenge—25% aqueous test material; separate positive control study (1-chloro-2,4-dinitrobenzol, DNCB)	induction injection: grade 2 erythema/edema; percutaneous induction: grade 2 erythema/edema; percutaneous challenge: no skin reaction Not a skin sensitizer
ACUTE STUDIES— $\epsilon$ -OH-tepraloxydim (code name Reg. No. 275 522; a metabolite of tepraloxydim)			
Oral—rat	Reg. No. 275 522, 00448-1, 91.3%, rat, Wistar, 5/sex/group, 2000, 3000, 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂: >5000 mg/kg bw Low toxicity	no mortality; all rats gained weight clinical signs: toxic-specific signs—poor/impaired general state, dyspnea, apathy, staggering and/or erythema 2000 mg/kg bw—no clinical signs in ♀ bw: all survivors gained weight gross pathology: no abnormalities
ACUTE STUDIES—Equinox EC Herbicide (code name BAS 620 00 H, containing 20.5% tepraloxydim)			
Oral—rat	BAS 620 00 H, 94.4 rat, Wistar, 5/sex/group, 2000, 3000, 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂: >2000 mg/kg bw Low toxicity	mortality: 3000—all ♂ (all deaths within 2 d 3000—4 ♂, all ♂ of dosing) clinical signs: impaired/poor general state, dyspnea, apathy, abdominal or lateral position, staggering, tremor, paresis, piloerection, excretaosis, salivation, red clammy mucous/eyelids, compulsive gnawing, atonia, lacrimation, chirodactyly and/or discoloured urine; survivors normal by d 9 bw: all survivors gained weight gross pathology: decedents—sgonal congestion (1 high-dose ♂), discolouration of small intestine and urinary bladder (all high-dose rats except 1 ♂), erosion/ulcer of glandular stomach (high-dose—2 ♂, 4 ♀; mid-dose—4 ♂, 5 ♀) and severe congestion and focal hemorrhage of the urinary bladder (1 high-dose ♂) terminal sacrifice—no abnormalities
Dermal—rat (24 h exposure)	BAS 620 00 H, 94.4 rat, Wistar, 5/sex/group, 4000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂: >2000 mg/kg bw Low toxicity	no mortality, no effects on gross pathology at terminal sacrifice; normal bw/g clinical signs: impaired general state, dyspnoea and cyanosis local effects: well-defined to moderate erythema, very slight to slight edema and hemorrhage
Inhalation—rat 4 h head/nose-only exposure	BAS 620 00 H, 94.4 rat, Wistar, 5/sex 5.4/41.3 mg/L (actual/nominal concentration)	MAD ± GSD = 1.0 $\mu$ m ± 2.47; 88% particles <3 $\mu$ m LC <sub>50</sub> , ♂: >5.4 mg/L Low toxicity	no mortality, no effects on bw and gross pathology clinical signs: during exposure—exhibited irregular, accelerated, or intermittent respiration postexposure—accelerated or intermittent respiration, respiratory sound, nasal discharge, piloerection and/or smeared fur normal by day 7
Eye irritation—rabbit	BAS 620 00 H, 94.4 0.1 g/eye rabbit, NZW, 1♂+5♀	Maximum mean score at 24 h = 19.7/10 Moderately irritating WARNING—EYE IRRITANT	MIS (maximum = 110): at 1, 24, 48, 72 h, d 8 = 11.1, 19.7, 11.8, 6.7, 0, respectively; PII (mean of 24, 48 and 72 h scores) = 12.7/110 corneal opacity in 4/6 treated eyes within 24 h, persisted up to 72 h, with recovery by day 8; One treated eye showed loss of corneal tissue

STUDY	TEST ARTICLE PURITY; SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN. SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Skin irritation— (4 h)—rabbit	BAS 620 00 H, 94.4 0.5 g rabbit, NZW, 5♂+1♀	Maximum mean score = 4.2/8  Moderately irritating WARNING—SKIN IRRITANT	MIS (maximum = 3): at 1, 24, 48, 72 h, d 8, d 15 = 4, 4, 4.2, 3.8, 0.5, 0, respectively; PII (mean of 24, 48 and 72 h scores) = 4.8
Dermal sensitization— guinea pig (Buehler test)	BAS 620 00 H, 94.4 guinea pig, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 ♀ in test, 10 ♀ in control separate positive control (α-hexylcinnamaldehyde)	induction: 9 each with 0.5 mL 100% test article; 6 h exposure/application challenge: 13 d after 9 <sup>a</sup> induction with 0.5 mL of 75% aqueous test article	induction: very slight to well-defined erythema and/or very slight to slight edema challenge: no skin reaction  Not a skin sensitizer
ACUTE STUDIES—Equinox EC Herbicide (code name BAS 620 00 H) + Dash HC adjuvant (1:4 ratio)			
Oral—rat	BAS 620 00 H + Dash HC (1:4), 95/35:94.4; 95/227:95.2 rat, Wistar, 5/sex/group, 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂♀ >5000 mg/kg bw	no deaths; no effects on bw or gross pathology clinical signs: poor/impaired general state, dyspnoea, apathy, staggering, piloerection, lacrimation, smeared fur and/or red clammy mouth and/or eyelid Low toxicity
Dermal—rat (24 h exposure)	BAS 620 00 H + Dash HC (1:4), 95/35:94.4; 95/227:95.2 rat, Wistar, 5/sex/group, 4000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂♀ >4000 mg/kg bw  Low toxicity	no mortality, no effects on gross pathology at terminal sacrifice; normal bw/g clinical signs: non-specific signs in 1 ♀ local effects: well-defined to moderate erythema, very slight to slight edema and hemorrhage on dl; scaling up to 14 days
Inhalation—rat 4 h head/neck-only exposure	BAS 620 00 H + Dash HC (1:4), 95/35:94.4; 95/227:95.2 rat, Wistar, 5/sex 5.3/36.7 mg/L (actual/nominal concentration)	MMAD ± GSD = 0.7 µm ± 2.71; 93% particles <3 µm  LC <sub>50</sub> , ♂♀ >5.3 mg/L  Low toxicity	no mortality, no effects on bw and gross pathology clinical signs: attempts to escape, signs of irritation to respiratory tract, squatting posture, piloerection and smeared fur; normal by d 5
Eye irritation— rabbit	BAS 620 00 H + Dash HC (1:4), 95/35:94.4; 95/227:95.2 0.1 mL/eye rabbit, NZW, 1♂ + 5♀	Maximum mean score at 24 h = 19.7/110  Mildly irritating	MIS (maximum = 110): at 1, 24, 48, 72 h, d 8, d 15 = 12.0, 21.7, 13.8, 7.3, 0.7, 0, respectively; PII (mean of 24, 48 and 72 h scores) = 14.3/110
Skin irritation— (4 h)—rabbit	BAS 620 00 H + Dash HC (1:4), 95/35:94.4; 95/227:95.2 0.5 mL rabbit, NZW, 5♂+ 1♀	Maximum mean score = 5.8  Moderately irritating	MIS (maximum = 5): at 1, 24, 48, 72 h, d 8, d 15 = 5, 4.67, 4.33, 4, 1.5, 1.17, respectively; PII (mean of 24, 48 and 72 h scores) = 4.33/8
Dermal sensitization— guinea pig (Buehler test)	BAS 620 00 H + Dash HC (1:4), 95/35:94.4; 95/227:95.2 guinea pig, Pirbright White Dunkin Hartley, 20 ♀ in test, 10 ♀ in control	induction: 9 each with 0.5 mL 50% aqueous test article; 6 h exposure/application challenge: 13 d after 9 <sup>a</sup> induction with 0.5 mL of 25% aqueous test article separate positive control (α-hexylcinnamaldehyde)	induction: distinct erythema and edema challenge: no skin reaction  Not a skin sensitizer

STUDY	TCI, PURITY: SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
ACUTE STUDIES—Doch HC adjuvant (Code name BCH 815 25 S)			
Oral—rat	BCH 815 25 S, F9001 rat, Wistar, 5/sex/group, 2200 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂♀ >2200 mg/kg bw Low toxicity	no deaths; no effects on bw or gross pathology clinical signs: impaired general state, apathy, blood crusted snout and/or piloerection
Dermal—rat (24 h exposure)	BCH 815 25 S, F9001 rat, Wistar, 5/sex/group, 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> , ♂♀ >1000 mg/kg bw Low toxicity	no mortality or clinical signs, no effects on gross pathology bw: ♀ lost weight during week 1, normal bwg at study termination local effects: erythema
Inhalation—rat 4 h head/neck-only exposure	BCH 815 25 S, F9001 rat, Wistar, 5/sex/group 1.3 or 5.6 mg/L (actual) 2.77 or 16.6 mg/L (nominal)	MDMAD ± GSD = 1.6 µm ± 4.7; 84% particles ≤ 5.5 µm LC <sub>10</sub> , ♂♀ >5.6 mg/L Low toxicity	no mortality, no effects on bw or gross pathology clinical signs: during and within 24 h after exposure irregularity of respiration (intermittent, irregular, accelerated and/or respiratory sounds), reddish eye discharge, squatting position, nose with reddish smear and crusts, ruffled fur and/or urina-contaminated fur
Eye irritation— rabbit	BCH 815 25 S, F9001 0.1 mL/eye rabbit, White Vienna, 4♂ + 2♀	Maximum mean score at 24 h = 27/110  Moderately irritating WARNING—EYE IRRITANT	MIS (maximum = 110): at 1, 24, 48, 72 h, d 8, d 15, d 21 = 11.3, 27.0, 23.7, 22.5, 4.7, 3.8, 2.3, respectively; PII (mean of 24, 48 and 72 h scores) = 24.4/110
Skin irritation— (4 h)—rabbit	BCH 815 25 S, F9001 0.5 mL rabbit, White Vienna, 4♂ + 2♀	Maximum mean score = 3.5/8  Moderately irritating WARNING—SKIN IRRITANT	MIS (maximum = 8): at 1, 24, 48, 72 h, d 8, d 15 = 2.5, 2.67, 3.5, 3.5, 1.0, 0, respectively; PII (mean of 24, 48 and 72 h scores) = 3.5/8
Dermal sensitization— guinea pig (maximization test)	BCH 815 25 S, F9001 guinea pig, Pitmann White Dunkin Hartley, 20 ♂ in test, 10 ♀ in each of negative control separate positive control, DNC	induction injections: 0.1 mL with or without Freund's complete adjuvant percutaneous induction: 3 wk after intradermal induction—0.3 g of 25% aqueous test material; 48 h exposure percutaneous challenge: 21 d later percutaneous induction— 0.15 g of 10% aqueous test material	intradermal induction: distinct erythema and edema percutaneous induction: distinct edema, necrotic challenge: slight erythema was observed in 1/20  Not a skin sensitizer
SHORT TERM—Tepraloxdim technical (code name Reg. No. 191 819) and 5-OH-tepraloxdim (code name Reg. No. 275 522)			
28-day dietary— mouse	Reg. No. 191 819 N19, 97.3%; mouse, B6C3F1 Cr1Br (VAF), 5/sex/group 0, 500, 2000, 5000, 7500 ppm (♂ = 0, 123, 506, 1518, 2608; ♀ = 0, 161, 664, 2259, 4227 mg/kg bw/d)	NOAEL, ♂♀ = 2000 ppm ♂ = 506, ♀ = 664 mg/kg bw/d LOAEL, ♂♀ = 5000 ppm ♂ = 1518, ♀ = 2259 mg/kg bw/d	no deaths, no clinical signs of toxicity food intake: no apparent treatment-related findings; but highly variable in high-dose mice, especially ♀ resulting in unreliable values on test compound intake 7500 ppm: ♂♀—↓ bw; ↓ rel liver and kidney wt; fatty change in renal proximal tubular cells ♂—bw loss; ↓ RBC, Hb, Hct; hepatocellular hypertrophy; 5000 ppm: ♂♀—↓ bw; ♂—hepatocellular hypertrophy

STUDY	TEST ARTICLE, PURITY; SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
28-day dietary—rat	Reg. No. 191 819 N19, 97.3%; rat, Wistar Chbo:THOM (SPF); 5/sex/group 0, 500, 5000, 7500, 10000 ppm (♂ = 0, 46, 469, 632, 929; ♀ = 0, 49, 489, 732, 954 mg/kg bw/d)	NOAEL ♂♀ = 500 ppm ♂ = 46, ♀ = 49 mg/kg bw/d LOAEL ♂♀ = 5000 ppm ♂ = 469, ♀ = 89 mg/kg bw/d based on lower bw and bwg	no deaths; no effects on food efficiency, hematology, neurological functions, or gross pathology 10 000 ppm: ♂♀—↓ bw, bwg, food intake; ↓ water intake; ↑ total bilirubin, creatinine ♂—bone marrow cellularity, liver centrilobular hepatocyte hypertrophy; kidney hyaline droplet degeneration ♀—urine—smeard anogenital region (2) 75 000 ppm: ♂♀—↓ bw, bwg, food intake; urine—smeard anogenital region (1♂, 2♀) ↑ total bilirubin, creatinine ♂—liver centrilobular hepatocyte hypertrophy; kidney hyaline droplet degeneration 5000 ppm: ♂—↓ bw, bwg; liver centrilobular hepatocyte hypertrophy; renal hyaline droplet degeneration
28-day dietary—dog	Reg. No. 191 819 N19, 97.3%; dog, beagle, 2/sex/group 0, 1000, 4000, 8000, 10 000 ppm (♂ = 0, 30, 120, 218, 324; ♀ = 0, 32, 126, 246, 376 mg/kg bw/d)	NOAEL not determined LOAEL not determined	no deaths; no effects on clinical signs, bw, 10 000 ppm: ♂—↓ food intake, bwg, food efficiency (1♂) possible treatment-related effects: ♂♀—↑ abs and rel wt of liver (>4000 ppm); centrilobular hepatic hypertrophy (1♂, 2♀) ♂—↑ abs and rel wt of epididymides and testes (1 each at 1000, 4000 ppm; both ♂ at 8000 and 12 000 ppm); ↑ testis size (1 each at 1000, 4000, 12 000 ppm) testes—minimal tubular degeneration, minimal multifocal reduced thickness of the germinal epithelium and intratubular giant cells (1 each at 4000 and 12 000 ppm) small group size and highly variable values on most assessed parameters did not permit a meaningful assessment of the toxicity potential of the test material; thus no NOAEL and LOAEL were determined.
90-day dietary—mouse	Reg. No. 191 819 N32, 94.9%; mouse, C57BL/6N Crl BR; 10/sex/group 0, 300, 1200, 5000 ppm (♂ = 0, 82, 310, 1484; ♀ = 0, 107, 424, 1912 mg/kg bw/d)	NOAEL ♂♀ = 1200 ppm ♂ = 310, ♀ = 424 mg/kg bw/d  LOAEL ♂♀ = 5000 ppm ♂ = 1484, ♀ = 1912 mg/kg bw/d	no effects on mortality (1♀ at 300 ppm died unrelated to treatment), clinical signs of toxicity, food intake, hematology or gross pathology 5000 ppm: ♂♀—↓ bw and bwg; centrilobular hepatocyte hypertrophy, myocardial vacuolation ♀—↑ total bilirubin
90-day dietary—rat	Reg. No. 191 819 N32, 94.9%; rat, Wistar Chbo:THOM (SPF); 10/sex/group 0, 300, 3000, 5000 ppm (♂ = 0, 22, 223, 383; ♀ = 0, 26, 257, 440 mg/kg bw/d)	NOAEL: ♂♀ = 300 ppm (♂ = 22; ♀ = 26 mg/kg bw/d)  LOAEL: ♂♀ = 3000 ppm (♂ = 223; ♀ = 257 mg/kg bw/d)	no deaths; no effects on clinical signs, ophthalmoscopy, hematology, urinalysis, organ wts, or gross pathology 3000: ♂♀—↓ bw and bwg, food intake; ↑ creatinine and bilirubin; renal hyaline droplet degeneration ♂—centrilobular hepatocyte hypertrophy (2) 3000: ♂♀—↑ creatinine, bilirubin ♂—↓ bw and bwg, food intake
	Reg. No. 275 522, 00448-1, 91.3%; rat, Wistar, 10/sex/group 0, 300, 3000 and 5000 ppm (♂ = 0, 19, 196, 322; ♀ = 0, 23, 228, 388 mg/kg bw/d)	NOAEL ♂♀ = 5000 ppm ♂ = 322, ♀ = 388 mg/kg bw/d	no mortality; no effects on food intake, bw, bwg, ophthalmoscopy, hematology, clinical chemistry, urinalysis, organ wts, gross or histopathology 5000 ppm: ♂—bw and bwg consistently lower than control males, but not statistically significant

STUDY	TGAI, PURITY: SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
90-day dietary—dog	Reg. No. 191 819 N41, 93%; 0, 400, 2000, 10 000 ppm (♂ = 0, 12.9, 63.3, 325 ♀ = 0, 14.3, 63, 358 mg/kg bw/d) dog, beagle, 6/sex/group	NOAEL ♂+♀ = 2000 ppm ♂ = 63.3, ♀ = 68 mg/kg bw/d  LOAEL ♂+♀ = 10 000 ppm ♂ = 325, ♀ = 358 mg/kg bw/d based on numerous effects on hematology, clinical chemistry, gross and histopathology	no deaths; no effects on clinical signs, ophthalmoscopy urinalysis; 10 000 ppm: ♂—↓ food intake, bw, bwg (1♂, 2♀); RBC, Hb, Hct ↑ WBC (lymphocytes), platelets; AP, ALT, triglycerides, cholesterol, abs and rel wts of liver, thyroid (marginal and/or within normal range); enlarged liver, enlarged kidneys (2♂); thyroid discoloration (2♂, 5♀); liver—hypertrophy and cholestatitis; gallbladder—concrement; spleen hemorrhage; sternum marrow hyperplasia urinalysis (↓ pH; ↑ SG, dS5) ♂—urinalysis (+ leukocytes; dark yellow, cloudy; 2♂); ↑ abs and rel testis wt; testis reduced size; lungs focal emphysema (3); testes giant cells and atrophy; epididymides atrophy; thyroid distended follicles ♀—↑ abs and rel kidney wt; spleen discoloration, extramedullary hemopoiesis and congestion (2) 2000 ppm: ♂—↑ abs liver wt, rel liver wt (marginal)
1-year dietary— dog	Reg. No. 191 819 N41, 93%; 0, 100, 400 or 2000 ppm (♂ = 0, 3.0, 11.5, 56.0 ♀ = 0, 3.1, 12.5, 60.6 mg/kg bw/d) dog, beagle, 4/sex/dose	NOAEL: 400 ppm (♂ = 11.5, ♀ = 12.5 mg/kg bw/d)  LOAEL: 2,000 ppm (♂ = 56.0, ♀ = 60.6 mg/kg bw/d)	no mortality; no effects on clinical signs, bw, bwg, food intake, food efficiency, ophthalmoscopy, hematology, clinical chemistry or urinalysis. 2000 ppm: ♂—diffuse hyperplasia of transitional epithelium in urinary bladder ♂—epididymides wt, reduced activity of tubular epithelium of epididymides; reduced activity of epithelium of prostate; a few small transitional cell papillomas in urinary bladder (1♂)
	Reg. No. 191 819 N41, 93%; 0, 5000 ppm (♂ = 0, 248; ♀ = 0, 265 mg/kg bw/d) dog, beagle; 6/sex/dose	NOAEL: not determined  LOAEL: 8,000 ppm (♂ = 248; ♀ = 265 mg/kg bw/d)	no mortality; no effects on clinical signs, bw, bwg, food intake, food efficiency, ophthalmoscopy or urinalysis 8,000 ppm: ♂—↑ RBC, Hct, Hb, glucose; ↓ reticulocyte, platelets, total protein, globulin, ALAT, AP, bilirubin, cholesterol and triglyceride tissue pathology—spleen (hem siderin deposition), bone marrow (femur and sternum) hyperplasia, liver (↑ wt, centrilobular hepatocellular hypertrophy, cholestasis), thyroid (↑ wt, distended follicles), urinary bladder (foci, discoloration, diffuse hyperplasia of transitional epithelium) ♂—↑ ASAT tissue pathology—gall bladder concrement, testes and epididymides (↓ wt, loss of spermatids/sperm, degeneration/atrophy of germinal epithelium, giant cells, ↓ tubular diameters and/or inactivated epithelium in epididymides, urinary bladder (focal hemorrhage), thyroid (C-cell hyperplasia)
4-week dermal—rat	Reg. No. 191 819, N41, 92.9%; in 0.1% aqueous CMC rat, Wistar, 5/sex/group 0, 50, 200, 1000 mg/kg bw/d; 6 h/d, 7 d/wk	systemic and dermal NOAEL ♂ + ♀ > 1000 mg/kg bw/d	no mortality, no treatment-related clinical signs, local reaction, food intake, bw, hematology, clinical chemistry, hematology, organ weight, gross and histopathology

STUDY	ICAI, PURITY; SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN, SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS										
CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY—Tepraloxydin technical (code name Reg. No. 191 S19)													
18-month dietary— oncogenicity mouse	Reg. No. 191 S19 N41, 95.5%; mouse, C57BL/6N Cr1 BR; 50/sex/group 0, 200, 1800, 5000 ppm (♂ = 0, 37, 332, 1035; ♀ = 0, 52, 490, 1456 mg/kg bw/d)	NOAEL ♂ = 200 ppm (= 37 mg/kg bw/d) ♀ = not established  LOAEL ♂ = 1800 ppm (= 332 mg/kg bw/d) ♀ = 200 ppm (= 52 mg/kg bw/d) based on bw and bwg  liver tumours in ♀ at exceedingly high dose of 1456 mg/kg bw/d; findings not relevant for carcinogenicity risk assessment for humans	no treatment-related effects on mortality, clinical signs, differential blood counts, gross pathology mortality: ♂ = 7, 4, 4, 4; ♀ = 5, 9, 5, 4 5000 ppm: ♀—higher palpable masses in abdominal region: (28 versus 17 of control); ↑ liver adenoma and carcinoma (6 vs. 0 in control) ≥ 1800 ppm: ♂ + ♀—↑ bw (high-dose ♂♀ = 73 and 75% of control values at 1 yr; 70 and 77% of control values at study end); bwg (high-dose ♂♀ = 38 and 46% of control values at 1 yr; 30 and 50% of control values at study end) food intake and food efficiency highly variable liver histopathology (↑ weight, ↑ masses, foci of cellular alteration, cellular hypertrophy) reduced secretory activities of the seminal vesicles and prostatic glands, uterine sclerosis and/or decreased ovarian activities 200 ppm: ♀—↑ bw, bwg										
2-year dietary— rat	Reg. No. 191 S19, N41, >95%; 0, 100, 600, 3000 (♂), 4000 (♀) ppm (♂ = 0, 5, 29, 154; ♀ = 0, 6, 38, 273 mg/kg 	NOAEL ♂ + ♀ = 600 ppm ♂ = 29, ♀ = 38 mg/kg bw/d LOAEL ♂ = 3000 ppm, or 154 mg/kg bw/d ♀ = 4000 ppm, or 273 mg/kg bw/d  liver tumours in ♂	no treatment-related effects on mortality, clinical signs, ophthalmoscopy, hematology, urinalysis, gross pathology mortality: ♂ = 7, 7, 3, 5; ♀ = 5, 5, 7, 5 3000/4000 ppm: ♂+♀—↑ food intake, bw, bwg, food efficiency, ↑ creatinine, protein, albumin, cholesterol, bilirubin (♀) liver histopathology (eosinophilic foci, cellular polymorphism); ♂—↑ liver adenoma and carcinoma (7 vs. 4 in control)										
2-year dietary— oncogenicity rat	Reg. No. 191 S19, N41, >95%; 0, 100, 600, 3000 (♂), 4000 (♀) ppm (♂ = 0, 5, 30, 155; ♀ = 0, 6, 38, 273 mg/kg 	NOAEL ♂ = 100 ppm 5 mg/kg bw/d ♀ = 600 ppm 38 mg/kg bw/d LOAEL ♂ = 600 ppm, or 30 mg/kg bw/d ♀ = 4000 ppm, or 273 mg/kg bw/d  liver tumours in ♀	no treatment-related effects on mortality, clinical signs, hematology, gross pathology mortality: ♂ = 15, 17, 15, 15; ♀ = 11, 14, 13, 10 3000/4000 ppm: ♂+♀—↑ food intake, bw, bwg, food efficiency, liver histopathology (eosinophilic foci, cellular polymorphism, hepatocyte hypertrophy, fatty infiltration) ♀—↑ liver adenoma and carcinoma (7 vs. 1 in control) 600 ppm: ♂—↑ bwg, food efficiency early part of study; liver histopathology (eosinophilic foci)  high incidence of adrenal tumours in control and test ♂ when compared to historical controls										
Combined rat liver tumour data from both studies		Insufficient evidence of induction of tumours in both sexes	incidence of liver tumours: N = 70/group <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">♂</td> <td style="text-align: center;">♀</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 100 600 3000</td> <td style="text-align: center;">0 100 600 3000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">adenoma 4 3 6 5</td> <td style="text-align: center;">4 1 3 6</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">carcinoma 5 4 9 10</td> <td style="text-align: center;">0 0 0 3</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">combined 9 7 15 15</td> <td style="text-align: center;">4 1 3 9</td> </tr> </table> incidence of liver tumours was considered to be within historical control values and unrelated to the test article	♂	♀	0 100 600 3000	0 100 600 3000	adenoma 4 3 6 5	4 1 3 6	carcinoma 5 4 9 10	0 0 0 3	combined 9 7 15 15	4 1 3 9
♂	♀												
0 100 600 3000	0 100 600 3000												
adenoma 4 3 6 5	4 1 3 6												
carcinoma 5 4 9 10	0 0 0 3												
combined 9 7 15 15	4 1 3 9												

STUDY	TGAI, PURITY: SPECIES, STRAIN AND DOSES	NOEL NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
MECHANISTIC STUDIES ASSESSING ONCOGENICITY—Tepraloxidin technical (code name Reg. No. 191 819)			
Hepatic enzyme induction—rat non-guideline study	Reg. No. 191 819, N41, 91.6%; rat, Wistar, 5/sex/group 0, 3000 ( $\sigma$ 293 mg/kg bw/d), or 4000 ppm ( $\sigma$ 416 mg/kg bw/d) for 1 or 3 wk	assessment of cyanide-insensitive palmitoyl-CoA-oxidation and protein in liver homogenate; glutathione concentration, cytochrome P450, ethoxresorufin-O-deethylase (EROD), pentoxifylline-O-deethylase (PROD) and nitrophenol-hydroxylase in S-9 fraction; light and ultrastructural changes in liver sections	no clinical signs; no effects on liver weight, histo- and ultrastructural morphology of liver; glutathione, palmitoyl-CoA-oxidation, cytochrome P450 values of enzyme activities highly variable no definitive conclusions on hepatic enzyme induction by Reg. No. 191 819 supplementary information only
Foci-initiating activity—oral, rat, ♀ non-guideline study	Reg. No. 191 819, N41, 91.6%; in 0.5% CMC rat, Wistar, ♀, 30/group 0, 2000 mg/kg bw, positive control with foci-initiator NNK at 25 mg/kg bw	partial hepatectomy 14 d prior to treatment: 1. test article at 0 or 2000 mg/kg bw by oral gavage; foci-initiator NNK at 25 mg/kg bw 2. 1 wk after treatment 1, 15/group received basal diet; 15/group received diet with foci-promoter PB for 6 wk	no clinical signs; lower absolute and relative liver wt of rats exposed to a single oral dose of the foci-initiator NNK and test article without subsequent exposure to the promoter PB liver histopathology: NNK-treated group: 1 altered foci PB-treated group: 1 hepatocyte hypertrophy liver immunohistochemistry (foci of glutathione S-transferase activity); NNK and NNK+PB groups: 1 negative control and test article groups: similar Reg. No. 191 819 not a foci-initiator
Initiation/promotion of hepatocarcinogenesis—dietary—rat, ♀ non-guideline study	Reg. No. 191 819, N41, 91.6%; rat, Wistar, ♀, 15/sex/group 0, 100, 400, 2000, or 4000 ppm ( $\sigma$ 9, 37, 187, 580 mg/kg bw/d); positive control dietary phenobarbital at 500 ppm (46 mg/kg bw/d) for 6 wk (wk 3-8)	rats were pretreated with IP injection of diethylnitrosamine (DEN) at 200 mg/kg bw (wk 1-2); partial hepatectomy on wk 3	no clinical signs, effects on food intake, liver weight or liver histopathology 4000: 1 bw 2000: 1 number and percent area of GST-P positive liver foci positive control: 1 number and percent area of GST-P positive liver foci
DNA synthesis activity (S-phase response) in hepatocytes rat non-guideline study	Reg. No. 191 819, N41, 91.6%; rat, Wistar, 5/sex/group 0, 100, 600, 3000 ( $\sigma$ ), or 4000 ( $\sigma$ ) ppm ( $\sigma$ = 0, 6.2, 36.6, 183; $\bar{x}$ = 0, 7.2, 44.4, 297.2 mg/kg bw/d) for 1, 6, or 13 weeks; some groups with recovery periods		no mortality or clinical signs of toxicity; no effects on liver gross or histopathology 3000-4000 ppm: $\sigma$ — $\rightarrow$ fd, bw; 1 DNA synthesis after 1, 6, 13 wk without recovery periods; 600 ppm: $\sigma$ — $\rightarrow$ DNA synthesis after 1, 6, 13 wk without recovery periods
Analysis of bilirubin and creatinine by standard colorimetric method and enzymatic methods—dietary rat non-guideline study	Reg. No. 191 819, 92.6%; rat, Wistar, 5/sex/group 0, 10 000 ppm ( $\sigma$ = 0, 899; $\bar{x}$ = 0, 870 mg/kg bw/d) for 2 weeks		no mortality, no clinical signs of toxicity 10 000 ppm: $\sigma$ — $\rightarrow$ fd, bw; serum bilirubin and creatinine levels: standard colorimetric method: $\sigma$ — $\rightarrow$ in test rats enzymatic method: similar between test and control rats

STUDY	ICAI PURITY: SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN	SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
GENOTOXICITY—Tepraloxydim technical (code name Reg. No. 191 819)				
Salmonella/Ames test (in vitro)	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%; in dimethylsulfoxide (DMSO); <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 at 0, 4 (assay 2), 20, 100, 500, 2500, or 5000 (assay 1) µg/plate; ±S9	not mutagenic	cytotoxicity: ≥2500 µg/plate precipitation: no precipitation revertant colonies: similar among solvent controls and test groups; significant increase in positive control groups	not mutagenic
Mammalian gene mutation (in vitro)	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%; in DMSO; CH ovary K1 cells ±S9: 0 (untreated), 0 (solvent), 187.5, 375, 750, 1500, or 3000 µg/mL	not mutagenic	precipitation: no precipitation cytotoxicity: not cytotoxic mutation frequency: /10 <sup>6</sup> cells	Controls Test groups +ve controls -S9: 0.4-2.6 0-9.2 203, 249 +S9: 0-8.1 0-9.0 158, 344
Mammalian chromosomal aberration (in vitro)	Reg. No. 191 819, N32, 94.95%; in DMSO; CHO cells; assay 1: µg/mL ±S9: 0 (untreated), 0 (vehicle), 62.5, 125, 250, 500, 1000; 21 h assessment assay 2: µg/mL ±S9: 0, 0, 250, 500, 1000; 21 and 45 h assessment	positive controls: -S9: methylmethane sulfonate +S9: cyclophosphamide  not clastogenic	p precipitation: slight at 1000 µg/mL cytotoxicity: no evidence aberrant cells/100 cells: with gaps	Untreated Solvent Test substance Positive assay 1: -S9 2.5 8.0 6.0-9.0 39.0 +S9 4.5 8.5 3.5-7.0 68.0 assay 2: -S9 21-h 7.5 7.0 1.0-6.5 35.0 45-h 3.0 5.0 4.0-6.5 +S9 21-h 5.0 4.5 4.0-8.0 54.0 45-h 2.0 4.0 2.0-6.5
Micronucleus assay (in vivo) in mouse	Reg. No. 191 819, N41, 93%; in DMSO; intraperitoneally at 0, 125, 250, 500 mg/kg bw mouse, NMRI, 5/sex/gp; sacrifice interval (24h; additional sacrifice at 48 h for vehicle and high-dose gp); 1000 PCEs from marrow of tibiae/animal assessed	positive controls: 1. cyclophosphamide, 20 mg/kg bw; intraperitoneally 2. vincristine, 0.15 mg/kg bw; intraperitoneally	toxicity: vehicle gp—nil positive controls—nil test gps—minimal irregular respiration, abdominal position and/or apathy micronucleus analysis: micronucleated PCE/1000 PCE vehicle control = 1.4-1.6 test groups = 1.7-2.4 cyclophosphamide = 20.4 vincristine = 131  not clastogenic	
UDS in rat primary hepatocyte (in vitro)	Reg. No. 191 819, N41, 92.9%; in DMSO; assay 1: 0 (untreated), 0 (vehicle), 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10, 50, 100, or 500 µg/mL; assay 2: 0, 0, 5, 10, 50, or 100 µg/mL; 18-20 h exposure; 100 nuclei/level assessed	positive control: 2-acetyl-aminofluorene (2-AAF), 4.5 µg/mL	cytotoxicity: ≥100 µg/mL UDS: net nuclear grain: -(4.93-6.16) - (4.06-6.77) 2.19-14 cells w/nng ≥ 0, % 2 2-7 62, 92 cells w/nng ≥ 5, % 0 0-1 27, 80 negative	-ve controls Test Positive negative
GENOTOXICITY—5-OH-tepraloxym (code name Reg. No. 275 522), a major plant metabolite of tepraloxym				
Salmonella/Ames test (in vitro)	Reg. No. 275 522, 00448-1; 89.6%; in DMSO; <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537; ±S9: 0, 20, 100, 500, 2500, 5000 µg/plate	not mutagenic	cytotoxicity: ≥2500 µg/plate precipitation: no precipitation revertant colonies: similar among solvent controls and test groups; significant increase in positive controls	not mutagenic

STUDY	TGAI, PURITY; SPECIES STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS						
Micronucleus assay (in vivo) in mouse	Reg. No. 275 522, 00448-1; 91.3%, in 0.5 aqueous CMC; intraperitoneally at 0, 375, 750, 1500 mg/kg bw mouse, NMRI, 5' sex/group sacrifice interval (24 h additional sacrifice at 48 h for vehicle and high-dose grp); 1000 PCEs from marrow of tibiae/animal assessed	positive controls: 1. cyclophosphamide, 20 mg/kg bw; intraperitoneally 2. vincristine, 0.15 mg/kg bw; intraperitoneally	toxicity: vehicle gp—nil positive controls—nil test grp—within 30–60 min, squatting posture, piloerection micronucleus analysis: micro-nucleated PCE/1000 PCE vehicle control = 1.6–2.7 test group = 1.7–2.6 cyclophosphamide = 11.4 vincristine = 35 not clastogenic						
UDS in rat primary hepatocyte (in vivo / in vitro)	Reg. No. 275 522, 00448-1; 92.3%; rat, Wistar, ♂, ♀ group 0, 1000, 2000 mg/kg bw	positive control : 2-AAF, 100 mg/kg bw	cell viability, all groups all time intervals: 73–88% UDS: <table border="1"><thead><tr><th>-ve controls</th><th>Test</th><th>Positive</th></tr></thead><tbody><tr><td>net nuclear grain: -1.77, -3.63</td><td>(-1.96-3.77)</td><td>14, 23 negative</td></tr></tbody></table>	-ve controls	Test	Positive	net nuclear grain: -1.77, -3.63	(-1.96-3.77)	14, 23 negative
-ve controls	Test	Positive							
net nuclear grain: -1.77, -3.63	(-1.96-3.77)	14, 23 negative							
UDS in rat primary hepatocyte (in vitro)	Reg. No. 275 522, 00448-1; 91.3%, in DMSO; 2 assays 0 (untreated), 0 (vehicle), 37.5, 75, 150, 300, 600, 1200, 2400, or 3600 µg/mL 18–20 h exposure; 100 ml/plate level assessed	positive control : 2-acetyl-aminofluorane, 4.0 µg/mL	cytotoxicity: $\geq$ 2400 µg/mL UDS: <table border="1"><thead><tr><th>-ve controls</th><th>Test</th><th>Positive</th></tr></thead><tbody><tr><td>net nuclear grain: -(3.99-6.55)</td><td>(-2.75-5.23)</td><td>16, 26.5 cells w/neg <math>\geq</math> 0 % 0-9 10-24 93, 97 cells w/neg <math>\geq</math> 5 % 0 0-2 90, 93 marginal</td></tr></tbody></table>	-ve controls	Test	Positive	net nuclear grain: -(3.99-6.55)	(-2.75-5.23)	16, 26.5 cells w/neg $\geq$ 0 % 0-9 10-24 93, 97 cells w/neg $\geq$ 5 % 0 0-2 90, 93 marginal
-ve controls	Test	Positive							
net nuclear grain: -(3.99-6.55)	(-2.75-5.23)	16, 26.5 cells w/neg $\geq$ 0 % 0-9 10-24 93, 97 cells w/neg $\geq$ 5 % 0 0-2 90, 93 marginal							
REPRODUCTION DEVELOPMENTAL TOXICITY—Tepraloxydin technical (code name Reg. No. 191 819) and 5-OH-tepraloxydin (code name Reg. No. 275 522)									
2-generation reproductive toxicity—rat	Reg. No. 191 819, N41, 93%; 0, 100, 500, 2500 ppm ( $\sigma$ = 0, 10.2, 50.9, 253.1 $\delta$ = 0, 11.2, 54.7, 273.8 mg/kg bw/d) rat, Wistar 25/sex/group	NOAEL parental/offspring = 500 ppm $\sigma$ = 50.9, $\delta$ = 54.7 mg/kg bw/d reproductive > 2500 ppm $\sigma$ = 253.1, $\delta$ = 273.8 mg/kg bw/d LOAEL parental/offspring = 2500 ppm $\sigma$ = 253.1, $\delta$ = 273.8 mg/kg bw/d	litter: 23–25 parental toxicity: 2500 ppm: ↓ food, bw during pre mating, gestation and lactation periods of both generations; ↓ creatinine reproductive toxicity: nil offspring toxicity: 2500 ppm: ↓ pup wt; delayed development (F <sub>1</sub> pups; eye opening, pinna unfolding and auditory canal opening)						
Teratogenicity rat	Reg. No. 191 819, N41, 93%; 0, 40, 120, 360 mg/kg bw/d rat, Wistar 25/sex/group during gestation d 6–15 sacrifice gestation d 20	NOAEL, mg/kg bw/d maternal = 120 developmental = 40 teratogenicity = 120 LOAEL mg/kg bw/d maternal = 360 developmental = 120 teratogenicity = 360 teratogenic at 360 mg/kg bw/d offspring toxicity at maternal non-toxic level	dam with live fetuses: 23, 24, 23, 24 at 0, 40, 120, 360 mg/kg bw/d, respectively no mortality maternal toxicity: 360: ↓ bw and food intake developmental toxicity: 360: ↑ resorptions, skeletal retardations, hydronephrosis; ↓ gravid uterine wt, mean fetal wt 120: ↑ skeletal retardations, hydronephrosis; ↓ mean fetal wt teratogenicity: 360: 3/2 (fetuses/litter) with dilation of heart ventricle, 2/2 with riliform tail, absent caudal and sacral vertebrae						

STUDY	TEST PURITY; SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/d	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS. COMMENTS
	Reg. No. 191 819, 92/268, 92.6%; 0, 10, 20, 40 mg/kg bw/d rat, Wistar 25/sex/group dosing gestation d 6-15 sacrifice gestation d 20	NOAEL = 40 mg/kg bw/d for maternal and developmental toxicity  LOAEL > 40 mg/kg bw/d for maternal and developmental toxicity not teratogenic	dams with live fetuses: 23, 23, 23, 25 at 0, 10, 20, 40 mg/kg bw/d, respectively no effects on mortality, clinical signs, food intake, bw, gross histopathology, organ wt, reproductive parameters, offspring toxicity, developmental toxicity, teratogenicity 40 mg/kg bw/d: ↓(marginally) bwg during dosing period
	Reg. No. 175 522, 00448-1, 91.3%; 0, 20, 40, 120, 360 mg/kg bw/d rat, Wistar, 25/sex/group dosing gestation d 6-15 sacrifice gestation d 20	NOAEL, mg/kg bw/d maternal = 120 developmental = 360 LOAEL, mg/kg bw/d maternal = 360 developmental >360 not teratogenic	dams with live fetuses: 24, 24, 24, 25, 23 at 0, 20, 40, 120, 360 mg/kg bw/d, respectively no mortality maternal toxicity: 360: ↓ bwg during gestation days 6-20 developmental toxicity: no effects teratogenicity: no findings
Teratogenicity— rabbit	Reg. No. 191 819, N41, 93%; 0, 20, 60, 180 mg/kg bw/d in 0.5% aqueous CMC; oral gavage at gestation d 7-19; sacrifice d 29 rabbit, Himalayan (Cbbb:HM) 15 inseminated ♀/group	NOAEL, mg/kg bw/d maternal = 60 developmental = 180 (HDT)  LOAEL, mg/kg bw/d maternal = 180  not teratogenic	no treatment-related effects on mortality, clinical signs, gross pathology, gravid uterus weights, fetal body weights, sex ratios, placental weight, implantation, early or late resorption, fetal malformation or anomalies maternal toxicity: 180: ↓ food intake, bwg fetotoxicity: nil teratogenicity: no evidence
<b>NEUROTOXICITY—Tepraloxydim technical (code name Reg. No. 191 819)</b>			
Acute—rat	Reg. No. 191 819, N41, 93%; oral gavage at 0, 500, 1000, 2000 mg/kg bw in 1% aqueous CMC; rat, Wistar, 10/sex/group 14 d observation	NOAEL, mg/kg bw/d ♂ = 2000; ♀ = not defined  LOAEL, mg/kg bw/d ♂ = not defined; ♀ = 500 not neurotoxic	no deaths, no effects on clinical signs, bw, functional observation battery, gross or histopathology of nervous tissues ≥ 1000 mg/kg bw: ♀—↓ motor activity initially in on d 0; possibly pharmacological in nature
90-day dietary rat	Reg. No. 191 819, N41, 92.9%; 0, 400, 1500, 6000 ppm (♂ = 0, 28, 103, 428 mg/kg bw/d ♀ = 0, 33, 124, 513 mg/kg bw/d) rat, Wistar, 10/sex/group	NOAEL = 1500 ppm ♂ = 103, ♀ = 124 mg/kg bw/d LOAEL = 6000 ppm ♂ = 428, ♀ = 513 mg/kg bw/d not neurotoxic	no deaths, no effects on clinical signs, functional observation battery, gross or histopathology of nervous tissues 6000 ppm: ♂ ♀—↓ food intake, bw, bwg; ↓ motor activity
<b>Recommended ARID:</b> 1. General population: not required because of the relatively low acute toxicity 2. Women of child-bearing age (13-50 years of age): because of the teratogenic concerns observed in the rat study, an ARID of 0.13 mg/kg bw is determined based on the developmental NOAEL of 40 mg/kg bw/d, a standard UF of 100 and a safety factor of ×3 for offspring toxicity at a maternally non-toxic dose.			
<b>Recommended ADI:</b> 0.02 mg/kg bw/d based on the NOAEL of 5 mg/kg bw/d established in male rats in the 2-year oncogenicity study, an UF/SF of 100, ×3 factor due to higher sensitivity of young.			



364 トリアジメホン

Health Canada

(P-C-364-1)

Discussion Document. TRIADIMEFON. D87-03 (1987)

急性毒性

4種類の哺乳動物種を用いた経口投与試験について評価した。LD<sub>50</sub> 値は雌性ラットの 363 mg/kg～雌性マウスの 1071 mg/kg の範囲であった。ウサギに用量 2000 mg/kg を経皮投与しても注目に値する有害作用が生じることはなかった。ラットに腹腔内投与したときの LD<sub>50</sub> 値は経口投与時に比べてわずかに低く、雌性ラットで 293 mg/kg であった。

ラット、ウサギおよびハムスターを用いた 4 時間の静的および動的噴霧吸入試験では、LC<sub>50</sub> 値を確立するのに十分高い用量水準に達さず、291 mg/m<sup>3</sup> でマウス 20 匹中 11 匹が死亡した。

ウサギを用いた試験において、工業用 Bayleton は、(1) 皮膚感作性を示さず、(2) 軽度可逆的皮膚刺激物質であり、(3) 一次眼刺激性を示さなかった。

短期毒性

7 日間の混餌投与後に 14 日間の回復期間を設けるラット試験において、最低用量群である 150 mg/kg 体重で脂肪変性性肝臓作用が認められた。ラットを用いた 12 週間の混餌投与試験において、無影響量 (NOEL) は確立されなかった。なお、検討した最低用量は 50 ppm であった。

ラットを用いた 30 日間の強制経口投与試験において、高用量で発生した肝臓重量変化に基づいて、雄ラットおよび雌ラットの NOEL はそれぞれ 3 および 10 mg/kg と特定された。続く 28 日間の強制経口投与試験では、検討した最高用量である 25 mg/kg 体重/日で肝臓の形態および機能に対する有害な影響は認められなかった。

ラット吸入投与試験において、5日間にわたり用量  $453.6 \text{ mg/m}^3$  を1日4時間曝露しても有害な影響は認められなかった。しかしながら、別の試験において、3週間にわたり用量  $307 \text{ mg/m}^3$  を1日6時間、週5日間曝露した場合には全身作用が認められ、NOELは  $78.7 \text{ mg/m}^3$  であった。

ウサギを用いた4週間経皮投与試験において、検討した最高用量である  $250 \text{ mg/kg}$  体重で全身性の有害作用は認められなかつたが、軽度刺激作用が認められた。3週間のウサギ試験において、 $500 \text{ mg/kg}$  体重で重度刺激が誘発された。

13週間のイヌ混餌投与試験において、次に高い用量で認められた複数の全身作用に基づいて、NOELは  $11.25 \text{ mg/kg}$  体重/日と特定された。

#### 長期毒性および発がん性

ラットを用いた長期混餌投与試験について評価し、発がん性について検討するのは不適切であることが明らかになった。慢性作用に関するこの試験の有用性に関する追加情報が再提出されているが、まだ評価は行われていない。

マウスを用いた発がん性試験は不適切であると考えられた。再試験が実施中であり、1987年に結果が提出される予定である。イヌを用いた2年間の混餌投与試験において、次に高い用量水準である  $2000 \text{ ppm}$  で認められた肝臓作用を含む複数の全身性作用に基づいて、NOELは  $330 \text{ ppm}$  (混餌投与) と報告された。

#### 変異原性

$2000 \text{ mg/kg}$  体重におけるマウス小核試験、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与を用いたマウス優性致死試験、ネズミチフス菌を用いたエームス試験、枯草菌を用いたDNA修復試験(Rec-assay)、ネズミチフス菌を用いた復帰変異試験および大腸菌を用いたDNA傷害試験など、5種類の変異原性試験において、トリアジメホンに変異原性作用は認められなかつた。

#### 生殖

2つの混餌投与生殖毒性試験、すなわち、ラットを用いた三世代試験(2同腹児)およびラ

ットを用いた追加二世代試験（1 同腹児）のデータが提出されている。最初の試験では、用量 50、300、1800 ppm が使用され、2 番目の試験では 50 および 1800 ppm が使用された。最初の試験において、高用量群の第二世代（F1）で完全受胎能欠損が発生した。この作用は追加試験で確認され、第二世代（F1）で有意な（60%）受胎能低下が認められた。高用量群の F1 雄動物と対照群の雌動物を交差交配することで、F1 雄動物のみが影響を受けたことを確認した。F1 雄動物の受胎能以外に認められた主な全身性有害作用は、体重増加抑制のみであった。受胎能に対する影響には、子宮内曝露が必須であると考えられる。50 および 300 ppm で有害な生殖作用は認められなかった。300 ppm 投与群の F2B および F3B 同腹児ならびに 1800 ppm 投与群の F1A および F1B 同腹児において、児動物の一過性早期成長抑制が認められた。300 ppm 投与群において、離乳時の雄性児動物で脾造血が亢進した。これらの理由から、混餌投与時の NOEL は 50 ppm と勧告された。

1800 ppm で受胎能欠損が認められた原因を説明する追加情報が入手されているが、まだ評価は行われていない。

### 催奇形性

トリアジメホンの発生毒性について評価した数試験のデータが提出された。

a) ウサギ 2 つのウサギ催奇形性試験データが提出されている。両試験データとも、工業用トリアジメホンの催奇形性について完全に評価するには不十分であると考えられた。方法論を含めて、追加情報が提出されている。しかしながら、試験の有用性に関する再評価はまだ実施されていない。

b) ラット 4 つのラット催奇形性試験データが提出されている。吸入試験は許容できないと考えられた。1 つのラット試験において、全ての投与群で水腎症が認められ、30 mg/kg 体重/日以上で用量に比例して有意に増加した。2 番目の試験において、50 mg/kg 体重/日以上で軽度および重度の奇形が認められた。3 番目の試験では、早期試験で得られた重度奇形に関する 50 mg/kg 体重/日という NOEL が確認された。母動物毒性に関して、運動活性亢進などの臨床所見に基づいて NOEL を 10 mg/kg 体重/日とするのが慎重であると考えられ、催奇形性作用に関する NOEL は 25 mg/kg 体重/日とするのが慎重であると考えられた。ラット胎児の水腎症に関する追加情報が提出されているが、十分評価されていない。



380 トリフルキシストロビン

Health Canada

(P-C-380-1)

Regulatory Note. Trifloxystrobin. REG2004-03 (2004)

Table 1      Toxicity summary table

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
ACUTE STUDIES—Technical			
Oral	Rat—Tif.RAI; 5/sex; 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg	Hypersensitivity to touch, red stained face, excessive salivation, soft/watery stool, darkened stained urogenital areas up to day 12. <b>Low Toxicity</b>
Oral	Mouse—Tif.MAG; 5/sex; 5000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg	Piloerection and hunched posture up to day 2 in males and females. <b>Low Toxicity</b>
Dermal	Rabbit—NZW; 5/sex; 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Dermal	Rat—Tif.RAI; 5/sex; 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b>
Inhalation	Rat—SD, 5/sex/dose; 1.39 and 4.65 mg/L	LC <sub>50</sub> > 4.65 mg/L MMAD = 2.6–4.9 μm GSD = 1.90–2.02 μm	Piloerection and ptosis up to day 4. Weight loss in two females at days 1 to 7. <b>Low Toxicity</b>
Skin Irritation	Rabbit—NZW; 3/sex; 0.5 g dose	MIS = 1.7 at 4 hours MAS = 0.3 (24, 48 and 72 h)	<b>Mildly Irritating</b>
Eye Irritation	Rabbit—NZW; 3/sex 0.047 g dose	MIS = 11.5 at 24 hours MAS = 8.6 (24, 48 and 72 h)	Conjunctival irritation in 4 rabbits up to and including 96 hours. <b>Mildly Irritating</b>
Skin Sensitization (Buehler method)	Guinea pig—HA; 10 males in the test group; 4 males for positive control. 0.4 g of test material for induction and challenge. Positive control, DNCB, 0.3% for induction, 0.1% for challenge.	Test material gave a negative sensitization response  DNCB positive control gave a positive response showing the responsiveness of the assay	<b>Not a Skin Sensitizer</b>
Skin Sensitization (Maximization Test)	Guinea pig—Pirbright white, 10/sex; 5% and 50% of test material for intradermal and epidermal induction, respectively; 30% for challenge	No positive control group  Test material gave a positive skin sensitization response	<b>Potential Skin Sensitizer</b>
<b>SPECIAL ACUTE STUDIES—METABOLITES OF TRIFLOXYSTROBIN</b>			
Oral (with CGA-373466, a metabolite of Trifloxystrobin)	Rat—Winstar, 5/sex; 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b>
Oral (with NOA-414412, a metabolite of trifloxystrobin)	Rat—Winstar, 5/sex; 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	Piloerection and hunched back in males with recovery within 1 day. <b>Low Toxicity</b>
Oral (with Z,E-isomer of trifloxystrobin)	Rat—Tif.RAI; 5/sex; 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b>
<b>ACUTE STUDIES—FLINT 50 WG (EP)</b>			
Oral	Rat—Sprague-Dawley, 5/sex, 5000 mg/kg bw/day	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b>  No signal words required

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Oral	Rat—TifRAI f (SPF) 5/sex, 2000 mg/kg bw/day	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b> No signal words required
Dermal	Rabbit NZW 5/sex, 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw	<b>Low Toxicity</b> No signal words required
Inhalation	Rat—Sprague-Dawley (5/sex)	LC <sub>50</sub> > 2.74 mg/L	<b>Low Toxicity</b> No signal words required
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 3/sex (0.5 g)	MIS = 1.5/8.0 at 1 hour	Slightly Irritating No signal words required
Eye Irritation	Rabbit—NZW, 3/sex (100 mg) unwashed and washed eye	MIS = 10.8/110 at 24 hours and persisted up to and including 72 hours (unwashed eye) MIS = 7.3/110 at 1 hour (washed eye)	<b>Mildly Irritating</b> <b>Caution Eye Irritant</b>
Dermal Sensitization (Buehler Test)	Guinea Pigs—Albino (10/sex) 50% induction 10% challenge	No Skin Sensitizer by the Buehler test. No maximization test was conducted, which is more sensitive than Buehler test.	Potential Skin Sensitizer
<b>ACUTE STUDIES—STRATEGIC 250 EC (EP)</b>			
Oral	Rat—TifRAI f (SPF) 5/sex, 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	<b>Low Toxicity</b>
Dermal	Rat—TifRAI f (SPF) 5/sex, 4000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 4000 mg/kg bw	<b>Low Toxicity</b>
Inhalation	Rat—HanHub:WWIST (SPF) (5/sex)	LC <sub>50</sub> > 4.88 mg/L	<b>Low Toxicity</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 3 females (0.5 mL)	MIS = 1.0/8.0 at 24, 48 and 72 hours	Slightly Irritating No signal words required
Eye Irritation	Rabbit—NZW, (3 males) (0.1 mL) unwashed eye)	MIS = 14.7/110 at 24 and 48 hours (irreversible)	Severely Irritating Danger Eye Irritant
Dermal Sensitization (Buehler Test)	Guinea Pigs—Pirbright White (10/sex) 100% induction 30% challenge	Not Skin Sensitizer	Not Skin Sensitizer
Skin Sensitization (Maximization Test)	Guinea pig—Pirbright white, 10/sex; 5% and 50% of test material for intradermal and epidermal induction, respectively; 30% for challenge	No positive control group  Test material gave a positive skin sensitization response	Potential Skin Sensitizer
<b>ACUTE STUDIES—COMPASS 50 WG (EP)</b>			
Oral	Rat—Tif:RAI f (SPF) 5/sex, 2000 mg/kg	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	Low Toxicity
Dermal	Rat—Tif:RAI f (SPF) 5/sex, 4000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 4000 mg/kg bw	Low Toxicity
Inhalation	Rat—HanImab:WWIST (SPF) (5/sex)	LC <sub>50</sub> > 4.88 mg/L	Low Toxicity
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 3 females (0.5 mL)	MIS = 1.0/8.0 at 24, 48 and 72 hours	Slightly Irritating No signal words required
Eye Irritation	Rabbit—NZW, (3 males) (0.1 mL)	MIS = 10.8/110 at 24 hours and persisted up to and including 72 hours (unwashed eye)  MIS = 7.3/110 at 1 hour (washed eye)	Mildly Irritating Caution Eye Irritant
Dermal Sensitization (Buehler Test)	Guinea Pigs—Pirbright White (10/sex) 100% induction 30% challenge	No Skin Sensitizer by the Buehler test.  No maximization test was conducted, which is more sensitive than Buehler test.	Potential Skin Sensitizer

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>SHORT-TERM AND SUBCHRONIC STUDIES</b>			
28-day, capsules (dose range finding study)	Beagle dog 2/sex/dose 0 (empty capsule), 20, 50 or 150 mg/kg bw/day for 29 days. At day 29, dogs in control, 20 and 50 mg/kg bw/day, were sacrificed. Due to a lack of toxic effects the dosage level for dogs in the 150 mg/kg bw/day groups was increased to 500 mg/kg bw/day for an additional 21 days.	NOAEL = 20/50 mg/kg bw/day (M/F)  LOAEL = 50 mg/kg bw/day (M) 150/500 mg/kg bw/day (F)	50 mg/kg/d (M): ↓ body weight and food consumption.  150/500 mg/kg/d: clinical signs [diarrhea, vomiting (M&F)], ↓ body weight and food consumption (M), ↓ relative liver and spleen weights (F)
28-day dermal, rat	Tif:RAIf (SPF)—rat 10/sex/dose 0, 10, 100 or 1000 mg/kg bw/day, 5 days/week (4 mL/kg bw)	Systemic toxicity NOAEL = 100/1000 mg/kg bw/day (M/F) LOAEL = 1000 mg/kg bw/day (M)  Dermal toxicity NOAEL = 1000 mg/kg bw/day (M&F)	1000 mg/kg/d (M) : ↓ absolute and relative liver and kidney weights.
28-day oral, rat	Tif:RAIf (SPF)—rat 5/sex/dose 0, 200, 100, 4000, 12,000 ppm equal to 0, 16.5, 84.4, 337 or 1074 mg/kg bw (M); 0, 16.4, 84.1, 327 or 1005 mg/kg bw/day (F)	NOAEL = 200/400 ppm (M/F) (16.5/84.1 mg/kg bw/day M/F)  LOAEL = 1000/4000 ppm (84.4/327 mg/kg bw/day, M/F)	≥ 84.4/327 mg/kg/d: ↓ body weight (M), body weights, alteration in blood chemistry (F)  ≥ 337 mg/kg/d: ↓ relative liver weights (M)  1074/1005 mg/kg/d: ↓ relative kidney weight (M), ↓ relative kidney and liver weight (F).
90-day dietary, mouse	Tif:MAGf (SPF) —mouse 10/sex/dose 0, 200, 2000 or 7000 ppm equal to 0, 76.9, 315 or 1275 mg/kg bw/day (M) and 0, 110, 425 or 1649 mg/kg (F)	NOAEL = 500 ppm (M/F) (77.9/110 mg/kg bw/day, M/F)  LOAEL = 2000 ppm (M/F) (315/425 mg/kg bw/day, M/F)	315/425 mg/kg/d: ↓ absolute and relative liver weights (M&F), ↑ incidence of necrosis of hepatocytes (M&F), ↑ incidence of splenic extramedullary hematopoiesis (M).  1275/1649 mg/kg/d: ↓ body-weight gain (M), ↓ water consumption (F), ↓ in absolute and relative spleen weights, ↑ incidence hypertrophy of hepatocytes, and splenic extramedullary hematopoiesis and hemosiderosis (M&F)

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
90-day dietary, rat (4-week recovery)	Tif:MAGf (SPF)—rat 15/sex/dose 0, 100, 500, 2000 or 8000 (F only) ppm (equal to 0, 6.4, 30.6 or 127.3 mg/kg bw/day (M)) 0, 6.8, 32.8, 132.5 or 618.3 mg/kg bw/day (F)  10/sex/dose dosed at 0, 2000 (M) and 8000 ppm (F)—treated for 90 days and 4-week recovery period (FOB and motor activity)	Systemic toxicity NOAEL = 100/500 ppm (M/F) (6.4/32.8 mg/kg bw/day, M/F)  LOAEL = 500/2000 ppm (M/F) (30.6/132.5 mg/kg bw/day, M/F)  Neurotoxicity NOAEL > 2000/8000 ppm (M/F) (127.3/618.3 mg/kg bw/day, M/F)	30.6/132.5 mg/kg/d (M/F): ↓ food consumption ↓ body-weight gains, ↓ relative liver and kidney weights (M&F), ↓ food and water intake, ↓ body-weight gains, ↓ total protein and globulin levels in plasma, atrophy of pancreatic parenchyma (F).  127.3/618.3 mg/kg/d (M/F): ↓ body-weight gain (M&F), ↓ water intake (M&F), ↓ total protein and globulin levels in plasma (F), ↓ cholesterol (M), ↓ glucose and BUN (F), ↓ relative liver weight (M&F), hypertrophy of the hepatocytes, atrophy of pancreatic parenchyma (M&F), atrophy of salivary gland, uterus, thymus (F). Atrophy of pancreas in M after 4-week recovery. No effect on FOB and motor activity.
90-day/capsule	Beagle dog 4/sex/dose 0, 5, 30, 150, 500 mg/kg bw/day	NOAEL = 30 mg/kg bw/day (M&F)  LOAEL = 150 mg/kg bw/day	150 mg/kg bw/d: clinical signs (vomiting, diarrhea), ↓ body weight, ↓ creatine levels, ↑ liver weights (M&F), ↓ incidence liver hepatocytes hypertrophy (M).  500 mg/kg/d: clinical signs (vomiting, diarrhea), ↓ body-weight gain and food intake, ↓ incidence of hypochromic anaemia, eosinopenia, ↓ plasma creatine, albumin, globulin, bilirubin, alanine amino-transferase, cholesterol and ↓ triglycerides, ↓ incidence of emaciation, ↑ liver, kidneys, adrenal glands, brain, thyroid, ↓ weight of heart thymus, testis, ↓ incidence hypertrophy of hepatocytes (M&F).

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
12-month/capsule	Beagle dog 4/sex/dose 0, 2, 5, 50, 200 mg/kg bw/day	NOAEL = 5 mg/kg bw/day (M&F)  LOAEL = 50 mg/kg bw/day	50 mg/kg/d: diarrhea, vomiting (M&F), ↓ body-weight gains and food consumption (F), ↓ plasma albumin and ↓ alkaline phosphatase (M), ↑ liver weights (M&F), ↑ incidence of liver hepatocytes hypertrophy (F).  200 mg/kg/d: diarrhea, vomiting, (M&F) ↓ body-weight gains and food consumption (F), ↓ plasma albumin (M), ↑ alkaline phosphatase (M&F), ↑ liver weights (M&F), ↑ incidence liver hepatocyte hypertrophy (M&F).
CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY			
80-week dietary	TifMAGf(SPF)—mice 70/sex/dose 0, 30, 300, 1000, 2000 ppm (equal to 3.9, 39.4, 131.1, 274 mg/kg bw/day (M) 0, 3.5, 35.7, 124.1, 246 mg/kg bw/day (F)	NOAEL = 300 ppm (39.4/35.7 mg/kg bw/day (M/F)  LOAEL = 1000 ppm (131.1/124.1 mg/kg bw/day, M/F)  No carcinogenic potential	131.1/124.1 mg/kg/d: ↓ relative liver weights (F), single cell necrosis and/or necrosis in the liver (M&F), ↑ incidence hepatocellular hypertrophy (F).  274/246 mg/kg/d: ↓ body-weight gain (M&F), ↓ food intake (F), ↓ relative liver weights (M&F), enlarged liver (M), single cell necrosis and/or necrosis in the liver, ↑ incidence hepatocellular hypertrophy (M&F), ↑ incidence hepatocellular fatty changes (M)
2-year dietary	TifMAGf(SPF)—rats 70/sex/dose 0, 50, 250, 750 or 1500 ppm (equal to 0, 1.95, 9.81, 29.7 or 62.2 mg/kg bw/day (M) 0, 2.22, 11.4, 34.5 or 72.8 mg/kg bw/day (F)	NOAEL = 750/250 ppm (M/F) (29.7/11.4 mg/kg bw/day, M/F)  LOAEL = 1500/750 ppm (M/F) (62.2/34.5 mg/kg bw/day, M/F)  No carcinogenic potential	62.2/34.5 mg/kg/d: ↓ body-weight gain (M&F), ↓ food intake, ↓ incidence of diarrhea towards the end of the study, ↓ water consumption and slightly ↓ incidence of cyst in pituitary gland and angiomatous hyperplasia of the mesenteric lymph node (M).  72.8 mg/kg/d (F): ↓ body-weight gain, food and water consumption, ↓ relative liver weight (F)

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOEL/NOAEL and LOEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>REPRODUCTION/DEVELOPMENTAL TOXICITY</b>			
	<p>Multi-generation 2 litters in F<sub>0</sub> 1 litter in F<sub>1</sub></p> <p>Tif:RAIf (SPF)—rat 30/sex/dose 0, 50, 750 or 1500 ppm—F<sub>0</sub>&amp;F<sub>1</sub> (equal to 0, 3.8/4.1, 55.3/58 or 110.6/123.1 mg/kg bw/day M/F—F<sub>0</sub>, 4.2/4.4, 65.5/67 or 143/146 mg/kg bw/day M/F—F<sub>1</sub>)</p>	<p><b>Parental Toxicity</b></p> <p>NOAEL = 50 ppm (3.8/4.1 mg/kg bw/day, M/F)</p> <p>LOAEL = 750 ppm (55.3/58 mg/kg bw/day, M/F)</p> <p><b>Offspring Toxicity</b></p> <p>NOAEL = 50 ppm (3.8/4.1 mg/kg bw/day, M/F)</p> <p>LOAEL = 750 ppm (55.3/58 mg/kg bw/day, M/F)</p> <p><b>Reproductive</b></p> <p>NOAEL = 1500 ppm (110.6/123.1 mg/kg bw/day, M/F)</p> <p>LOAEL &gt; 1500 ppm</p>	<p>55.3/58-65.5/67 mg/kg/d (M/F): ↓ body-weight gains, food consumption (F<sub>0</sub>&amp;F<sub>1</sub>), histopathological changes in liver hepatocellular hypertrophy—M&amp;F—F<sub>1</sub>, kidney (pigmentation of renal tubules, F<sub>0</sub>—M)</p> <p>110/123-143/146 mg/kg/d (M/F): ↓ body-weight gains, food consumption (F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>—M&amp;F), histopathological changes in liver, hepatocellular hypertrophy—(F<sub>0</sub>, F<sub>1</sub>—M&amp;F), kidney (pigmentation of renal tubules—F<sub>0</sub>—M&amp;F)</p> <p><b>Offspring</b></p> <p>55.3/58 mg/kg/d—F<sub>1a</sub>, F<sub>1b</sub> and F<sub>2</sub> pups: ↓ body weight at lactation days 7, 14 and 21</p> <p>110.6/123-143/146 mg/kg/d—F<sub>1a</sub>, F<sub>1b</sub> and F<sub>2</sub> pups: slight ↓ in time of eye opening</p>
Teratogenicity	<p>Tif:RAIf (SPF), albino rats 24 females/dose 0, 10, 100, 1000 mg/kg bw/day in a 9.5% w/w aqueous solution of sodium carboxymethylcellulose</p>	<p><b>Maternal</b></p> <p>NOAEL = 10 mg/kg bw/day</p> <p>LOAEL = 100 mg/kg bw/day</p> <p><b>Developmental</b></p> <p>NOAEL = 100 mg/kg bw/day</p> <p>LOAEL = 1000 mg/kg bw/day</p>	<p><b>Maternal</b></p> <p>100 mg/kg/d: ↓ food consumption</p> <p>1000 mg/kg/d: ↓ body weight during the treatment and food consumption</p> <p><b>Developmental:</b></p> <p>1000 mg/kg/d: ↓ incidence of enlarged thymus</p> <p><b>No evidence of teratogenicity</b></p>
Teratogenicity	<p>Thomae Russian, Chubb HM Rabbits 19 pregnant females/dose 0, 10, 50, 250, 500 mg/kg bw/day in a 0.5% w/w aqueous solution of sodium carboxymethylcellulose</p>	<p><b>Maternal</b></p> <p>NOAEL = 10 mg/kg bw</p> <p>LOAEL = 50 mg/kg bw/day</p> <p><b>Developmental</b></p> <p>NOAEL = 250 mg/kg bw/day</p> <p>LOAEL = 500 mg/kg bw/day</p>	<p><b>Maternal</b></p> <p>≥ 50 mg/kg/d: ↓ body-weight gain, food consumption and food efficiencies</p> <p><b>Developmental</b></p> <p>500 mg/kg/d: ↓ incidence of skeletal variations (fused sternebrae 3 and 4)</p> <p><b>No evidence of teratogenicity</b></p>

STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	EFFECTS
<b>GENOTOXICITY</b>			
<i>Salmonella</i> Typhimurium/ <i>E. coli</i> (Ames test) CGA-373466— metabolite of CGA-279202	TA 98, TA100, TA 102, TA 1535 TA1537, E.. <i>coli</i> WP2uvrA  (Gene mutation)	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate in the presence and absence S9	NEGATIVE
<i>Salmonella</i> Typhimurium/ <i>E. coli</i> (Ames test) CGA-357261, Z, E-isomer of CGA-279202	TA 98, TA100, TA 102, TA 1535 TA1537, E.. <i>coli</i> WP2uvrA  (Gene mutation)	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate in the presence and absence S9	NEGATIVE
<i>Salmonella</i> Typhimurium/ <i>E. coli</i> (Ames test) NOA 414412 metabolite of CGA-279202	TA 98, TA100, TA 102, TA 1535 TA1537, E.. <i>coli</i> WP2uvrA  (Gene mutation)	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate in the presence and absence S9	NEGATIVE
Mammalian chromosomal aberration (in vitro)	Chinese hamster lung fibroblasts (V79)	Trial 1—30, 87, 92.61, 277.83, 833.50 µg/mL (+S9) 1.14, 10.29, 92.61, 833.50 µg/mL (-S9) Trial 2—11.11, 33.33, 100, 300 µg/mL (+S9) 0.14, 1.23, 11.11 100 µg/mL (-S9) Trial 3—100, 150, 200, 250 µg/mL (+S9) 50, 75, 100 150 µg/mL (-S9)	POSITIVE (both activated and non-activated systems, at cytotoxic and precipitating conditions)
Mammalian chromosomal aberration (in vitro)	Chinese hamster ovary cells (CHO)	At 18 hours—0.049, 0.098, 0.78, 1.56, 1.75, 3.12 µg/mL (-S9) At 42 hours—0.049, 0.098, 0.175, 1.195 µg/mL (-S9) At 3 hours—12.5, 25, 50 µg/mL (+S9) At 3 hours + 15 hours recovery—25, 50, 100 µg/mL (+S9) At 3 hours + 39 hours recovery—12.5, 25, 50, 100 µg/mL (+S9)	NEGATIVE

STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	EFFECTS
Micronucleus Assay (in vivo) (Chromosomal aberrations)	Mouse bone marrow	0, 1250, 2500, 5000 mg/kg bw	NEGATIVE
UDS in vivo (DNA damage/repair)	Primary rat hepatocyte	0.39, 1.56, 6.25, 25, 50 µg/mL	NEGATIVE
Mammalian cytogenetics (in vitro) CGA-279202 CGA-321113	Primary rat hepatocyte and effects on mitochondrial function	5, 10, 30, 100, 300, 600 µM	CGA-279202—toxic at 30 and 100 µM CGA-321113—toxic at 600 µM
<b>SPECIAL STUDIES</b>			
Acute Range-finding Neurotoxicity	Tif:RAIf Sprague-Dawley rats 3/sex/dose 0, 1000, 2000, 3500 mg/kg bw—single dose suspended in 0.5% carboxymethylcellulose in 0.1% (w/v) aqueous polysorbate 80 Observation period—4 days	2000 mg/kg bw is a limit dose which should be used for acute neurotoxicity study	≥ 2000 mg/kg: reduced activity appeared 2–4 hours after administration and reached a maximum at 6–8 hours post-dose 3500 mg/kg bw: reduced activity lasted for 3 days in males while other animal had recovered on study day 2, piloerection at study day 1, ended on study day 2.
Acute Neurotoxicity	Tif:RAIf Sprague-Dawley rats, 10/sex/dose 0, 2000 mg/kg bw—single dose suspended in 0.5% carboxymethylcellulose in 0.1% (w/v) aqueous polysorbate 80. Observation period—15 days.	Systemic toxicity NOAEL = Not determined  LOAEL = 2000 mg/kg bw  Neurotoxicity NOAEL ≥ 2000 mg/kg bw/day	2000 mg/kg bw: ↓ in motor activity in F at study day 1  Considered systemic in origin

STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	EFFECTS
Subchronic Neurotoxicity [See 90-day dietary—rat (4-week recovery)]	Tif:MAGf (SPF)—rat 15/sex/dose 0, 100, 500, 2000 or 8000 (F only) ppm (equal to 0, 6.4, 30.6 or 127.3 mg/kg bw/day (M) 0, 6.8, 32.8, 132.5 or 618.3 mg/kg bw/day (F) 10/sex/dose dosed at 0, 2000 (M) and 8000 ppm (F)—treated for 90 days and 4-week recovery period (FOB and motor activity)	Systemic toxicity NOAEL = 100/500 ppm (M/F) (6.4/32.8 mg/kg bw/day, (M/F))  LOAEL = 500/2000 ppm (M/F) (30.6/132.5 mg/kg bw/day, M/F)  Neurotoxicity NOAEL > 2000/8000 ppm (M/F) (127.3/613.8 mg/kg bw/day, M/F)	30.6/132.5 mg/kg/d (M/F): ↓ food consumption, ↓ body-weight gains, ↓ relative liver and kidney weights (M&F), ↓ food and water intake, ↓ body-weight gains, ↓ total protein and globulin levels in plasma, atrophy of pancreatic parenchyma (F)  127.3/618.3 mg/kg/d (M/F): ↓ body-weight gain (M&F), ↓ water consumption (M&F), ↓ total protein and globulin levels in plasma (F), ↓ cholesterol (M), ↓ glucose and BUN (F), ↑ relative liver weight (M&F), hypertrophy of the hepatocytes, atrophy of pancreatic parenchyma (M&F), atrophy of salivary gland, uterus, thymus (F). Atrophy of pancreas in M after a 4-week recovery. No effect on FOB and motor activity
<b>Compound-induced mortality:</b> No treatment-related mortality in short or chronic toxicity studies.			
<b>Recommended ARfD:</b> Not recommended			
<b>Recommended ADI:</b> 0.038 mg/kg bw/day			



## 449 ピメトロジン

Health Canada

(P-C-449-1)

**Proposed Regulatory Decision Document. Pymetrozine (TGAI) Endeavor 50WG Fulfill  
50WG PRDD2002-03 (2002)**

**Table 1      Toxicology summary table**

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	LD <sub>50</sub> OR LC <sub>50</sub> (mg/kg bw) or (mg/L)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES: Technical</b>			
Oral	Sprague-Dawley rats (5/sex/dose level) (4000, 5000, 6000, 6500, 7000 mg/kg bw)	5693 in males	At ≥5000: clinical signs (hypotactivity, dyspnea, staggered gait to prostration) At ≥6000: mortality <b>Low toxicity</b>
Dermal	Sprague-Dawley rats (5/sex)	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw (limit test)	No mortality or clinical signs <b>Low toxicity</b>
Inhalation	(TIF:RAI f (SPF), hybrids of RII/1 × RII/2) albino rats (5/sex)	LC <sub>50</sub> = > 1.8 mg/L (maximum achieved dose)	No mortality or clinical signs Slightly toxic [CAUTION]
Skin irritation	New Zealand White (NZW) rabbit (3/sex)	No signs of irritation	Non-irritating to skin
Eye irritation	NZW rabbit (3/sex)	maximum average score = 3.13; maximum irritation score (MIS) = 12.8	Conjunctival and iridial effects; minimally irritating to eyes
Skin sensitization (Maurer Optimization)	Pirbright White guinea pig (10/sex)		Potential dermal sensitizer
Acute neurotoxicity	Crl:CD(SD)BR rats (10/sex/dose)  0, 125, 500, 2000 mg/kg bw	NOAEL < 125 mg/kg bw (the lowest dose level)	≥125: ↓ body temperature; ↓ number of rears and motor activity (♂); ↓ tail pinch response (♀) ≥500: tremors (♂); ↓ number rears and motor activity (♀); clinical signs (chromodacryorrhea, chromorhinorrhea, discoloured urine, infrequent stool, stained extremities, head and ventral body) 2000: mortality, ↓ bw (♂); tremors (♀)  No treatment-related neuropathological findings

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	LD <sub>50</sub> OR LC <sub>50</sub> (mg/kg bw) or (mg/L)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES:</b> Formulation products containing 49.8% a.i.			
Oral	Cr1:CD (SD) rats (5/sex) (5000 mg/kg bw)	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw (Limit test)	At 5000: red-stained face and uro-genital area, soft stool, urination of red liquid, thin appearance Low toxicity
Dermal	Sprague-Dawley rats (5/sex)	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw (limit test)	Dermal irritation in all animals clearing by the end of the study Low toxicity
Inhalation	HSD:SD rats (5/sex)	LC <sub>50</sub> > 3.09 mg/L (gravimetric concentration)	No mortality; ↓ activity, piloerection Low toxicity
Skin irritation	NZW rabbit (4 ♂ and 2 ♀)	PDI = 1.3	Very slight erythema and edema Slight dermal irritant
Eye irritation	NZW rabbit (6 animals)	MIS = 5.7	Conjunctival irritation; slight eye irritant
Skin sensitization (closed patch technique, Magnusson and Kligman Test)	Cr1:(HA)BR guinea pig (20 test animals, 10 controls)	Two studies indicate a positive result and one indicates a negative result	Potential dermal sensitizer
STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
<b>SHORT-TERM:</b> Technical			
28-d dermal (6 h/d, 5 d/week for 4 weeks) (98% a.i.)	Tif: RAIF (SPF) Sprague-Dawley rat (10/sex/dose) 0, 10, 100 and 1000 mg/kg bw/d	NOAEL = 1000 mg/kg bw/d the highest dose tested, for both systemic toxicity and dermal irritation	No treatment-related effects

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
28-d oral gavage (98% a.i.)	Tif: RAI (SPF) Sprague-Dawley rat (10/sex/dose)  0, 10, 100 and 600 mg/kg bw/d	NOAEL = 10 mg/kg bw/d  LOAEL = 100 mg/kg bw/d	≥100: ↓ cholesterol, platelet, hepatic hypertrophy; hyperplasia of splenic white pulp; ↓ relative liver weight, thymic atrophy (♂)  600: ↓ bw and FC, anemia (↓ red blood cells, hyperchromasia), ↓ water consumption (WC), ↓ white blood cells, reticulocyte, bilirubinuria, protein, ALK, spleen weights, ↓ glucose, potassium, chloride, ↓ hepatic hypertrophy, ↓ urine density, ↓ spermatozoa (♂)
3-month dietary (98% a.i.)	Tif:MAGf (SPF) mice (10/sex/dose)  0, 1000, 3000 and 7000 ppm	NOAEL or LOAEL not established, since the study was a range- finding study to determine the dose levels for the definitive carcinogenicity study.	≥1000: ↓ relative liver weights, ↓ hepatocyte hypertrophy and centrilobular perivascular-like aggregates of lymphocytes, necrosis of liver  ≥3000: ↓ relative spleen weights  7000: ↓ bw (♂ only)  Note: This study was not submitted to the PMRA; reported results taken from 18-month oncogenicity study.

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
90-d dietary (with 4-week recovery) (98% a.i.)	TIF:RAIF (SPF) rat (10:sex/dose; extra 10:sex at 0 and 5000 ppm for recovery)  0, 50, 500 and 5000 ppm (equal to 0, 3.42, 32.5 and 360 mg/kg bw/d ♂/♀)	NOAEL = 500 ppm (~32.5 mg/kg bw/d)  LOAEL = 5000 ppm (~360 mg/kg bw/d)	5000 ppm: ↓ bw, FC and WC; leucocytosis, ↑ creatinine, bilirubin, P, cholesterol, ↑ ALK, ↑ relative liver, spleen, brain weights, atrophy of thymus; ↑ glucose, K and urine volume, ↑ testis and heart weights, ↑ hepatic hypertrophy, ↑ kidney calcification(♂); bilirubinuria (♀)  After 4-week recovery: Recovery of above effects with the exception of bw; thymus atrophy (♂); leucocytosis (♀)  Control terminal body weight: ♂ 522.7 g; ♀ 302.7 g Control terminal daily food consumption: ♂ 24.1 g; ♀ 16.7 g
90-d dietary neurotoxicity (98.2% a.i.)	Crl:CD(SD)BR rat (10:sex/dose)  0, 500, 1000 and 3000 ppm (equal to 0, 36/41, 68/81 and 201/224 mg/kg bw/d ♂/♀)	NOAEL (systemic toxicity and neurotoxicity) = 1000 ppm (68/81 mg/kg bw/d ♂/♀)  LOAEL = 3000 ppm (210/224 mg/kg bw/d)	3000 ppm: ↑ bw; ↑ repetitive movement ("stereotypy") (♂); tiptoe gait, walking on toes (♀)  No treatment-related gross or microscopic findings including neuropathology were observed.

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
3-month feeding (98% a.i.)	Beagle dog (4/sex/dose)  0, 100, 500 and 2500 ppm (equal to 0, 3/3, 14/15 and 53/60 mg/kg bw/d (♂/♀))	NOAEL = 100 ppm (3 mg/kg bw/d)  LOAEL = 500 ppm (14 mg/kg bw/d for males and 15 mg/kg bw/d for females)	<p>≥500 ppm: ↑ absolute and relative liver weights, hepatocellular necrosis, proliferation of intrahepatic bile ducts, perivascular inflammatory cell infiltration, lymphohistiocytic infiltration in various organs, myopathy of the skeletal muscle, inflammation cell infiltration (stomach, thyroid, myocardium, GI wall); splenic hemosiderosis (♂); ↑ spleen and ovary weights, splenic extramedullary hematopoiesis (♀)</p> <p>2500 ppm: mortality, anemia, bw loss, ↓ FC, cholestasis, hemosiderosis and extramedullary hematopoiesis and edema of gall bladder wall, ↓ prothrombin time, occurrence of phagocytic cells in the mesenteric lymph nodes; ↑ aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase, gamma glutamyl transpeptidase, creatine kinase, testicular tubular atrophy (♂); ↑ AST and ALK, globulin, protein, atrophic lymphatic follicles in the lymph nodes, hypercellularity of the bone marrow (♀)</p>

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
<b>CHRONIC TOXICITY AND ONCOGENICITY: Technical</b>			
12-month feeding + 4-week recovery (98% a.i.)	Beagle dog (4/sex/dose) 0, 20, 200 and 1000 ppm (equal to 0, 0.57, 5.33 and 27.9 mg/kg bw/d) Satellite group (2/sex) dosed with 0 or 1000 ppm to assess recovery	NOAEL = 200 ppm (5.33 mg/kg bw/d)  LOAEL = 1000 ppm (27.8 mg/kg bw/d)	≤200 ppm: ↓ absolute and relative liver weights (♂); absolute liver weight (♀)  1000 ppm: inflammatory liver cell infiltration, myopathy of small and large intestine and skeletal muscle, ↓ testes weight (♂); transient ↓ in bw and FC, anemia (♀)  No remarkable findings in recovery animals, but the number of animals precluded a meaningful evaluation.
18-month oncogenicity (98% a.i.)	Tif:MAGf(SPF) mice (50/sex/dose) 0, 10, 100, 2000 and 5000 ppm (equal to 0, 1.2, 12, 254 and 678 mg/kg bw/d) Satellite groups (10/sex/dose for hematology)	NOAEL= 100 ppm (12 mg/kg bw/d)  LOAEL = 2000 ppm (250 mg/kg bw/d)	2000 ppm: ↓ bw (9% at 2000 ppm, 24% at 5000 ppm), body weight gain (bwg) (15% at 2000 ppm, 44% at 5000 ppm), ↓ relative liver weight, liver hepatocellular hypertrophy, hypercellularity in the bone marrow; extra medullary hematopoiesis in the spleen; ↑ hemosiderosis (♀)  5000 ppm: ↓ survival and spleen weight, ↓ stomach hyperplasia and chronic inflammation, ↓ thymus weight, ↓ adrenal and kidney weights, hemosiderosis in the spleen (♂); ↓ kidney weight, ↓ ovary weight  Carcinogenicity: ↓ hepatic carcinomas in ♂ and ♀ at 2000 and 5000 ppm (incidence of 5, 5, 5, 9, 23 ♂ and 0, 0, 0, 0, 4 ♀ for control to high dose, respectively); ↓ adenoma in ♀ at 5000 ppm (incidence 4, 5, 5, 1, 14 in control to high dose, respectively)

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
24-month combined chronic and carcinogenicity (98% a.i.)	TIF:RAIF (SPF) rat (80/sex/dose) 0, 10, 100, 1000 and 3000 ppm (50/sex/dose for carcinogenicity (24 months) assessment, 10/sex/dose sacrificed after 12 months, 10/sex/dose for hematology and 10/sex/dose for biochemistry and urine; blood samples taken at weeks 13, 27, 53, 78 and 105) (equal to 0, 0.38/0.45, 3.8/4.5, 38.5/46.3 and 123.4/148.3 mg/kg bw/d (♂/♀))	NOAEL = 100 ppm (3.8/4.5 mg/kg bw/d ♂/♀)  LOAEL = 1000 ppm (38.5/46.3 mg/kg bw/d)	≥ 100 ppm: ↑ hepatocellular hypertrophy at 1-year sacrifice (♂) with no incidence in 100 ppm animals at study termination (adaptation)  ≥ 1000 ppm: ↑ bw and bwg ♀ (at 1000 ppm, bwg approximately 12% less than controls ( $p < 0.05$ ) by the end of the first month, persisting throughout study; at 3000 ppm, bw and bwg approximately 34% less than controls); ↑ relative liver, kidney, spleen weights (♂); ↑ follicular epithelial hyperplasia of thyroid (♂)  3000 ppm: ↑ bw and bwg ♂ (approximately 19% less than controls); ↑ FC; ↑ bilirubin, albumin (♂); ↑ cholesterol (♀); ↑ phospholipids (week 13 only); ↑ relative liver, kidney, spleen weights (♀); ↑ brain and testis weights; mottled liver appearance, liver cysts, hepatocellular hypertrophy, focus of cellular changes, biliary cysts; ↑ uterus dilatation and follicular epithelial hyperplasia of thyroid (♀)  Carcinogenicity: ↑ benign hepatoma in 1000 and 3000 ppm females (incidence 0, 0, 0, 2, 7 for control to high dose, respectively), ↑ benign and (or) malignant liver tumours in 1000 and 3000 ppm females (incidence 0, 0, 0, 3, 7 for control to high dose, respectively); no increase in tumour incidence at interim sacrifice

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
<b>REPRODUCTION AND DEVELOPMENTAL TOXICITY</b>			
Multi-generation dietary (98% a.i.)	Tif:RAIf (SPF) rat (30 rats/dose) 0, 20, 200 and 2000 ppm (equal to 0, 1.3/1.6, 13/16 and 128/152 mg/kg bw/d for F <sub>0</sub> ♂/♀; and 1.5/1.8, 15/18 and 159/186 mg/kg bw/d for F <sub>1</sub> ♂/♀)	NOAEL (parental systemic toxicity) = 200 ppm (13–15 mg/kg bw/d F <sub>0</sub> and F <sub>1</sub> ♂, and 16–18 mg/kg bw/d F <sub>0</sub> and F <sub>1</sub> ♀)  NOAEL (offspring toxicity) = 200 ppm (15–18 mg/kg bw/d)  NOAEL (reproductive toxicity) > 2000 ppm (159/186 mg/kg bw/d) the highest dose tested	At 200: ↑ hepatocytes hypertrophy (F <sub>0</sub> and F <sub>1</sub> ♂), ↑ relative liver weights (F <sub>1</sub> ♂ and ♀)  At 2000: ↓ bw and bwg and FC; ↑ relative liver and spleen weights (F <sub>0</sub> ♀; F <sub>1</sub> ♂ and ♀); ↑ Hypertrophy of basophilic cells of pituitary (F <sub>1</sub> ♂) “developmental cyst” in pituitary (F <sub>0</sub> ♂ and ♀); hyperplasia of splenic white pulp lymphatic follicles (F <sub>0</sub> ♀); ↑ hepatocyte hypertrophy (F <sub>0</sub> and F <sub>1</sub> ♀); ↓ pup weight (F <sub>0</sub> day 14 and on, F <sub>1</sub> day 7 and on); delayed eye opening
Teratogenicity (98% a.i. in 0.5% carboxymethylcellulose (CMC))	Tif:RAIF (SPF) rat (24 mated rats/dose) at 0, 30, 100 or 300 mg/kg bw/d from gestation days (GDs) 6–15	NOAEL (maternal toxicity) = 30 mg/kg bw/d  NOAEL (developmental toxicity) = 30 mg/kg bw/d	↓ 100: ↓ bwg and FC  At 300: ↓ skeletal anomalies/variations; one dam with total resorptions  Not teratogenic
Teratogenicity (98% a.i. in 0.5% CMC)	Thomae Russian Chiff:HM rabbit (20 mated rabbits/dose) at 0, 10, 75 and 125 mg/kg bw/d from GDs 7–19	NOAEL (maternal toxicity) = 10 mg/kg bw/d  NOAEL (developmental toxicity) = 10 mg/kg bw/d	≥ 75: ↓ bwg and FC; ↑ early resorptions  At 125: mortality (2 dams), 3 dams at with total resorptions abortion, abortion (1), bw loss (GDs 7–19); ↓ post-implantation loss; ↓ litter size  ≥ 75: ↓ skeletal variations and anomalies (additional 13th rib, fused sternabrae, poor ossification)  Not teratogenic

STUDY	SPECIES AND STRAIN AND DOSES (ppm or mg/kg bw/d)	NOEL OR NOAEL AND LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN AND SIGNIFICANT EFFECTS AND COMMENTS
GENOTOXICITY			
STUDY	TEST SYSTEM	POSITIVE CONTROL	CONCLUSION
<i>Salmonella</i> / Ames Test (98% a.i.) in dimethylsulfoxide (DMSO)	<i>Salmonella typhimurium</i> strains TA98, 100, 1535, 1537 or <i>Escherichia coli</i> WP2uvr at 313, 625, 1250, 2500 or 5000 µg/plate; +/-S9	Positive controls: 2-AA, 2-NF-TA98; 2-AA, NaA - TA100; CP, NaA - TA1535 2-AA, 9-AA - TA1537 2-AA, 4-NQO - WP2uvrA	Negative for mutagenic potential
Mammalian cells in culture gene mutation assay (98% a.i.) in DMSO	Chinese hamster lung cells (V79) at 5.21, 20.83, 83.33 and 333.33 µg/mL; +/-S9	Positive controls: Ethylmethane sulphonate 0.3 µL/mL (-S9) Dimethylnitrosamine 0.1 µg/mL (+S9)	Negative for induction of forward gene mutation in HGPRT locus
In vitro unscheduled DNA synthesis (98% a.i.) in DMSO	Primary rat hepatocytes 2.78, 8.33, 25, 75, 150 and 300 µg/mL	Positive controls: 2-acetoaminofluorene, 45 µM	Negative (no increases in unscheduled DNA synthesis, as determined by nuclear silver grain counts)
Mammalian cytogenetics (in vitro) (98% a.i.) in DMSO	Chinese hamster ovary K1 cells at 2.58, 5.16, 10.31, 20.63, 41.25, 82.5, 165.0 and 330.0 µg/mL	Positive controls: Mitomycin-C, 0.2 µL/mL (-S9) Cyclophosphamide, 40 µg/mL (+S9)	Negative (not clastogenic; no increases in specific or unspecific chromosomal aberrations)
Mammalian cytogenetics (in vivo) (98% a.i.) in arachis oil	Mouse bone marrow micronucleus assays 1. One dose at 4000 mg/kg, killed at 16, 24 and 48 h 2. At 1000, 2000 and 4000 mg/kg bw, killed at 24 h	Positive controls: Cyclophosphamide, 64 µg/mL for both assays	Negative; no increases in micronucleated polychromatic erythrocytes
Compound-induced mortality: Mortality was seen at 6000 mg/kg bw in an acute oral toxicity study (gavage), at >5000 ppm (~360 mg/kg bw/d) in the 90-d rat dietary study, and 2500 ppm (54/60 mg/kg bw/d ♂/♀) in the 90-d dog feeding study.			

#### **Recommended ARfD**

(1) For females 13+, the NOAEL of 75 mg/kg bw/d for the end points of mortality, total resorptions, abortion, and increased post-implantation loss (from the rabbit developmental toxicity study) was chosen. Due to the seriousness of the toxicity end points (mortality, abortion, + post-implantation loss and total resorptions, an extra 3× safety factor is added to the standard inter- ( $\times 10$ ) and intra-species ( $\times 10$ ) uncertainty factors.

$$\text{ARfD} = 75 \text{ mg/kg bw} / 300 = 0.25 \text{ mg/kg bw}$$

(2) For the general population, the LOAEL of 125 mg/kg bw/d from the acute neurotoxicity study was selected. An uncertainty factor of 300 was used to account for the use of a LOAEL.

$$\text{ARfD} = 125 \text{ mg/kg bw} / 300 = 0.42 \text{ mg/kg bw}$$

#### **Recommended ADI**

The lowest NOAEL of 100 ppm (3.8 mg/kg bw/d) was obtained from the 24-month combined chronic and carcinogenicity study in the rat. At the next higher dose of 1000 ppm (39/46 mg/kg bw/d for males and females, respectively), increased relative liver, spleen and kidney weights in both males and females and reduced body weight gain were seen. Increased hyperplasia of the follicular epithelium of the thyroid was also seen in 1000 ppm males. The standard uncertainty factor of 100 was considered adequate.

$$\text{ADI} = 3.8 \text{ mg/kg bw/d} / 100 = 0.038 \text{ mg/kg bw/d}$$

This ADI gives an MOE of >590 for effects in the offspring (NOAEL = 15 mg/kg bw/d), and >100 for a wider spectrum of effects (e.g., blood chemistry, organ weight changes) seen in the subchronic/chronic toxicity study in the dog (NOAEL = 5.33 mg/kg bw/d, which is considered the most sensitive species among the tested animals).

460 ピリデート

Health Canada

(P-C-460-1)

Decision Document. PYRIDATE. E91-01 (1991)

a) 急性毒性－工業用ピリデート

雄および雌イヌにおける急性経口投与時の LD<sub>50</sub> は > 3000 mg/kg 体重である。Wistar 系ラット（雄 LD<sub>50</sub> – 5993 mg/kg 体重、雌 LD<sub>50</sub> – 3554 mg/kg 体重）、Sprague-Dawley 系ラット（雄 LD<sub>50</sub> – 2715 mg/kg 体重、雌 LD<sub>50</sub> – 2195 mg/kg 体重）および Swiss 系マウス（雄 LD<sub>50</sub> – 11,550 mg/kg 体重、雌 LD<sub>50</sub> – 28,400 mg/kg 体重）にピリデートを経口投与したときの毒性は軽微である。ウサギにおける経皮投与時の LD<sub>50</sub> は > 2000 mg/kg 体重であり、ラットでの吸入毒性は 4.4 mg/L を超える。ピリデートは軽度眼刺激物質、中等度皮膚刺激物質であり、モルモットで感作反応を誘発する。

ヒト皮膚感作性

親会社で 3 カ月間～数年間にわたり、ピリデート曝露を受けたヒト 19 名を対象として誘発試験を実施したが、感作反応は記録されなかった。

b) 短期試験：

ラット 3 週間経皮投与試験：この試験におけるピリデートの主作用は、被験部位における軽度～中等度の皮膚刺激性であった。この試験から、用量 1000 mg/kg 体重/日のピリデートをラットに経皮投与しても全身毒性は誘発されないことが示唆された。

ラット 90 日間経口投与試験：用量水準当り雌雄各 20 匹の 8 週齢 Sprague-Dawley 系ラットに用量 0、0.04、0.08、0.16 mL/kg 体重/日のピリデートを菜種油溶液の形で容量 0.1 mL/kg で強制経口投与した。4 週目に用量水準当り雌雄各 5 匹のラットを屠殺し、残りは 13 週目に屠殺した。0.08 mL/kg 体重/日で雄ラット 20 匹中 3 匹が死亡したが、0.16 mL/kg 体重/日で死亡例はなかった。雌ラットの場合、0.16 mL/kg 体重/日で 20 匹中 2 匹が死亡した。用量 0.08 mL/kg 体重/日以上の雌雄両方で肺に重篤な滲出液が認められた。これらの滲出液に関連して脂肪肺炎が認められ、化合物に関連するものではないと考えられた。無影響量

(NOEL) は 0.04 mL/kg 体重/日 (46.2 mg/kg 体重/日と同等) と特定された。

イヌ 90 日間経口投与試験：用量水準当り雌雄各 6 匹のイヌに用量 0、0.04、0.08、0.16 mL/kg 体重/日のピリデートを菜種油溶液の形で容量 0.5 mL/kg で強制経口投与した。0.08 mL/kg 体重/日以上で下痢、不安定歩行および平衡障害が認められた。また、0.08 mL/kg 体重/日以上で用量比例性があると考えられる眼異常の増加も認められた。NOEL は 0.04 mL/kg 体重/日 (46.2 mg/kg 体重/日と同等) と特定された。

イヌ 1 年間経口投与試験：用量水準当り雌雄各 6 匹のイヌに濃度 0、60、240、2000 ppm のピリデートを 372 日間にわたり混餌投与した試験において、2000 ppm で認められた嘔吐発生率の上昇、雄における体重増加の軽度抑制、雌雄両方における網状赤血球数の増加および雄における尿 pH の上昇に基づいて、NOEL は 240 ppm (6 mg/kg 体重/日) であることが示唆された。

### c) 長期試験

ラット慢性毒性/発がん性試験：用量水準当り雌雄各 10 匹のラットに 1 年間、用量水準当り雌雄各 15 匹のラットに 2 年間および用量水準当り雌雄各 50 匹のラットに一生涯(約 120 週間) にわたり濃度 0、80、400、2500 ppm のピリデートを混餌投与する試験を実施した。80 および 2500 ppm 群の雌ラットで血液学的変化 (ヘモグロビン、赤血球沈層容積および赤血球数の低下) が認められたが、400 ppm 群では認められなかった。これらの用量に比例しない変化の生物学的意義は疑わしい。全用量水準の雌ラットで変化 (アラニンアミノトランスフェラーゼおよび乳酸脱水素酵素の低下) が認められた。これらの変化は全ての時点で認められたわけではないが、乳酸脱水素酵素 (LDH) の変化の重症度は 400 および 2500 ppm 群でより顕著であった。全ての用量水準で 12 カ月後のみに雄ラットの相対的甲状腺重量が低下し、この低下は 400 および 2500 ppm 群で最大であった。無毒性量 (NOAEL) は 400 ppm (20 mg/kg 体重/日 ピリデート + 水酸化産物 (CL9673) または 15 mg/kg 体重/日 ピリデート、飼料中の分解に基づく) であると特定された。ラットにおいて、ピリデートに発がん性作用はないと考えられた。

マウス慢性毒性/発がん性試験：用量水準当り雌雄各 15 匹のマウスに 80 週間 (慢性毒性試

験) および用量水準当り雌雄各 50 匹のマウスに 104 週間(発がん性試験)にわたり濃度 0、200、1000、5000 ppm のピリデートを混餌投与する試験を実施した。1000 および 5000 ppm 群の雄マウスにおける相対的肝臓重量の増加に基づいて、NOEL は 200 ppm (28.6 mg/kg 体重/日) と特定された。マウスにおいて、ピリデートに発がん性作用はないと考えられた。

生殖毒性試験：ラット多世代試験(3 世代、各世代 2 同腹児)において、飼料中濃度 0、80、400、2500 ppm を用いて、80 ppm という NOEL を決定した。400 ppm (20 mg/kg 体重/日)において、相対的腎臓重量の上昇および相対的甲状腺重量の低下が認められた。80 ppm (4 mg/kg 体重/日) という NOEL はピリデートと飼料中の加水分解産物に当てはまる。ピリデートの NOEL は 3 mg/kg 体重/日と特定された。

d) 催奇形性試験

ラット：

交配雌性 Him:OFA(SD)SPF 系ラット 20 匹を用いて、用量水準 0、33.3、100、300 mg/kg 体重/日で催奇形性試験を実施した。300 mg/kg 体重/日群で 3 匹、100 mg/kg 体重/日群で 1 匹が死亡した。主要奇形および副次的奇形の発生率、特に、側脳室の拡大および腎臓に対する影響(腎孟の拡張、水腎)の発生率が全ての試験群で高かったが、発生率に明白な用量比例性が認められなかつたことから、NOEL を特定することはできなかつた。このように統計的に有意でない両義にとれる結果が得られたことから、再試験を実施した。

再試験では、交配雌性 Wistar HAM 系ラット 25 匹を使用して、用量水準 55、165、400、495 mg/kg 体重/日で投与を実施した。交配雌性動物 35 匹を対照群とした。400 mg/kg 体重/日以上で母動物死亡、臨床毒性徴候および胎児体重の減少が認められた。いずれの用量水準においても、奇形誘発の証拠は認められなかつた。母動物毒性に基づいて、NOEL は 165 mg/kg 体重/日と特定された。

ウサギ：

用量設定試験において、50 mg/kg 体重/日以上の用量で非妊娠ウサギ(用量水準当り 3 匹)の死亡が認められた。15 mg/kg 体重/日では影響は認められなかつた。

催奇形性試験（対照群の受胎能が非常に不良であったため、追加対照動物の処置を開始しなければならなかった）において、用量水準 0、3.3、10、30 mg/kg 体重/日で投与を行った 1 群 13 匹の交配雌性動物に有害な影響は認められなかった。NOEL は 30 mg/kg 体重/日と 特定された。

用量水準 0、10、30、90 mg/kg 体重/日で用量水準当り 16 匹の交配雌性動物を用いて実施した 2 番目のウサギ催奇形性試験において、有害な影響は認められなかった。従って、NOEL は 90 mg/kg 体重/日と特定された。

e) 変異原性試験

点突然変異：エームス試験、S9 代謝活性化系存在下および非存在下：陰性

DNA 作用：ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験：陰性

細胞形質転換：陰性

染色体異常：小核試験：陰性

ショウジョウバエ：陰性

体細胞突然変異：陰性

f) 要約

ラット多世代生殖毒性試験において、最低の NOEL が認められた。これはピリデート + 水酸化産物 (CL9673) 4 mg/kg 体重/日であった。4 mg/kg 体重/日という NOEL における飼料中の実際のピリデート濃度は約 3 mg/kg 体重/日であった。ピリデートの ADI はピリデートの NOEL (3 mg/kg 体重/日) に 100 倍という安全係数を適用して算出される。

## 477 フェニトロチオン

Health Canada

(P-C-477-1)

Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Fenitrothion.

PACR2003-08 (2003)

実験動物において、フェニトロチオンは試験動物種に応じて軽度～重度の急性経口毒性を示す。限られた情報に基づいて、アカゲザルは急性フェニトロチオン曝露に対して最も感受性の高い動物であると考えられ、ラットが次に感受性の高い動物種である。急性毒性作用はコリンエステラーゼ阻害に関連する作用に代表的なものである。経皮投与によるフェニトロチオンの急性毒性は中等度～軽度である。吸入投与による急性毒性は低いと考えられる。フェニトロチオンは急性皮膚および眼曝露に関して、非刺激性～軽度刺激性を示すと考えられる。ヒトにおいて、フェニトロチオンは皮膚感作物質でないことが明らかになっているが、公表文献から、フェニトロチオンが光アレルゲンである可能性が示唆されている。

## Appendix I Toxicology endpoints for risk assessment for fenitrothion

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg bw/day)	ENDPOINT	STUDY	UF/SF or MOE <sup>c</sup>
Acute Dietary	NOAEL = 0.3	Miosis, cholinesterase inhibition (plasma, erythrocyte and brain)	2-Week Immunotoxicity —Rat	100
ARfD = 0.003 mg/kg bw				
Chronic Dietary	NOAEL = 0.3	Cholinesterase inhibition (erythrocyte)	2-Year Chronic —Rat	100
ADI = 0.003 mg/kg bw/day				
Short-Term <sup>a</sup> Dermal <sup>b</sup>	Oral NOAEL = 0.3	Miosis, cholinesterase inhibition (plasma, erythrocyte and brain)	2-Week Immunotoxicity —Rat	100
Short-Term <sup>a</sup> Inhalation	LOAEL = 0.005	Brain cholinesterase inhibition (♀)	1-Month Inhalation —Rat	300

<sup>a</sup> Duration of exposure is 1–30 days<sup>b</sup> Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 50% should be used in route-to-route extrapolation<sup>c</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and(or) safety factors for dietary assessments. MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments

フェニトロチオンの反復経投与試験で最も高感度なエンドポイントとして、コリンエステラーゼ（血漿、赤血球、脳）の阻害が特定された。このエンドポイントに対する感度に関して、検討した動物種間に顕著な差は認められなかつたが、ラットとサルで最も低い無毒性量（NOAEL）が明らかになった。曝露期間はコリンエステラーゼの阻害度にほとんど、あるいは全く影響しないと考えられた。この他に、やや高い用量において、種々の作用が認められ、多くが有機リン化合物曝露に対する典型的コリン作動性反応であった。また、雌動物の方がフェニトロチオンのコリンエステラーゼ阻害に対する感度が一貫して高いことも明らかになっている。経皮および吸入投与（それぞれウサギおよびラット）によるフェニトロチオンの反復投与でも、最も高感度なエンドポイントとして、コリンエステラーゼ（血漿、赤血球、脳）阻害が特定された。しかしながら、ウサギは経皮投与によるフェニトロチオンのような有機リン化合物曝露に対して、相対的に感度が低いことに注意する必要がある。

フェニトロチオン曝露によって、遅延型神経毒性または神経毒性標的エステラーゼ（NTE）の低下が生じたり、神経病理学的異常が誘発されることはなかった。フェニトロチオン曝露に伴う神経行動作用はコリンエステラーゼ阻害と一致するものである。

フェニトロチオンに催奇形性作用はないが、母動物毒性が認められる用量以上で、胎児変異が見られる。多世代生殖毒性試験において、親動物毒性が誘発される用量水準未満で、後世代動物に有害な影響が誘発されることはなかった。高用量で認められた親動物および生殖毒性作用は、下痢、紅鼻汁、振戦、交配能低下および着床部位数低下などであった。後世代動物作用は、死亡および体重増加抑制、哺育率の低下、生存率の低下、平均同腹児数の低下などであった。

マウスまたはラットを用いた慢性試験において、フェニトロチオンに発がん性作用はないことが明らかになった。得られた知見の重要性（weight of evidence）から、フェニトロチオンに遺伝毒性作用がないことが示唆されたが、いくつかの分析系で陽性結果が認められた。哺乳動物における推定代謝物である C-ニトロソフェニトロチオンは、強力な変異原性物質であることが明らかになっている。フェニトロチオンに関する発がん性試験および in

vivo 哺乳動物遺伝毒性試験で得られた陰性結果は、C-ニトロソフェニトロチオンが生成していないか、生成したとしても発がん性転帰に至らないことを示す証拠となる。現時点において、ヒトの食事因子によって C-ニトロソフェニトロチオンが生成するかどうかは不明である。

哺乳動物において、フェニトロチオンの酸素類似体であるフェニトロオキソンの生成は副次的分解経路によるものであるが、毒性学的に最も重要なフェニトロチオン代謝物であるため、フェニトロオキソンは重要な代謝物である。フェニトロオキソンはフェニトロチオンに比べて約 10 倍高い急性毒性作用を示すことが明らかになっており、コリンエステラーゼ阻害剤としても強力である。

ヒト中毒事例に関して、3000 mg という低い用量のフェニトロチオン摂取で死亡例が報告されており、用量 25,000～50,000 mg の範囲で約半数の症例が死に至った。このデータに基づいて、ヒトでの LD<sub>50</sub> は、体重 70 kg として、約 350～700 mg/kg 体重/日と推定された。約 1500 mg 以上のフェニトロチオン摂取で麻痺が認められた。麻痺に伴って、血漿コリンエステラーゼ活性が低下し、多くの場合、80% を超えていた。



488 フェンチオン

Health Canada

(P-C-488-1)

Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Fenthion.

PACR2003-05 (2003)

フェンチオンの裏づけ毒性データベースは、主として、登録者から入手した試験に基づいている。実験動物において、フェンチオンは経口投与で高い毒性を示し、経皮および吸入投与で中等度の毒性を示した。フェンチオンに皮膚刺激性はなく、眼刺激性は極軽度または全くなく、皮膚感作物質ではないと考えられた。

単回および反復投与後の最も高感度の毒性指標は、神経系が適切に機能するのに必要な酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害またはコリン作動性毒性の臨床徵候であった。経口、経皮および吸入投与によってアセチルコリンエ斯特ラーゼは影響を受けるが、明白な種差または性差は認められなかった。入手されている毒性試験結果から判断して、フェンチオンの経皮吸収率は高いと予想される。反復投与試験において、ラットで投与期間を延長しても毒性が増大することはなかった。フェンチオンが明白な遅延型神経毒性を誘発することではなく、入手されているいづれの神経毒性試験においても、中枢神経系または末梢神経系に対する病理組織学的作用を示す証拠は認められなかった。ラット慢性毒性試験において、最高用量群で角膜瘢痕化、角膜血管新生および無機質化、網膜萎縮、囊下白内障および視神経萎縮が認められた。高用量群および中用量群の雌ラットで網膜電位図の抑制が認められた。ラットまたはマウスにフェンチオンを長期間投与しても、発がん性の証拠は認められなかった。大部分の遺伝毒性試験で問題となる反応は認められなかつたが、マウス小核試験および不定期 DNA 合成試験で陽性結果が得られた。

ラットまたはウサギにおいて、検討した最高用量まで催奇形性の証拠が認められることはなく、発生毒性試験での子宮内フェンチオン曝露後に胎児感受性が上昇することはなかつた。2 世代生殖毒性試験の最高用量において、受胎能の低下、母動物当りの着床部位数の減少、同腹児の数およびサイズの低下、同腹児当りの死産児動物数の増加などの生殖作用

が認められたが、親動物で有意なコリンエステラーゼ活性の低下を誘発する用量水準で認められたものであった。高用量群の後世代動物で認められた作用は、生存率および離乳率の低下やコリンエステラーゼ活性の低下などであった。この試験で得られた結果から判断して、フェンチオン投与によって、成熟動物と比較して後世代動物の感受性が上昇することはないと考えられた。内分泌搅乱を示唆する唯一の作用は、ラット慢性毒性および生殖毒性試験で認められた精巣上体空胞化であったが、これらの所見は、有意なコリンエステラーゼ抑制を惹起する用量以上で認められたものであった。

最も高感度の毒性指標、すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害および（または）コリン作動性毒性徴候に関する無毒性量（NOAEL）に基づいて参考用量が設定されている。

## **Appendix II      Toxicology end points for health risk assessment for fenthion**

EXPOSURE SCENARIO	DOSE (mg/kg bw/d)	ENDPOINT	STUDY	UF/SF or MOE <sup>b</sup>
Acute Dietary	NOAEL = 0.2	No erythrocyte cholinesterase inhibition in first week of study	23-Month Oral Toxicity - Monkey	100
		ARfD = 0.002 mg/kg bw		
Chronic Dietary	LOAEL = 0.03	Brain cholinesterase inhibition	102-Week Dietary Chronic Toxicity and Oncogenicity—Mouse	300
		ADI = 0.0001 mg/kg bw/d		
Short-Term <sup>a</sup> Dermal <sup>c</sup>	Oral NOAEL = 0.2	No erythrocyte cholinesterase inhibition in first week of study	23-Month Oral Toxicity—Monkey	100
Short-Term <sup>a</sup> Inhalation	Inhalation NOAEL = 0.27	Clinical signs of neurotoxicity	3-Week Inhalation Toxicity—Rat	100

<sup>a</sup> Duration of exposure is 1–7 days

<sup>b</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and (or) safety factors for dietary assessments, MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments

<sup>c</sup> Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation

493 フエンブコナゾール

Health Canada

(P-C-493-1)

Regulatory Note. Fenbuconazole. REG2003-03 (2003)

### Appendix I Summary table of toxicology studies for fenbuconazole

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES—TECHNICAL</b>			
Oral	Mouse—CD-1, 5/sex/group; 0 and 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> >5000 mg/kg bw	No treatment-related finding <b>LOW TOXICITY</b>
Oral	Rat—Crl:CD BR, 5/sex/group; 1, 2, 3, 4, and 5 g/kg bw	LD <sub>50</sub> >5 g/kg bw	≤1 g/kg bw: Lower body weight gain, both sexes, week 1 only ≥2 g/kg bw: Ataxia, lacrimation, salivation, passiveness, and arched back. Recovery was complete by day 8. 5 g/kg bw: One male and 2 females died; reddened glandular stomach and enlarged adrenal glands at necropsy. <b>LOW TOXICITY</b>
Dermal	Rat—Crl:CD BR, 5/sex/group; 0 and 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> >5000 mg/kg bw	No treatment-related finding No skin irritation <b>LOW TOXICITY</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Inhalation	Rat—Sprague-Dawley, 5/sex; 2.1 mg/L	LC <sub>50</sub> >2.1 mg/L	MMAD = 9.8 $\mu$ m, GSD not calculated; however, 18.6% of particles < 3 $\mu$ m. Clinical observations observed were apathy, hunched posture, laboured respiration, piloerection, and chromodacryorrhea. Complete recovery by study day 3. <b>LOW TOXICITY</b>
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 3/sex; 0.5 g dose	MAS = 0.00/8.0	<b>NON-IRRITATING</b>
Eye Irritation	Rabbit—NZW, 9 males; 0.1 g dose	MAS = 0.00/110	<b>MINIMALLY IRRITATING</b>
Skin Sensitization (Buehler Closed Patch Method)	Guinea pig—Hartley, 10/sex in test group, 5/sex in positive and negative control groups. Test material administered 25% for induction and 20% for challenge. Positive control DNCB	Test material did not elicit any dermal reactions. No evidence of sensitization  Positive control was sensitizing, demonstrating responsiveness of assay.	<b>NOT A SENSITIZER</b>
<b>ACUTE STUDIES - FORMULATION (INDAR 75WP)</b>			
Oral	Rat—Crl: CD BR, 5/sex/group; 1, 2, 3, 4, and 5 g/kg bw	Combined LD <sub>50</sub> >4 g/kg bw (confidence limits of 3.6 and 4.5 g/kg bw).	1 g/kg bw: Lower body weight gain, study week 1, males only ≥2 g/kg bw: Treatment-related mortality; lower body weight gain, both sexes, week 1 only. Ataxia, lacrimation, passiveness, yellow/brown-stained ano-genital area, unthrifty appearance, reddened extremities, and arched back; recovery was complete by day 7. Necropsy findings (decadents only): reddened intestines and stomach, black/red areas attached to the mucosal surface of the stomach. <b>LOW TOXICITY</b>
Dermal	Rat—Crl: CD BR, 6/sex; 2 g/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2 g/kg bw	Reddened skin, tan stained skin, desiccation and pinpoint scabs first observed on study day 1 with complete recovery by day 11. <b>LOW TOXICITY</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Inhalation	Rat—Sprague-Dawley, 5/sex; 4.4 mg/L	LC <sub>50</sub> > 4.4 mg/L	MMAD = 2.62 $\mu$ m, GSD = 1.76 $\mu$ m Ruffled fur, both sexes; red serous secretion from the nose and laboured breathing, females only. Complete recovery by day 3. White gray/black brown/dark red foci on the lungs (all males, 1 female). <b>LOW TOXICITY</b>
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 6 males; 0.5 g dose	MAS = 0.17/3.0	Very slight erythema which cleared by 24 hours. Treatment did not result in edema. <b>MINIMALLY IRRITATING</b>
Eye Irritation	Rabbit—NZW, 6 males; 0.1g dose	MAS = 3.3/110	Slight conjunctival irritation, cleared by 48 hours. Treatment did not affect the cornea or iris. <b>MINIMALLY IRRITATING</b>
Skin Sensitization (Buehler Closed Patch Procedure)	Guinea pig—Hartley, 10/sex in test group, 5/sex in positive and negative control groups. Test material administered 20% for induction and for challenge. Positive control DNCB	Test material did not elicit any evidence of sensitization.  Positive control was sensitizing, demonstrating responsiveness of assay.	<b>NOT A SENSITIZER</b>

**SHORT TERM - TECHNICAL**

28-day dermal	Rats—Crl: CD BR 6/sex/group; No treatment (sham control), RH-57592 formulation blank, RH-57592 technical at 1.0 g a.i./kg bw/day, RH-57592 2F at 0.0625 g a.i./kg bw/day, RH-57592 2F at 0.25 g a.i./kg bw/day or RH-57592 2F at 1.0 g a.i./kg bw/day	<b>Systemic toxicity:</b> LOAEL could not be determined since there were no treatment-related systemic effects.  <b>NOAEL = 1.0 g a.i./kg bw/day.</b>  <b>Dermal toxicity:</b> LOAEL could not be determined since there were no treatment-related systemic effects.  <b>NOAEL = 1.0 g a.i./kg bw/day.</b>	No systemic treatment-related effects at any dose level tested.  <b>Dermal findings:</b> Acanthosis, parakeratosis, eschar or superficial exudate, and necrosis of the epidermis. These findings were attributed to the non-active ingredients of the 2F formulation and not to the active ingredient itself.
---------------	---	--	---

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
3-month dietary	Mouse—CD-1; 10/sex/group; 0, 540, 1000, 3000 and 10 000 ppm (equal to 0, 85.59, 158.40, 465.37, and 964.01 mg/kg bw/day for males, and 0, 113.46, 201.93, 595.30, and 2014.99 mg/kg bw/day for females). Compound consumption in the 10 000 ppm group is based on data from the first 2 weeks of the study only, because of treatment-related mortality.	LOAEL = 85.59/113.46 mg/kg bw/day NOAEL could not be determined since there were treatment-related effects observed at all dose levels tested.	85.59/113.46, 158.40/201.93 and 465.37/595.30 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain (465.37 only, males); increased liver weights; hepatocyte hypertrophy, hepatocyte vacuolation and hepatocyte necrosis; decreased triglycerides; decreased cholesterol; increased ALAT (465.37 only, males) 964.01/2014.99 mg/kg bw/day: Not tolerated. Resulted in 80% and 100% mortality for males and females, respectively, by study week 3.
3-month dietary	Mouse—CD-1; 10/sex/group; 0, 20, 60, 180, and 540 ppm (equal to 0, 3.8, 11.1, 38.6, and 99.1 mg/kg bw/day for males, and 0, 5.7, 17.6, 50.4, and 139.2 mg/kg bw/day for females).	Males: LOAEL = 28.6 mg/kg bw/day NOAEL = 11.1 mg/kg bw/day  Females: LOAEL = 139.2 mg/kg bw/day NOAEL = 50.4 mg/kg bw/day	3.8/5.7 and 11.1/17.6 mg/kg bw/day: No treatment-related finding 28.6 mg/kg bw/day: Males only affected—increased liver weight, hepatocyte hypertrophy and single cell necrosis; increased SGPT 99.1/139.2 mg/kg bw/day: Increased liver weight, hepatocyte hypertrophy and vacuolation; focal/single cell necrosis; increased SGPT and SGOT
3-month dietary	Rat—CrF:CD BR; 10/sex/group; 0, 20, 80, 400, and 1600 ppm (equal to 0, 1.3, 5.1, 25.3, and 103.0 mg/kg bw/day for males, and 0, 1.5, 6.3, 31.5, and 123.9 mg/kg bw/day for females)	Males: LOAEL = 5.1 mg/kg bw/day NOAEL = 1.3 mg/kg bw/day  Females: LOAEL = 31.5 mg/kg bw/day NOAEL = 6.3 mg/kg bw/day	1.3/1.5 mg/kg bw/day: No treatment-related findings 5.1 mg/kg bw/day: Males only affected—hepatocyte vacuolation 25.3/31.5 mg/kg bw/day: Increased liver weight, hepatocyte hypertrophy and vacuolation 103.0/123.9 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain (females only); increased liver weight; hepatocyte hypertrophy and vacuolation; decreased triglycerides; increased cholesterol and GGT (females only); follicular cell hypertrophy in the thyroid

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
3-month dietary	Dog—Beagle; 4/sex/group; 0, 30, 100, 400, and 1600 ppm (equal to 0, 0.97, 3.30, 13.27, and 50.40 mg/kg bw/day for males, and 0, 1.05, 3.48, 13.98, and 53.27 mg/kg bw/day for females)	LOAEL = 13.27/13.98 mg/kg bw/day NOAEL = 3.30/3.48 mg/kg bw/day	0.97/1.05 and 3.30/3.48 mg/kg bw/day: No treatment-related findings 13.27/13.98 mg/kg bw/day: Increased liver weight; hepatocyte vacuolation (males only); hepatocyte hypertrophy 50.40/53.27 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain, food intake and food efficiency; increased liver weight; hepatocyte hypertrophy; increased alkaline phosphatase; increased SGPT and GGT (females only); decreased total protein, albumin and globulin (females only); increased triglycerides (males only); marginally decreased RBC count, Hgb and HCT (females only)
1-year dietary	Dog—Beagle; 4/sex/group; 0, 15, 150, and 1200 ppm (equal to 0, 0.54, 5.2, and 47.8 mg/kg bw/day for males, and 0, 0.62, 5.2, and 46.4 mg/kg bw/day for females).	LOAEL = 47.8/46.4 mg/kg bw/day NOAEL = 5.2 mg/kg bw/day	0.54/0.62 and 5.2 mg/kg bw/day: No adverse treatment-related effects 47.8/46.4 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain; increased liver, thyroid and adrenal weights; hepatocyte hypertrophy; hepatocyte pigment; increased alkaline phosphatase; decreased total protein and albumin

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY—TECHNICAL</b>			
78-week dietary	Mouse—CD-1 mice, 60/sex/group; 0, 10, 200, and 650 ppm for males (equal to 0, 1.28, 26.28, and 85.26 mg/kg bw/day) and 0, 10, 650, and 1300 ppm for females (equal to 0, 1.59, 104.64, and 208.84 mg/kg bw/day)	<p><b>Chronic effects</b></p> <p>Males: LOAEL = 26.28 mg/kg bw/day NOAEL = 1.28 mg/kg bw/day</p> <p>Females: LOAEL = 104.64 mg/kg bw/day NOAEL = 1.59 mg/kg bw/day</p> <p><b>Oncogenicity</b></p> <p>Males: An increased incidence of hepatocellular carcinomas was noted at 85.26 mg/kg bw/day.</p> <p>Females: An increased incidence of hepatocellular adenomas and combined adenomas and carcinomas was noted at 208.84 mg/kg bw/day</p>	<p>1.28/1.59 mg/kg bw/day: No adverse treatment-related effects</p> <p>26.28 mg/kg bw/day (males): Increased liver weight; hepatocyte enlargement and vacuolization</p> <p>85.26/104.64 mg/kg bw/day: Increased liver weight; enlarged livers (males only); hepatocyte enlargement and vacuolization</p> <p>208.84 mg/kg bw/day (females): Increased liver weight; enlarged livers; hepatocyte enlargement and vacuolization</p>
2-year dietary	Rat—Sprague-Dawley, 70/sex/group; 0, 8, 80, and 800 ppm (equal to 0, 0.30, 2.91, and 29.46 mg/kg bw/day for males and 0, 0.38, 3.89, and 42.29 mg/kg bw/day for females)	<p><b>Chronic effects</b></p> <p>LOAEL = 29.46/42.29 mg/kg bw/day NOAEL = 2.91/3.89 mg/kg bw/day</p> <p><b>Oncogenicity</b></p> <p>Males: An increased incidence of thyroid follicular cell adenomas and combined thyroid follicular cell adenomas and carcinomas was noted at 29.46 mg/kg bw/day.</p> <p>Females: No evidence of treatment-related oncogenicity</p>	<p>0.30/0.38 mg/kg bw/day and 2.91/3.89 mg/kg bw/day: No adverse treatment-related effects</p> <p>29.46/42.29 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain (males only); increased liver and thyroid weights; increased cholesterol (females); enlarged thyroids (males); hepatocyte enlargement and vacuolization; thyroid focal cystic hyperplasia (males)</p>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
2-year dietary, supplementary study	Male rats—Sprague-Dawley, 60/sex/group; 0, 800, and 1600 ppm (equal to 0, 28.87, and 62.07 mg/kg bw/day)	Chronic effects LOAEL = 28.87 mg/kg bw/day NOAEL could not be determined since there were treatment-related findings at both dose levels tested  Oncogenicity An increased incidence of thyroid follicular cell adenomas and combined thyroid follicular cell adenomas and carcinomas was noted at 62.07 mg/kg bw/day	18.87 mg/kg bw/day: Decreased food efficiency; increased liver weight; hepatocyte enlargement and vacuolization; increased cholesterol  62.07 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain; decreased food efficiency; increased liver weight; hepatocyte enlargement and vacuolization; thyroid follicular cell hypertrophy; increased cholesterol. (Decreased plasma thyroxine, week 103; increased TSH, weeks 85 and 103)

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>REPRODUCTION/DEVELOPMENTAL TOXICITY—TECHNICAL</b>			
Two-generation dietary, one litter per generation	Rat—Cr:CD BR, 25/sex/group; 0, 8, 80, and 800 ppm (equal to 0, 0.6, 5.8, and 61.3 mg/kg bw/day for males, and 0, 0.6, 6.4, and 66.4 mg/kg bw/day for females)	Systemic Toxicity LOAEL= 61.3/66.4 mg/kg bw/day NOAEL=5.8/6.4 mg/kg bw/day  Reproductive toxicity Males: LOAEL could not be determined since there were no treatment-related effects at any dose level tested NOAEL = 61.3 mg/kg bw/day Females: LOAEL = 66.4 mg/kg bw/day NOAEL = 6.4 mg/kg bw/day  Offspring toxicity LOAEL = 61.3/66.4 mg/kg bw/day NOAEL = 5.8/6.4 mg/kg bw/day	0.6 mg/kg bw/day: No treatment-related effects 6.4 mg/kg bw/day (females): Slightly increased liver weight ( $P_2$ females only; non-adverse) 61.3/66.4 mg/kg bw/day: Mortality (females only); decreased body weight gain and food intake; increased liver weight; increased thyroid weight (males); increased adrenal weight (females); hepatocyte hypertrophy and vacuolation; thyroid follicular cell hypertrophy; hypertrophy of zona glomerulosa of the adrenal ( $P_1$ females; $P_2$ males and females)  Males: No treatment-related reproductive effect at any dose level tested Females: 66.4 mg/kg bw/day: Decreased number delivering; decreased litter size; decrease in the number and percentage of dams with liveborn pups; decreased gestation index; increase in the number and percentage of dams with stillborn pups; increase in number of litters with no viable offspring ( $P_1$ only)  61.3/66.4 mg/kg bw/day: Lower pup viability; lower pup body weight

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Teratogenicity oral gavage	Female rats—Crl: CD BR, 25/group; 0, 30, 75 or 150 mg/kg bw/day.	<p>Maternal toxicity LOAEL = 75 mg/kg bw/day NOAEL = 30 mg/kg bw/day</p> <p>Developmental toxicity LOAEL = 75 mg/kg bw/day NOAEL = 30 mg/kg bw/day</p> <p>Teratogenicity LOAEL could not be determined since there were no treatment-related findings NOAEL = 150 mg/kg bw/day</p>	<p>30 mg/kg bw/day: No treatment-related effects</p> <p>75 mg/kg bw/day: Alopecia; scant feces; lower body weight and body weight gain; lower corrected body weight and body weight gain; lower gravid uterus weight</p> <p>150 mg/kg bw/day: Alopecia; scant feces; thin appearance; red vaginal discharge; lower body weight and body weight gain; lower corrected body weight and body weight gain; lower gravid uterus weight</p> <p>30 mg/kg bw/day: No treatment-related effect</p> <p>75 mg/kg bw/day: Decreased number of live fetuses; increased post-implantation loss; increase in partially or unossified sternabrae</p> <p>150 mg/kg bw/day: Decreased number of live fetuses; increased post-implantation loss; increase in resorptions; lower fetal body weight; increase in rudimentary 14<sup>th</sup> ribs; increase in partially or unossified sternabrae; increase in partially or unossified pubes</p> <p>No treatment-related teratogenic effects were noted at any dose level tested</p>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Teratogenicity oral gavage	Female rabbits—NZW, 20/group; 0, 10, 30, and 60 mg/kg bw/day.	Maternal toxicity LOAEL = 30 mg/kg bw/day NOAEL = 10 mg/kg bw/day  Developmental toxicity LOAEL = 60 mg/kg bw/day NOAEL = 30 mg/kg bw/day  Teratogenicity LOAEL could not be determined since there were no treatment-related findings NOAEL = 30 mg/kg bw/day	10 mg/kg bw/day: No treatment-related effects 30 mg/kg bw/day: Decreased food intake; anorexia; soft or scant feces 60 mg/kg bw/day: Mortality, loss in body weight; decreased food intake; abortions; anorexia and soft or scant to no feces; red discharge  10 and 30 mg/kg bw/day: No treatment-related effects 60 mg/kg bw/day: Abortions and total resorption of litters (increased post-implantation loss)  No treatment-related teratogenic effects were noted at any dose level tested.  NOTE: A meaningful evaluation of soft tissue, visceral, or skeletal effects could not be conducted in the 60 mg/kg bw/day group (maternally toxic dose level) since only one litter was produced.

MUTAGENICITY—TECHNICAL

STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<i>Bacillus subtilis</i> , mammalian activation recombination repair assay	<i>B. subtilis</i> , strains H17 (rec+) and M45 (rec-)	625, 1250, 2500, 5 000, 10 000, and 50 000 µg/40 µL/plate, ± S9	Negative
<i>S. typhimurium</i> , mammalian activation gene mutation assay	<i>S. typhimurium</i> —TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537	Assay 1: 50, 200, 500, 2000, and 5000 µg/plate, ± S9 Assay 2: 30, 50, 90, 160, and 300 µg/plate for strains TA100, TA1535, and TA1537, ± S9	Negative
<i>S. typhimurium</i> , mammalian activation gene mutation assay	<i>S. typhimurium</i> —TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1537	Assay 1: 20, 50, 200, 500, and 2000 µg/plate, ± S9 Assay 2: 160, 300, 500, 900, and 1600 µg/plate, ± S9; 30, 50, 90, 160, and 300 µg/plate, -S9	Negative

STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<i>S. typhimurium</i> , mammalian activation gene mutation assay	<i>S. typhimurium</i> —TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537	Assay 1: 50, 200, 500, 2000, and 5000 µg/plate, ± S9 Assay 2: 30, 50, 90, 160, and 300 µg/plate for strains TA1535 and TA1537, ± S9. 0.2, 0.5, 2, 5, and 20 µg/plate for strain TA98, ± S9 160, 300, 500, 900, and 1600 µg/plate for strain TA100, ± S9	Negative.
<i>E. coli</i> , mammalian activation gene mutation assay	<i>Escherichia coli</i> , strain WP2uvrA	156.25, 312.5, 625, 1250, 2500 and 5000 µg/plate, ± S9	Negative
Gene mutation assay	Chinese Hamster Ovary (CHO) cells	Assay 1: 10, 20, 30, 40, and 50 µg/mL, -S9 10, 35, 45, and 60 µg/mL, +S9 Assay 2: 15, 20, 25, 30, 35, and 40 µg/mL, -S9 30, 40, 45, 50, 55, and 60 µg/mL, +S9	Negative
Gene mutation assay	CHO cells	0, 3, 5, 10, 20, and 30 µg/mL, ± S9	Negative
Micronucleus assay, in vivo	Rat bone marrow cells	0 (vehicle control), 0.25, 1.25, and 2.5 g/kg bw, 15 rats/sex/group	Negative
Unscheduled DNA Synthesis	Rat Primary Hepatocytes	2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, and 15.0 µg/mL	Negative
MUTAGENICITY—RH-11929			
<i>S. typhimurium</i> , mammalian activation gene mutation assay	<i>S. typhimurium</i> —TA 98, TA 100, TA 1535, and TA 1537	0, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500, and 5000 µg/plate, ± S9	Negative
MUTAGENICITY—RH-11930			
<i>S. typhimurium</i> , mammalian activation gene mutation assay	<i>S. typhimurium</i> —TA 98, TA 100, TA 1535 and TA 1537	0, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, and 1000 µg/plate for strains TA100, TA1535, and TA 1537, ± S9 0, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500, and 5000 µg/plate for strain TA98, ± S9	Negative

STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
SPECIAL STUDIES—TECHNICAL			
Hepatic effects, 4-week feeding study	<p>Female mice—CD-1, 10/sex/group; 0, 20, 60, 180, and 300 ppm (equal to 0, 5.2, 13.6, 47.4, and 323.6 mg/kg bw/day)</p> <p>Positive control phenobarbital, 230.0 mg/kg bw/day</p> <p>Male rats—Ctrl: CD BR, 10/sex/group, 0 or 1600 ppm (equal to 0 and 130.0 mg/kg bw/day)</p> <p>Positive control phenobarbital, 86.9 mg/kg bw/day</p>	<p>Liver effects:</p> <p>LOAEL = 180 ppm (equal to 47.4 mg/kg bw/day)</p> <p>NOAEL = 60 ppm (equal to 13.6 mg/kg bw/day)</p>	<p>Mice: 5.2 and 13.6 mg/kg bw/day: No treatment-related effects 47.4 mg/kg bw/day: ↑ cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2B); ↑ PROD activity. 323.6 mg/kg bw/day and phenobarbital: Increased liver weight; liver histopathology; hepatocyte proliferation (week 1 only); ↑ cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2B); ↑ cytochrome b<sub>6</sub>; ↑ PROD activity.</p> <p>Rats: 130.0 mg/kg bw/day and phenobarbital: Increased liver weight; liver histopathology; ↑ cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2B); ↑ cytochrome b<sub>6</sub>; ↑ PROD activity.</p> <p>After a 6-week recovery period: Complete reversibility for all noted effects in mice and rats related to treatment with RH-7592 and phenobarbital</p>
Thyroid function and hepatic clearance of thyroxine, 13-week feeding study	<p>Male rats—Ctrl: CD BR, 10–20/group; 0, 8, 800, 1600, and 3200 ppm (approximately equal to 0, 0.6, 57.9, 115.9, and 231.2 mg/kg bw/day). [↑ mg/kg bw/day determinations are approximate since values were calculated from data obtained from study weeks 1, 2, 3, 4, 5, 8, and 13 only.]</p>	<p>Thyroid function:</p> <p>LOAEL = 57.9 mg/kg bw/day</p> <p>NOAEL = 0.6 mg/kg bw/day</p>	<p>0.6 mg/kg bw/day: No treatment-related effects 57.9 mg/kg bw/day: Increased liver and thyroid weights; hyperplasia/hypertrophy of thyroid follicular cells; ↑ TSH (wk 4) 115.9 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain; increased liver and thyroid weights; hyperplasia/hypertrophy of thyroid follicular cells; ↑ TSH (wk 4); ↑ T<sub>4</sub> (wk 13) 231.2 mg/kg bw/day: Decreased body weight gain; increased liver and thyroid weights; hyperplasia/hypertrophy of thyroid follicular cells; ↑ TSH (wk 4 and 13); ↑ T<sub>4</sub> (wk 4 and 13); ↓ rT<sub>3</sub> (wk 4); ↑ biliary excretion of T<sub>4</sub></p> <p>After a 9-week recovery period: Complete reversibility for all noted effects in rats related to treatment with RH-7592 and phenobarbital</p>

**Recommendation for ADI:** 0.0128 mg/kg bw/day, based on the lowest NOAEL of 1.28 mg/kg bw/day in the mouse oncogenicity study, and using a 100-fold safety factor. This provides a margin of safety (MOS) of 500× for reproductive toxicity.

**Recommendation for ARfD:** For females 13+ years: 0.10 mg/kg bw/day, based on the lowest NOAEL of 30 mg/kg bw/day in the rat and rabbit teratology studies, and using a 300-fold uncertainty factor. This is based on the standard uncertainty factor of 100 with an additional 3-fold uncertainty factor due to the severity of the toxicological endpoint, i.e., increased postimplantation loss and a decrease in the number of live fetuses/litter.

There is no indication of increased susceptibility of rat or rabbit fetuses to in utero and/or postnatal exposure in the developmental and reproductive toxicity studies.

**Carcinogenicity:** There was evidence of oncogenic/carcinogenic potential of fenbuconazole in rodents. For rats, there was an increased occurrence of thyroid follicular cell benign tumours and combined thyroid follicular cell benign and/or malignant tumours in males (28.87 mg/kg bw/day). For mice, this was based on the occurrence of an increased trend for malignant liver tumours in males (85.26 mg/kg bw/day) and an increase in benign liver tumours and combined benign and/or malignant liver tumours in females (208.84 mg/kg bw/day). The proposed mechanistic pathway for the thyroid tumours in rats was scientifically supported by sound mechanistic data, i.e., prolonged stimulation of the thyroid by TSH leads to chronic follicular hypertrophy/hyperplasia, progressing to follicular neoplasia of the thyroid. However, the proposed mechanistic pathway for the liver tumours in mice did not provide a convincing hypothesis. The in vitro and in vivo mutagenicity assays yielded negative results for genotoxic potential. It is therefore recommended that, for the purpose of risk characterization, a low-dose extrapolation model be applied for human risk ( $Q_1^*$ ), based on the induction of liver carcinomas in male mice. The  $Q_1^*$  for fenbuconazole is  $1.54 \times 10^{-2}$  (mg/kg bw/day)<sup>1</sup> in human equivalents.

497 フェンヘキサミド

Health Canada

(P-C-497-1)

Proposed Regulatory Decision Document. Fenhexamid. PRDD2003-04 (2003)

**Table 1 Summary of the toxicity studies with fenhexamid**

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES—TECHNICAL</b>			
Oral	Rat—Wistar, 5/sex, 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	<b>LOW ACUTE TOXICITY</b>
Dermal	Rat—Wistar, 5/sex, 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	<b>LOW ACUTE TOXICITY</b>
Inhalation	Rat—Wistar, 5/sex, 5.057 mg/L (dust)	LC <sub>50</sub> > 5.057 mg/L	<b>LOW ACUTE TOXICITY</b>
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 3 females, 0.5 g dose	PIS = 0	<b>NON IRRITATING</b>
Eye Irritation	Rabbit—NZW, 3 females, 0.1 mL dose	MAS = 0	<b>NON IRRITATING</b>
Skin Sensitization (Buehler method)	Guinea pig (Bor:DHPW) 500 mg test material administered for induction and challenge		<b>NOT A SENSITIZER</b>
<b>ACUTE STUDIES—FORMULATION ELEVATE 50 WDG Fungicide</b>			
Oral	Rat—Wistar, 5/sex, 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw	Clinical observations of soft feces in 3/rats/sex at 5 hours post-treatment with recovery by day 1. <b>LOW ACUTE TOXICITY</b>
Dermal	Rat—Wistar, 5/sex, 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw	No clinical signs of toxicity. <b>LOW ACUTE TOXICITY</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Inhalation			Waiver of the requirement of the submission of an acute inhalation study with Elevate 50 WDG Fungicide. <b>LOW ACUTE TOXICITY</b>
Skin Irritation	Rabbit—NZW, 3 females, 0.5 g dose	PIS = 1.3	Observation of slight-to-moderate erythema and slight edema in 3/3 rabbits with clearing by days 7 (2/3) and 14 (all animals). <b>SLIGHTLY IRRITATING</b>
Eye Irritation	Rabbit—NZW, 0.1 mL dose; 3 females	MAS = 1.0	Minimal conjunctival irritation (erythema, chemosis) which was fully reversible within 7 days. <b>MINIMALLY IRRITATING</b>
Skin Sensitization (Modified Buehler method)	Guinea pig—Hed Win: DH (previously termed Bor:DHPW) Administered as paste for induction and 50% for challenge.		NOT A SENSITIZER

#### SUBCHRONIC TOXICITY—ORAL STUDIES

90-day dietary	Mouse—B6C3F1 10/sex/group, 0, 100, 1000 and 10 000 ppm (0, 26.5, 266.5 or 3283.5 mg/kg/day in males and 0, 51.6, 453.9 or 5151.1 mg/kg/day in females)	NOAEL = 1000 ppm (266.6/453.9 mg/kg/day in males/females).	LOAEL = 10 000 ppm; ↑ serum cholesterol, bilirubin and creatinine, ↑ kidney weights; ↑ water and food consumption (males); food efficiency (males); renal effects and marginal alterations of liver function (↑ serum cholesterol, bilirubin, ↑ ASAT, ALAT), marginal ↑ in liver weights and ↑ glycogen content of hepatocytes (males).
4-week dietary	Rat—Wistar, 10/sex/group, 0, 100, 300 or 1000 mg/kg/day	NOAEL = 1000 mg/kg/day	No treatment-related effects at any dose level tested.
56-day oral bioavailability study	Rat—Wistar, 10/sex/group 0, 1000, 5000, 10 000, 15 000 or 20 000 ppm (57.5, 284.7, 575.7, 943.8, and 1217.1 mg/kg/day for males and 78.0, 407.1, 896.5, 1492.5 and 1896.7 mg/kg/day for females)		Saturation in intestinal absorption achieved in males at 944 to 1217 mg/kg/day. Not achieved in females at 1897 mg/kg/day.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
90-day dietary	Rat—Wistar, 10/sex/group 0, 2500, 5000, 10 000 or 20 000 ppm (0, 202, 415, 904, and 1904 mg/kg/day for males and 0, 270, 549, 1132 and 2824 mg/kg/day for females)	NOAEL = 5000 ppm (415 mg/kg/day) in males and 10 000 ppm (1132 mg/kg/day) in females.	No clinical signs/mortalities. LOAEL (males) = 10 000 ppm; ↓ bw and bwg, ↓ food consumption, ↓ food efficiency, ↑ ALAT. LOAEL (females) = 20 000 ppm; ↑ food consumption, ↓ food efficiency, ↓ liver weights with liver histopathology (Kupffer cell proliferation and altered hepatocyte morphology).
90-day dietary	Dog—Beagle; 4/sex/group; 0, 1000, 7000 or 50 000 ppm (33.9, 239.1 or 1747.7 mg/kg/day for males and 37.0, 261.0 or 1866.2 mg/kg/day for females).	NOAEL = 1000 ppm (33.9/37.0 mg/kg/day for males and females)	No compound-related effects on mortality, clinical signs, clinical tests (ECG, heart rate, blood pressure, pulse, reflexes, body temperature), ophthalmoscopic examinations, body weight, food consumption, urinalysis, or gross and histologic pathology including liver tissue enzyme analysis. LOAEL = 7000 ppm; significant ↑ Heinz bodies in both sexes. At 50 000 ppm, effects seen in other hematology parameters (decreased RBC, Hb and Hct) and may indicate the potential of KBR 2738 to induce Heinz body anemia in Beagle dogs.
1-year dietary	Dog—Beagle; 4/sex/group; 0, 500, 3500 or 25 000 ppm (0, 17.4, 124.3 or 917.8 mg/kg/day for males ; 0, 19.2, 132.7 or 947.1 mg/kg/day for females)	NOAEL = 500 ppm (17.4/19.2 mg/kg/day for males/females).	No compound-related effects on mortality, clinical signs, clinical tests (ECG, heart rate, blood pressure, pulse, reflexes, body temperature), ophthalmoscopic examinations, clinical chemistry, urinalysis, or gross pathology. LOAEL = 3500 ppm; ↑ in RBC, Hb and Hct and on significant ↑ in Heinz bodies in both sexes; ↓ adrenal weight in females with intracytoplasmic vacuoles in the adrenal cortex of 3/4 females; At 25 000 ppm: ↓ bwg (both sexes), ↓ food consumption (females) more pronounced treatment-related effects seen in hematology parameters in both sexes (decreased RBC, Hb, Hct, increased Heinz bodies) and may indicate the potential of KBR 2738 to induce Heinz body anemia in Beagle dogs.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>SUBCHRONIC TOXICITY—INHALATION AND DERMAL STUDIES</b>			
5-day inhalation	Rat—Wistar, 10/sex/group 0, 11.8, 97.7 or 1092.6 mg/m <sup>3</sup> in air for 6 hours per day for a total of 5 days	NOAEL = 97.7 mg/m <sup>3</sup> (0.098 mg/L)	No compound-related effects in mortality, clinical signs, body weights, hematology or clinical chemistry parameters. Histopathological examination of tissues was not performed. LOAEL = 1092.6 mg/m <sup>3</sup> ; observations of macroscopic grey colouration of the lungs and marginally increased lung weights.
21-day dermal	Rabbit—NZW, 5/sex, 1000 mg/kg bw/day (limit dose)	NOAEL = 1000 mg/kg/day	No skin irritation was observed in any treated animals. No effects on clinical signs, body weight, food consumption, hematology, clinical chemistry, organ weights, gross or histologic pathology.
<b>CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY</b>			
18-month feeding	Mouse—B6C3F1, 50/sex/group, 0, 800, 2400 or 7000 ppm (0, 247.4, 807.4 or 2354.8 mg/kg/day for males, and 0, 364.8, 1054.5 or 3178.2 mg/kg/day for females) for two years. 10 mice/sex/dose were assigned for the interim sacrifice at 52 weeks.	<u>Chronic effects</u> Males, NOAEL = 800 ppm (247.4 mg/kg/day) Females, NOAEL = 2400 ppm (1054.5 mg/kg/day)  <u>Oncoogenicity</u> Males, NOAEL = 7000 ppm (2354 mg/kg/day) Females, NOAEL = 7000 ppm (3178 mg/kg/day)	No compound-related effects on survival, clinical signs, body weight, food consumption, hematology or gross pathology. LOAEL for males = 2400 ppm; ↓ kidney weights and ↑ in sex-specific vacuolation of the proximal tubules in the kidneys (♂). At 7000 ppm (LOAEL for females), ↓ bw/bwg (♂), significantly ↓ water consumption (♂/♀), ↓ serum creatinine, bilirubin and albumin (♂), ↓ kidney weights (♀), renal histopathology (↑ incidence of basophilic cortical tubules in ♀; chronic renal disease in ♂). KBR 2738 is non-oncogenic in mice at doses up to and including 7000 ppm. (No treatment-related increase in tumour incidence, tumour spectrum or latency when compared with controls.)

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
2-year feeding	Rat—Wistar, 0, 500, 5000 or 20 000 ppm (0, 28, 292 or 1280 mg/kg/day for males, and 0, 40, 415, or 2067 mg/kg/day for females)	<u>Chronic effects</u> NOAEL = 500 ppm (28/40 mg/kg/day for males/females).  <u>Oncogenicity</u> NOAEL = 20000 ppm (1280/2067 mg/kg/day for males/females)	Survival was not affected. LOAEL (chronic toxicity = 5000 ppm) ↓ bwg and food efficiency in ♀, ↓ food consumption in ♀;↑ incidence of cecal mucosal hyperplasia in ♂, ↑ cellularity (hyperplasia) of the bone marrow in ♀; splenic extramedullary hematopoiesis in ♂. At 20000 ppm: ↓ food consumption, ↓ numbers of circulating reticulocytes, enlarged spleens observed macroscopically, ↓ splenic weights (♂/♀) and thyroid colloid alterations (♂/♀). KBR 2738 is non- oncogenic at doses up to and including 20 000 ppm. At the doses tested, there was no treatment-related increase in tumour incidence, tumour spectrum or latency when compared with controls.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg kg bw/day)	LOAEL (mg kg bw day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>REPRODUCTION/DEVELOPMENTAL TOXICITY</b>			
Two-generation, (1 litter/gen.)	Rat—SD, 30/sex/group, 0, 100, 500, 5000 or 20 000 ppm (0, 7.6, 38.2, 406 or 1814 mg/kg/day for males and 0, 9.0, 44.8, 477 or 2043 mg/kg/day for females.)	<u>Systemic effects</u> Parental NOAEL = 500 ppm (38.2/44.8 mg/kg/day) Neonatal NOAEL was 500 ppm (38.2/44.8 mg/kg/day)  <u>Reproductive effects</u> NOAEL = 20000 ppm (1814 mg/kg bw/d ♂ 2043 mg/kg bw/d ♀)	Parental LOAEL = 5000 ppm; minimal ↑ clinical chemistry parameters (ALP in ♂/♀ and GGT in ♀); organ weight changes (↑ liver and kidney weights in ♂) in the absence of associated gross histopathology. Additionally at 20 000 ppm in P/F <sub>1</sub> parents: ↑ pre-mating body weights (♂/♀), ↑ bw during gestation and lactation, significantly ↑ food consumption in P♂ and F <sub>1</sub> parents) during pre- maturing; ↑ clinical chemistry parameters (urea nitrogen and creatinine in ♂/♀), ↑ GGT in ♂; ↑ kidney weights in P females.  Neonatal LOAEL = 5000 ppm; ↓ bw of F <sub>1</sub> and F <sub>2</sub> pups on lactation days 7 to 21. At 20 000 ppm: ↑ # deaths pups (post-weaning F <sub>1</sub> pups selected to be F <sub>1</sub> parents attributed to small size at weaning.) No reproductive effects were noted at any dose level tested.
Teratogenicity (gavage)	Rat—SD, 30/group, 0 and 1000 (1044) mg/kg bw/day	<u>Maternal toxicity</u> NOAEL < 1044 mg/kg/day  <u>Developmental toxicity</u> NOAEL = 1044 mg/kg/day (limit dose)	LOAEL (maternal toxicity) = 1044 mg/kg/day; ↓ bwg during gestation days 6–16; ↓ food consumption during gestation days 6–11.  KBR 2738 was not embryotoxic, fetotoxic or teratogenic at a dose of 1044 mg/kg/day (the highest dose tested).

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> /LC <sub>50</sub> NOAEL (mg/kg bw/day)	LOAEL (mg/kg bw/day)/TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Teratogenicity (gavage)	Rabbit—Russian rabbits (CHBB:HM), 16/group, 0, 100, 300 or 1000 mg/kg/day	Maternal toxicity NOAEL = 100 mg/kg/day  Developmental toxicity NOAEL = 300 mg/kg/day  KBR 2738 was not teratogenic up to and including 1000 mg/kg/day, the limit dose.	LOAEL (maternal toxicity) = 300 mg/kg/day based on alterations of excretory products (discolored urine, small scybala), ↓ bwg and feed consumption (during the first week of the treatment period), ↓ placental weights. LOAEL for developmental toxicity = 1000 mg/kg/day; marginally ↓ male fetal body weights, delayed ossification (5 <sup>th</sup> cervical and 15 <sup>th</sup> caudal vertebrae). All effects on intrauterine development were correlated with maternal toxicity.
<b>NEUROTOXICITY</b>			
Oral (gavage)	Rat—Wistar, 12/sex/dose 0, 200, 630 or 2000 mg/kg via single oral dose	NOAEL in males = 630 mg/kg. NOAEL in females = 2000 mg/kg	LOAEL in males = 2000 mg/kg based on marginal acute toxicity as evidenced by the lower body temperatures(colonic) in one male on the day of treatment (day 0), but which reverted to normal by day 7. FOB not affected in females.
<b>MUTAGENICITY</b>			
STUDY	SPECIES/STRAIN or CELL TYPE	DOSES EMPLOYED	SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Salmonella Ames Assay, in vitro	<i>S. typhimurium</i> —TA 1535, TA 1537, TA 98 and TA 100	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 or 5000 µg/plate (+/- S9)	Negative
Mammalian cell gene mutation assay, in vitro	CHO cells	6, 30 and 150 µg/mL in the absence of and 2, 20 and 120 µg/mL in the presence of S9 metabolic activation	Negative
Chromosomal assay, in vitro	Chinese hamster lung fibroblasts (HGPRT locus)	0, 25, 50, 75, 100, 125, and 150 µg/mL.	Negative
UDS, in vitro	Rat hepatocytes	2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 30.0 and 40.0 µg/mL	Negative
Mammalian cytogenetics (micronucleus) assay, in vivo	Mouse—NMRI	750 mg/kg bw with sacrifice at 16, 24 and 48 hours after dosing	Negative



## 517 フルアジナム

Health Canada

(P-C-5178-1)

Regulatory Note. Fluazinam. REG2003-12 (2003)

Table 4 Toxicology

STUDY and MRID	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES</b>			
Oral	95.3%, SD rats, 2.5, 3.2, 4.0 and 5 g/kg bw, 5/sex/dose	LD <sub>50</sub> = 4.3 g/kg bw combined ♂ 4.5 g/kg bw ♀ 4.1 g/kg bw Low Toxicity	5.0 g/kg - 4/5 ♂, 4/5 ♀ died 4.0 g/kg - 1/5 ♂, 3/5 ♀ died Signs of abnormal body carriage, abnormal gait, lethargy, ataxia, pallor of extremities, piloerection, and diarrhea.
Oral	97.9%, CD rats, 5000 mg/kg bw, 5/sex	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw Low Toxicity	1/5 ♂, 1/5 ♀ died Signs of decreased activity, hunched posture, piloerection, un groomed condition, and ataxia. Decedants showed gasping, hair loss, pigmented staining of snout. One of each sex had dark punctate foci on the thyroids.
Dermal	98.5%, CD rats, 2 g/kg bw, 5/sex	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw Low Toxicity	No mortality, no clinical signs. One male had a slightly enlarged cervical lymph node.
Inhalation	98.5%, SD rats, 0.309, 0.407, 5.32, and 0.684 mg/L, 10/sex/dose	LC <sub>50</sub> , ♂ = 0.463 mg/L ♀ = 0.476 mg/L Moderate Toxicity	0.309 mg/L - 4/10 ♂, 1/10 ♀ died 0.407 mg/L - 4/10 ♂, 4/10 ♀ died 0.532 mg/L - 7/10 ♂, 5/10 ♀ died 0.684 mg/L - 5/10 ♂, 9/10 ♀ died Signs of decreased activity and respiratory rate, cloudy eyes, gasping, and abnormal breathing sounds. All treated rats showed significant weight loss, but recovered by day 14. Both sexes showed hyperemia and hemorrhage in the lungs and white foam in the trachea. <b>WARNING—POISON.</b>
Skin Irritation	97.9%, NZW rabbits, 0.5 g, 3/sex	Mean 24/48/72 h = 0.8-8.0	Slight irritant
Eye Irritation	97.9%, NZW rabbit, 0.1mL, 3/sex	Mean 24/48/72 h = 28.9/110, persistence of corneal opacity through 21 days.	Extreme irritant. <b>DANGER—CORROSIVE TO EYES.</b>

STUDY and MRID	SPECIES STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL mg/kg bw/day	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Skin Sensitization (Modified Buehler)	100% Hartley guinea pigs, 0.4 mL/animal, 20% a.i. in test group, 10% a.i. in each control group, vehicle 30% ethanol in deionized water, induction and challenge at 100% a.i.	Control—2/10 very slight erythema Test—8/10 very slight erythema	Non-sensitizer.
Skin Sensitization (Modified Buehler)	96.7% Hartley guinea pigs, 0.4 mL/animal, 20% a.i. in test group, 10% a.i. in each control group, vehicle propylene glycol, induction at 50% a.i., challenge at 30% a.i.	Control—2/10 very slight erythema Test—5/20 very slight, 12/20 slight, 3/20 moderate erythema	Potential Skin Sensitizer.
<b>Allegro 500F Agricultural Fungicide—Acute toxicity data</b>			
STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> mg/kg bw day LC <sub>50</sub> mg/L ACUTE TOX ENDPOINTS	TARGET ORGAN SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Note: All studies were conducted with a test material identified as Fluazinam 500F; the test material is chemically identical to Allegro 500F. Thus, the acute toxicity data are acceptable for the support of the registration application of Allegro 500F Agricultural Fungicide.			
Oral—rat	Fluazinam 500F rat, Sprague-Dawley Z:D:SD 5/sex 5000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> ♂ > 5000 mg/kg bw	mortality: no deaths clinical signs: soft feces and anogenital staining; I activity: all normal by day 8 bw: all gained weight gross pathology: no abnormalities Low toxicity
Dermal—rabbit	Fluazinam 500F rabbit, New Zealand White; 5/sex 2000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> ♂ > 2000 mg/kg bw	no mortality, no effect on clinical signs, bw, or gross pathology at terminal sacrifice dermal effects: moderate to well-defined erythema slight to moderate edema; desquamation; lasting for most of observation period Low toxicity
Inhalation—rat 4 h whole body exposure	Fluazinam 500F rat, Sprague-Dawley 5/sex/group 0, 2.64 mg/L (actual) 0, 25.6 mg/L (nominal)	MMAD = 5.2 µm; 66 and 36% aerosol particles <7 and 4 µm, respectively LC <sub>50</sub> ♂ > 2.64 mg/L	no mortality, no effect on bw and gross pathology clinical signs during exposure: moisture droplets on body fur post-exposure: orange staining fur Low toxicity
	Fluazinam 500F rat, Sprague-Dawley 5/sex/group 0, 1.03 mg/L (actual) 0, 23 mg/L (nominal)	MMAD = 10.2 µm; 31 and 7% aerosol particles <6 and 1 µm, respectively LC <sub>50</sub> ♂ > 1.03 mg/L	no mortality, no effect on gross pathology clinical signs during exposure: partial eye closure, salivation, exaggerated respiration post-exposure: noisy respiration, orange stained fur bw: I gain during week 1; normal thereafter Low toxicity
Eye irritation—rabbit	Fluazinam 500F rabbit, New Zealand White; 3/sex 0.1 mL	Maximum mean score at 24 h = 7.7/10	no corneal or iridal effects conjunctiva: redness, chemosis, and/or discharge mean irritation scores: at 1-2, 24, 48, 72 h, and d 4 = 7.3, 7.7, 6.0, 1.7, and 0 (maximum = 110), respectively Minimally irritating
Skin irritation (4 h)—rabbit	Fluazinam 500F rabbit, New Zealand White; 3/sex 0.5 mL	Maximum mean score = 5.0/8 at 24/48 h; primary irritation index = 4.5/8	skin reaction: well-defined to moderate erythema very slight to slight edema; desquamation mean irritation scores (maximum = 8) at 0.5, 1, 24, 48, 72 h and d 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 = 3.9, 5.0, 5.0, 4.0, 2.2, 2.2, 2.0, 1.8, 2.0, 2.0, 2.0, 1.5, 2.0, 2.0, respectively Moderately irritating WARNING—SKIN IRRITANT

STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> , mg/kg bw/day LC <sub>50</sub> , mg/L ACUTE TOX ENDPOINTS	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Dermal sensitization—guinea pig (Buehler test)	Fluazinam 500F guinea pig, Hartley, 10/sex/group test, naive, positive	induction: 3, 1/wk with undiluted formulation challenge: 1, with 30% aqueous preparation	induction: progressively more severe reaction after successive induction applications challenge: more test animals responded; response was more pronounced in test animals Potential skin sensitizer
<b>SHORT TERM</b>			
4-week dietary	96.3%, CD/SD rats, 0, 10, 50, 250, 3000 ppm, 10/sex/dose (0, 1.0, 5.1, 26.4, 302 mg/kg/d ♂; 0, 1.1, 5.3, 25.9, 309 ♀)	NOAEL 50 ppm (5.1 mg/kg/d in males and 5.3 in females) LOAEL 250 ppm (26.4 mg/kg/d in males and 25.9 in females)	<u>250 ppm</u> ↓ bwg, food consumption ♀. ↓ total cholesterol, rel liver weight ♂. ↓ total cholesterol, periacinar hypertrophy ♂. <u>3000 ppm</u> ↓ bwg, food consumption ♂ and ♀. ↓ serum phospholipid, total cholesterol, abs and rel liver weights ♂ and ♀. ↓ single cell necrosis ♀. ↓ periacinar hypertrophy ♂.
90-day dietary	98.5%, SD rats, 0, 2, 10, 50, 500 ppm, 10/sex/dose (0, 0.15, 0.77, 3.8, 38 mg/kg/d ♂; 0, 0.17, 0.86, 4.3, 44 ♀)	NOAEL 50 ppm (3.8 mg/kg/d in males and 4.3 in females) LOAEL 500 ppm (38 and 44 mg/kg/d)	↓ relative liver weight ♂ (within hist ctrl) ↓ absolute lung weight ♀ (within hist ctrl), relative lung weight ↑ 25% ↓ abs and rel uterus weight ♀ ↓ periacinar hepatocyte hypertrophy and sinusoidal chronic inflammation ♂
90-day dietary non-guideline	98.5%, CD rats, 0, 500 ppm, 10/sex/dose. Another 10/sex/dose given same before a 4-week recovery phase.	LOAEL 500 ppm (37.6 mg/kg/d in males and 44.7 in females)	↓ relative liver weight during feeding phase (12% ♂, 15% ♀) and periacinar hypertrophy in all males. These effects were reversible after 4 weeks of non-dosing.
90-day dietary	98.5%, Beagles, 0, 1, 10, 100 mg/kg/d, 4/sex/dose	NOAEL 10 mg/kg/d LOAEL 100 mg/kg/d	Retinal effects (slight hyper-reflection, mottling of tapetal fundus) ♂♀ ↓ Serum plasma alk phos levels ♀ ↓ abs and rel liver weight ♂♀ Hepatic coagulative necrosis ♂♀ Slight to moderate bile duct hyperplasia ♂♀ Possible ↓ in white matter vacuolation graded trace in 1 ♂, 2 ♀.
11-week dietary for eye effects	98.0% and 98.1%, Beagles, 0, 200/150 mg/kg bw/d, 6 males/dose	LOAEL 200/150 mg/kg/d (5/6 wks resp.)	Loose/liquid feces, vomiting, inappetance, excess salivation, vasodilation. ↓ body weight (17%) Effects on eyes in previous study were not repeated. Brown granularity of the tapetal fundus was seen in two treated animals, but only to a very slight degree.
21-day dermal	98.0%, CD rats, 0, 10, 100, 1000 mg/kg/d, 10/sex/dose	NOAEL 100 mg/kg/d LOAEL 1000 mg/kg/d	1000 mg/kg/d ↓ bwg ♂ (19%) ↓ Abs liver weight ♂♀ (17–26%), rel liver weight (27–30%), AST and cholesterol, periacinar hepatocellular hypertrophy. Acanthosis, dermatitis, scabs, and ulceration were noted in ♂♀. 100 mg/kg/d ↓ AST and cholesterol ♂—Not considered adverse

STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> , mg/kg bw/day LC <sub>50</sub> , mg/L ACUTE TOX. ENDPOINTS	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY</b>			
Oral 2 year	95.3%, C57BL/6J:CD(SD)BR rats, 0, 25, 50, 100 ppm, 25% sex/dose (0, 1.0, 1.9, 3.9 mg/kg/d ♂; 0, 1.2, 2.4, 4.9 ♀)	NOAEL 100 ppm (4.9 mg/kg/d for females), 50 ppm (1.9 mg/kg/d for males). LOAEL 100 ppm (3.9 mg/kg/d for males), >100 ppm (4.9 mg/kg/d for females)	100 ppm Transient ↑ in cholesterol at week 52 and relative liver weights without histopath at study end in ♀. ↑ incidence of small and/or flaccid testes in descendants (same incidence when survivors are included, but severity is worse at high dose). Histopath showed tubular atrophy. These effects were seen in other studies. No treatment-related ↑ in tumours.
Carcinogenicity 2 year	95.3%, CD-1 mice, 0, 1, 10, 100, 1000 ppm, 52% sex/dose (0, 0.12, 1.1, 10.7, 107 mg/kg/d ♂; 0, 0.11, 1.2, 11.7, 117 ♀)	NOAEL 10 ppm (1.1 mg/kg bw/d for males, 1.2 for females) LOAEL 100 ppm (10.7 mg/kg/d for males, 11.7 for females) Positive for hepatocellular adenomas, carcinomas, combined adenoma/carcinoma in males at 107 mg/kg/d.	100 ppm ↑ incidence of brown pigmented macrophages in livers ♂ and ♀. ↑ incidence of eosinophilic vacuolated hepatocytes ♂. ↑ adj liver weights ♀. 1000 ppm ↑ adj liver weights (45% ♂, 30% ♀). ↑ basophilic or eosinophilic vacuolated hepatocytes ♂. ↑ granulomatous hepatitis of minimal severity, aggregates of brown pigmented macrophages in livers ♂ and ♀. ↑ thyric hyperplasia ♀. ↑ cystic thyroid follicles ♂ and ♀. ↑ incidence and severity of white matter vacuolation in brains ♂ and ♀.
Carcinogenicity 2 year	97.0%, CD-1 mice, 0, 1000, 3000, 7000 ppm, 50 mice/sex/dose (0, 126, 377, 964 mg/kg/d ♂; 0, 162, 453, 1185 ♀)	NOAEL ≈ 1000 ppm LOAEL 1000 ppm (126 mg/kg/d for males, 162 for females)  Negative for dose-related trends for hepatocellular adenomas, carcinomas, combined adenoma/carcinoma in males, but there was a statistically significant increase in hepatocellular adenomas and combined adenoma/carcinoma in mid-dose males. High-dose males had increased incidences in these endpoints over controls, but less than mid-dose and within historical controls.  Females had a statistically significant positive trend for combined hepatocellular adenomas/carcinomas, but only when including the toxicologically excessive 7000 ppm dose.	≥ 1000 ppm ↑ rel liver weight (54% ♂, 21% ♀). ↑ incidence of altered hepatocyte foci ♂. ↑ incidence and/or severity of hepatocyte enlargement, pale or vacuolated hepatocyte cytoplasm, and brown pigmented macrophage aggregates ♂ and ♀. ↑ incidence and severity of white matter vacuolation in brains ♂ and ♀. 3000 ppm ↑ rel liver weights (113% ♂, 45% ♀). 7000 ppm ↑ survival %, all terminated at 97 weeks due to low survival. ↓ bwg, food efficiency ♂. ↑ rel liver weights (182% ♂, 109% ♀). ↑ incidence of altered hepatocyte foci ♂. ↑ incidence of left atrial thrombus contributing to 46 and 30% of deaths ♂ and ♀ respectively.

STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> mg/kg bw/day LC <sub>50</sub> mg/L ACUTE TOX ENDPOINTS	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS: COMMENTS
Carcinogenicity 2 year	95.3%, SD rats, 0, 1, 10, 100, 1000 ppm, 60' sex/dose (0, 0.04, 0.38, 3.8, 40 mg/kg/d ♂; 0, 0.05, 0.47, 4.9, 53 ♀)	NOAEL 10 ppm (0.38 mg/kg/d for males, 0.47 for females) LOAEL 100 ppm (3.8 mg/kg/d for males, 4.9 for females)  Positive for thyroid gland follicular cell adenocarcinomas and combined follicular cell adenoma/carcinoma in males at 40 mg/kg/d.	<u>100 ppm</u> Numerous liver lesions in ♂ and ♀. Pancreatic exocrine atrophy ♀. Testicular atrophy ♂. <u>1000 ppm</u> Straw-discolouration of fur ♂ and ♀. ↑ incidence of alopecia ♀. ↑ mild anaemia and elevated cholesterol ♂ and ♀. ↓ bwg, food efficiency ♂ and ♀. ↓ abs and rel liver weights ♂ and ♀. ↑ Numerous liver lesions ♂ and ♀. ↑ Centrilobular fat and bile duct hyperplasia ♂ and ♀. ↑ Acinar epithelial vacuolation or fat accumulation ♀. ↑ Exocrine degeneration at inner rim ♀. ↑ Thyroid follicular hyperplasia ♂ and ♀. ↑ Cortical tubular basophilia in the kidney ♂. ↑ Pneumonia, alveolar adenomatosis, and alveolar epithelialization ♂. ↑ Alveolar epithelialization and alveolar macrophage aggregates ♀. ↑ Testicular atrophy ♂. ↑ Sinus histiocytosis in lymph nodes ♀.
Oral 1 year	95.3%, Beagles, 0, 1, 10, 50 mg/kg/d, 6' sex/dose	NOAEL 1 mg/kg/d LOAEL 10 mg/kg/d	<u>10 mg/kg/d</u> ↑ Nasal dryness ♀. ↑ Incidence and severity of gastric lymphoid hyperplasia. ↑ Myeloid to erythroid ratios in bone ♀. <u>50 mg/kg/d</u> ↑ Nasal dryness and salivation ♂ and ♀. ↓ bwg in both sexes, but only significant in ♀. ↑ Myeloid to erythroid ratios in bone ♀. ↑ Hematocrit, haemoglobin, RBC ♂ and ♀. ↑ WBC mid and high doses ♂ and ♀. ↑ Alk phos, cholesterol ♂ and ♀. ↓ Abs and rel liver weight ♂ and ♀. ↑ Incidence and severity of white matter vacuolation in brain ♂ and ♀ and spinal cord ♀. ↑ Incidence and severity of gastric lymphoid hyperplasia.

#### REPRODUCTION/DEVELOPMENTAL TOXICITY

Multi-generation	95.3%, SD rats, 0, 20, 100, 500 ppm, 24' sex/dose F <sub>0</sub> (0, 1.5, 7.3, 36.6 mg/kg/d ♂; 0, 1.7, 8.4, 42.1 ♀) F <sub>1</sub> (0, 1.9, 9.7, 47.3 mg/kg/d ♂; 0, 2.2, 10.6, 53.6 ♀)	Developmental NOAEL 100 ppm (8.4 mg/kg/d, F <sub>0</sub> ♀) Developmental LOAEL 500 ppm (42.1 mg/kg/d, F <sub>0</sub> ♀) Reproductive NOAEL 100 ppm (10.6 mg/kg/d, F <sub>1</sub> ♀) Reproductive LOAEL 500 ppm (53.6 mg/kg/d, F <sub>1</sub> ♀) Parental NOAEL 20 ppm (1.9 mg/kg/d, F <sub>1</sub> ♂) Parental LOAEL 100 ppm (9.7 mg/kg/d, F <sub>1</sub> ♂)	100 ppm ↑ Periacinar hepatocytic fatty changes F <sub>1</sub> , ♂. 500 ppm ↓ bwg, food consumption F <sub>0</sub> ♀, F <sub>1</sub> ♂ and ♀. ↓ Rel liver weight F <sub>0</sub> ♂ and ♀, F <sub>1</sub> ♀. ↑ Periacinar hepatocytic fatty changes F <sub>1</sub> , F <sub>2</sub> , ♂. ↑ Hepatic glycogen pallor F <sub>0</sub> ♂. ↓ Implantation sites F <sub>1</sub> , dams. ↓ Mean litter size F <sub>1</sub> litters. ↓ bwg during lactation F <sub>1</sub> and F <sub>2</sub> pups. ↓ Time for pinnae unfolding, hair growth, eye opening (all slight) F <sub>2</sub> pups.
------------------	--	--	---

STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> , mg/kg bw/day LC <sub>50</sub> , mg/L ACUTE TOX ENDPOINTS	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Developmental	98.5%, NZW Rabbits, 0, 2, 4, 7, 12 mg/kg/d, 16-18 pregnant females/dose	Maternal NOAEL 4 mg/kg/d Maternal LOAEL 7 mg/kg/d  Developmental NOAEL 7 mg/kg/d Developmental LOAEL 12 mg/kg/d  Qualitative sensitivity of young.	<u>7 mg/kg/d</u> ↓ Food consumption. ↓ Liver histopath (cellular hypertrophy, single cell necrosis, binucleate hepatocytes, brown pigment deposition, apoptosis). <u>12 mg/kg/d</u> ↓ bwg. food consumption. ↓ Liver histopath (cellular hypertrophy, single cell necrosis, binucleate hepatocytes, brown pigment deposition, apoptosis). ↓ Incidence total litter resorptions. ↓ Incidence placental anomalies. ↓ Skeletal abnormalities (light) (bended tail tip, fused or incompletely ossified sternabrae, abnormalities of head bones).
Developmental	96.5%, CD/SD rats, 0, 1, 10, 100, 1000 mg/kg bw, 7 pregnant females/dose	Range finding study.	<u>100 mg/kg/d</u> ↓ Incomplete ossification of sternabrae. ↓ Litters with fetuses and percentage of fetuses with additional (14 <sup>th</sup> ) rib(s) (light). <u>1000 mg/kg/d</u> Excessive maternal toxicity.
Developmental	98.5%, CD/SD rats, 0, 10, 50, 250 mg/kg bw, 20 pregnant females/dose	Maternal NOAEL 50 mg/kg/d Maternal LOAEL 250 mg/kg/d  Developmental NOAEL 50 mg/kg/d Developmental LOAEL 250 mg/kg/d  Qualitative sensitivity of young. Teratogenic at maternally toxic doses.	<u>250 mg/kg/d</u> ↓ bwg. food consumption. ↓ Water consumption. ↓ Urogenital staining.  ↓ Fetal BW, placental weights. ↓ Incidence of facial/palate clefts, diaphragmatic hernia, delayed ossification in several bone types, greenish amniotic fluid, possible late resorption/postimplantation loss.
<b>GENOTOXICITY</b>			
Ames mutagenicity test	TA1535, 100, 1537, 98, <i>E. coli</i> WP2 uvrA, with and without S9	Negative	
Ames mutagenicity test	TA1535, 100, 1537, 98, <i>E. coli</i> WP2 uvrA, with and without S9	Negative	
CHO/HPRT mutagenicity test	With and without S9	Negative	
In vivo cytogenetics: chromosome aberration in mouse bone marrow	Without S9	Negative	
Differential growth inhibition	With and without S9	Negative	

STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> , mg/kg bw/day LC <sub>50</sub> , mg/L ACUTE TOX ENDPOINTS	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>NEUROTOXICITY</b>			
Acute	96.8%, SD rats, 0, 50, 1000, 2000 mg/kg bw, 10% sex/dose, gavage	NOAEL 2000 mg/kg (Neurotox) LOAEL >2000 mg/kg (Neurotox)  NOAEL 50 mg/kg (Systemic) LOAEL 1000 mg/kg (Systemic)	Soft stools ‡ at 1000 and 2000 mg/kg had ↓ mean motor activity on day of dosing (non-dose-related, not seen in subchronic).
Subchronic 90 day	96.9% Crj:CD BR rats, 0, 300, 1000, 2000, 3000 ppm, 10% sex/dose (0, 20.7, 69-74, 149, 233 mg/kg/d ♂, 0, 23.4, 81-89, 175, 260 ♀)	NOAEL 3000 ppm (233 and 280 mg/kg/d for ♂ and ♀) (Neurotox) LOAEL >3000 (Neurotox)  NOAEL 300 ppm (20.7 mg/kg/d ♀), 1000 ppm (69-74 mg/kg/d ♂) (Systemic) LOAEL 1000 ppm (81-89 mg/kg/d ♂), 2000 ppm (149 mg/kg/d ♂) (Systemic)	1000 ppm ‡ ↓ bwg 2000 and 3000 ppm ♂ and ♀ ↓ bwg, food consumption. 3000 ppm ♂ ↓ food efficiency. 300 ppm and up ‡ ↓ food efficiency (dose related).
<b>SPECIAL/IMPURITIES</b>			
Comparative—susceptibility to neurotoxicity	97.0% Impurity-5, 2.0 mg/kg/d, 5 Crj:CD (ICR) mice, 5 Crj:CD (SD) rats, 3 beagles, all male		↑ Spontaneous motor activity in rats and mice. ↓ Mean body weight in mice and rats. ↓ Brain weights in mice and rats. Vacuolation of white matter and swelling of the brain in all treated animals. Dogs appear to be slightly less susceptible.
Comparative—brain sensitivity rats and mice	99.5% Impurity-5, 0, 0.5 mg/kg, 5 Crj:CD-1 mice, 5 Crj:CD(SD) SPF/VAF rats, all female		Incidence and severity of white matter vacuolation in brains of mice and rats were similar. Brain weights were comparable to controls.
Comparative—brain sensitivity 3- and 10-week old rats and mice—14 days	99.5% Impurity-5, 0, 0.5 mg/kg/d, 10 Crj:CD-1 (ICR) SPF/VAF mice and Crj:CD(SD) SPF/VAF rats, all male, half 3 weeks old, the other half 10 weeks old		Edema in brains of 1 rat and 2 mice (10 weeks old). Vacuolation in white matter of brains similar between species of same age, but more severe in older animals compared to younger.
Effect on brain/optic nerves	99.5% Impurity-5, 2.5 mg/kg, Crj:CD-1 (ICR) mice, 5 males/group, aged 3, 5, 8, 10, 12, 16, 20, 24 weeks		All treated mice except 3 week olds had vacuolation of the optic nerve. The effect was less severe than in the brain. The eyes themselves were normal. <u>Ages 3, 5, 8 weeks</u> Trace vacuolation of white matter in brains <u>Ages 10, 12, 16, 20, 24 weeks</u> Trace to minimal vacuolation of white matter in brains.
Various impurities—effect on brains	96-100% Impurities 1 through 9, doses correspond to 5000 mg/kg dose of technical, 3 male Crj:CD-1 mice (Impurity-5 was dosed at 5 mg/kg)		Only Impurity-5 was toxic. Coarse fits, paralysis of hind legs, staggering gait, sedation, moribund. ↓ Mean body weight. ↓ Brain weight, edema. Vacuolation of white matter.

STUDY	TEST MATERIAL; TEST SPECIES/STRAIN AND DOSES	LD <sub>50</sub> ; mg/kg bw/day LC <sub>50</sub> ; mg/L ACUTE TOX ENDPOINTS	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS COMMENTS
Comparing technical and analytical standard.	97.0%, 95.3%, 99.7%, two-fold 3000 or one-fold 3000 mg/kg/d, 5 male Crl:CD-1 mice		<u>Technical</u> ↓ Motor activity. Prone position, paralysis of hind legs, tremor, or staggering gait, moribund. ↓ Mean body-weight gain. ↓ Brain weight, edema. Vacuolation of white matter. Enlargement, accentuated lobular patterns, and pale discolouration of liver. <u>Analytical</u> Occasional liver abnormalities similar to technical fluoritum. No white matter vacuolation.
Effect on brain—recovery	96.2%, 0, 10 000, 30 000 ppm, 7 male Crl:CD rats (0, 714, 1743 mg/kg/d)		↓ found dead, two killed in extremis. ↓ Motor activity and anaemia in those died/killed. ↓ Coarse fur in treated groups. Emaciation in high dose. ↓ Mean body weight, food consumption. <u>Sacrificed after treatment</u> Edema in brains, enlarged and discoloured livers. White matter vacuolization was trace at low dose and mild-moderate at high. <u>25-day recovery</u> White matter vacuolation absent in low dose and trace at high.
Effect on brain—recovery	96.2% Crl:CD-1 mice, 0, 7000, 20 000 ppm, 10 tox/dose for 4 or 28 days (high dose not treated for 28 days), recovery for 7, 14, 24, or 56 days (0, 1043–1173, 1871 mg/kg/d)		<u>20 000 ppm</u> Abnormal posture, fur, mobility, bizarre behaviour, # unsupported rear, hindlimb grip strength, and landing foot splay during day 4 FOB. These observations dissipated by day 7 or 14 of recovery. <u>7000 ppm, 4 d</u> Vacuolation of white matter in brains not observed after 24 days recovery. <u>7000 ppm, 28 d and 20 000 ppm, 4 d</u> ↓ Mean body weight, bwg. Recovery occurred by day 14. Trace edema in brains and enlarged livers with accentuated lobular patterns and pale discolouration in mice sacrificed after treatment. Vacuolation of white matter in brains not observed after 56 days recovery.
Recommended ARfD	<b>General population</b> 0.013 mg/kg bw/d based on rabbit developmental (4 mg/kg/d with 100-fold uncertainty factor and three-fold safety factor (SF) for endocrine effects).		
	<b>Females 13+</b> 0.007 mg/kg bw/d based on rabbit developmental (7 mg/kg/d with 100-fold UF, three-fold SF for endocrine-related effects, and three-fold for lack of DNT).		
Recommended ADI	0.0011 mg/kg bw/d based on 2 year carcinogenicity in mice (1.1 mg/kg/d with 100-fold UF, three-fold SF for endocrine-related effects (testicular atrophy, pancreatic exocrine atrophy ♀), and three-fold for lack of DNT).		
MOS for other critical endpoint(s)			
White matter vacuolation/Neurotox	NOEL for white matter vacuolation was 10 mg/kg/d in chronic dog study (equivalent to 0.02 mg/kg/d Impurity-5). MOS = 9100		
Tumours	NOEL for tumours was 3.8 mg/kg bw/d in 2-year rat study. MOS = 3450		
Developmental effects	NOAEL for developmental effects was 7 mg/kg bw/d in developmental rabbit study. MOS = 6350		

554 プロピコナゾール

Health Canada

(P-C-554-1)

Regulatory Note. Propiconazole. REG2000-06 (2000)

ラット急性毒性試験において、プロピコナゾールを経口投与したときには軽度な毒性、経皮投与したときには軽微な毒性が認められた。プロピコナゾールは極軽度のウサギ眼刺激性および軽度のウサギ皮膚刺激性を示し、モルモットを用いた Buehler 法による皮膚感作性試験において経皮感作性を示さなかった。

ビーグル犬を用いた 2 つの短期混餌投与試験において、検討したいずれの用量においても、影響は認められなかった。従って、無影響量 (NOEL) は最高用量である 10 mg/kg 体重/日 (12 カ月間試験) および 35 mg/kg 体重/日 (3 カ月間試験) に設定された。SPF ラットの場合 (90 日間混餌投与試験)、60 および 300 mg/kg 体重/日 (最高用量) における体重増加抑制に基づいて、NOEL は 12 mg/kg 体重/日に設定された。300 mg/kg 体重/日において、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼが上昇した。SPF ラットを用いた 90 日間吸入毒性試験において、用量 191 mg/m<sup>3</sup>/day まで影響は認められなかった。ニュージーランドホワイトウサギを用いた 21 日間経皮投与試験において、1000 および 5000 mg/kg 体重という高用量 2 群で観察された用量に比例した臨床徵候 (沈静、立毛、呼吸困難、振戦、運動失調、皮膚の肥厚化) に基づいて、全身毒性に関する NOEL は 200 mg/kg 体重/日に設定された。全ての用量水準で軽度の皮膚刺激性が認められた。

一連の転突然変異試験 (in vitro) および染色体異常試験 (in vitro および in vivo) において、工業用プロピコナゾールは変異原性を示さなかった。

Sprague-Dawley 系ラットを用いた長期混餌投与試験において、高用量で認められた体重増加抑制および 90 mg/kg 体重/日に相当する最高用量群で認められた肝臓重量増加や肝細胞肥大に基づいて、NOEL は 3.6 (雄) および 4.5 (雌) mg/kg 体重/日と特定された。腫瘍誘発作用を示す証拠は認められなかった。CD-1 マウスを用いた長期混餌投与試験において、高用量群の雄マウス (358 mg/kg 体重/日に相当) で良性および悪性肝細胞腫瘍の発生率が

有意に上昇した。肝酵素活性上昇（GPT、GOT、SAP）、肝重量増加および非腫瘍性肝臓形態（肝細胞肥大および脂肪沈着）によって特徴づけられる肝臓の細胞完全性障害が発生する用量水準のみで肝細胞腫瘍増加という所見が認められた。腫瘍による寿命の短縮が示唆された。次に高い用量における一過性肝臓重量増加に基づいて、マウスの慢性毒性に関する NOEL は検討した最低用量（14.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

Sprague-Dawley 系ラットを用いた強制経口投与催奇形性試験において、催奇形性作用は認められなかった。最高用量である 300 mg/kg 体重/日において、明白な母動物毒性（体重減少、死亡率上昇）が認められた。中間用量である 100 mg/kg 体重/日以上において、胎児骨化遅延（指節骨）が認められ、発生毒性に関する NOEL は 30 mg/kg 体重/日と特定された。チンチラウサギを用いた経口投与試験において、催奇形性作用または胎児毒性作用は認められなかった。最高用量 180 mg/kg 体重/日における母動物毒性（体重増加抑制）に基づいて、中間用量 90 mg/kg 体重/日が NOEL に設定された。

CD 系ラットを用いた二世代（2 同腹児）混餌投与生殖毒性試験において、500 ppm で親動物（肝臓組織検査：肝細胞腫脹および明細胞変化）と後世代動物（体重増加抑制）の両方に投与に関連した影響が生じた。親動物および後世代動物の全身毒性に関する NOEL は 5 mg/kg 体重/日に等しい 100 ppm という低用量に設定された。125 mg/kg 体重/日に等しい最高用量 2500 ppm において、生存同腹児数の減少および哺育率や生存率の低下が認められ、生殖毒性に関する NOEL は 50 mg/kg 体重/日に等しい 500 ppm に設定された。

他の毒性試験において、ラット発がんプロモーション試験から、プロピコナゾールの発がんプロモーション作用が示唆されたが、発がんイニシエーションの可能性が排除されることはなかった。しかしながら、ラットを用いた長期バイオアッセイで肝臓腫瘍に関して陰性結果が得られたことに注意する必要がある。別のラット 14 日間経口投与試験において、用量 20～320 mg/kg 体重/日のプロピコナゾールで滑面小胞体の増殖および顕著な代謝酵素活性を伴う相対的肝重量増加に対する影響が確認された。

他のトリアゾール系抗真菌剤同様、主要標的臓器は肝臓であった。マウス慢性毒性試験などで重度肝毒性を誘発する用量において、肝細胞腫瘍が発生したが、これは閾値反応であると考えられる。プロピコナゾールに変異原性および催奇形性作用はないが、ラット催奇

形性試験において、母動物毒性が認められない用量で、骨化抑制という形の胎児毒性が発生した。母動物毒性用量において、生存率および哺育率の低下として、明白な生殖毒性が認められた。



576 ヘキサコナゾール

Health Canada

(P-C-576-1)

Proposed Regulatory Decision Document. Hexaconazole. PRDD99-05 (1999)

工業用ヘキサコナゾールは、肝毒性を誘発し、チトクローム P450 モノオキシゲナーゼを阻害し、その後のステロイドや脂肪酸の水酸化を阻害することが知られているアゾール系化合物の 1 つである。従って、ヘキサコナゾールは脂質代謝に影響し、生化学検査や肝臓病理検査（肝細胞脂質）の変化として症状が現れると予想される。高用量群の雄ラットで精巣萎縮の亢進およびライディッヒ細胞腫の発生率上昇が認められた。これは異常性腺刺激ホルモン分泌細胞刺激に依存する閾値反応であると考えられた。高用量群の雄ラットにおいて、胆管増殖や副腎皮質における脂肪空胞化なども認められた。このような作用に関する最も高感度な動物種および試験は、ラットの混餌投与慢性毒性試験であり、無影響量（NOEL）は雄で 0.47 mg/kg 体重/日、雌で 0.61 mg/kg 体重/日であった。提出された試験において、生殖能力に対する有害な影響あるいは催奇形性または変異原性に関する証拠は認められていない。しかしながら、ラットおよびウサギ催奇形性試験において、母毒物毒性が認められない用量で、骨化遅延という形の胎児毒性が発生した。胎児毒性に関する最低の NOEL は、ラット催奇形性試験における 2.5 mg/kg 体重/日であった。

Table 3.1 Summary of the toxicity studies with hexaconazole

Study	Species/strain	LD <sub>50</sub> mg/kg bw	Target organ /significant effects
Acute studies—technical			
Oral	Rat, Alpk SPF, 5/sex/group	Males: 2189 mg/kg bw Females: 6071 mg/kg bw	Clinical observations at doses ≥1093 mg/kg bw consisted of piloerection, dehydration, urinary incontinence, upward curvature of the spine, hypothermia and facial staining. <b>LOW TOXICITY</b>
Oral	Mouse, Alpk SPF, 5/sex/group	Lethal dose 50% (LD <sub>50</sub> ) cannot be calculated, range is 557–1060 mg/kg bw	Clinical observations consisted of piloerection, upward curvature of the spine, decreased activity, hypothermia, dehydration, reduced righting reflex and ptosis. <b>SLIGHT TO MODERATE TOXICITY</b>

Dermal	Rat, Alpk: SPF, 5/sex/group	>2000 mg/kg bw	Clinical observations consisted of urinary incontinence, upward curvature of the spine and facial staining. <b>LOW TOXICITY</b>
Inhalation	Rat, Alpk SPF, 5/sex/group	Lethal concentration 50% (LC <sub>50</sub> ) > 5.9 mg/L	Clinical signs consisted of salivation, respiratory abnormalities, piloerection, hunched posture and incontinence. <b>LOW TOXICITY</b>
Skin irritation	Rabbits, New Zealand white (NZW), 6 males, 0.5 g dose	No erythema or edema	<b>NON-IRRITATING</b>
Eye irritation	Rabbits NZW, 9 males (3 had eyes rinsed), 0.1 g dose	Maximum average score (MAS) = 8.5 (unrinSED group)	<b>SLIGHTLY IRRITATING</b>
Skin sensitization	Guinea pig, Dunkin Hartley, female, Maximisation method	Incidence in test group greater than in native control group	<b>POTENTIAL SKIN SENSITIZER</b>
<b>Acute studies—formulation (Proseed)</b>			
Oral	Rat, SPF Alpk:APfSD, 5/sex/dose	>5000 mg/kg bw	No clinical signs of toxicity. <b>LOW TOXICITY</b>
Dermal	Rat, SPF Alpk:APfSD, 5/sex/dose	>2000 mg/kg bw	No clinical signs of toxicity. <b>LOW TOXICITY</b>
Inhalation	Rat, SPF Alpk:APfSD, 5/sex/dose	LC <sub>50</sub> > 4.9 mg/L of formulation and 0.16 mg/L of active ingredient	<b>LOW TOXICITY</b>

Study	Species/strain	LD 50 mg/kg bw	Target organ /significant effects
Skin irritation	Rabbit, NZW, 6 females, special study that included histology		SLIGHTLY IRRITATING
Eye irritation	Rabbit, NZW, 6 females	MAS = 0.7	NON-IRRITATING
Skin sensitization	Guinea pigs, Hsd/Poc:DH, Buehler method, special study that included histology	Difficult to interpret. Considered positive based on active ingredient.	POTENTIAL SKIN SENSITIZER
Study	Species/strain	NOEL/NOAEL <sup>a</sup> mg/kg bw	Target organ/significant effects
<b>Short term</b>			
21-day dermal	Rat, Alpk:AP, 5/sex/dose, 0, 100, 300, 1000	NOEL = 1000	None, no irritation.
90-day dietary	Rat, Alpk:AP, 20/sex/dose, 0, 2.5, 25, 250	NOAEL = 2.5	<p><u>25 mg/kg bw</u>: Increased aminopyrine-N-demethylase (APDM), decreased weight gain, decreased haematocrit, decreased triglycerides, increased liver weights, increased liver and adrenal pathology.</p> <p><u>250 mg/kg bw</u>: Same as above with a dose related increase.</p> <p><u>Target organs</u>: Liver and adrenal, males more sensitive.</p>
90-day oral (capsule)	Dog, beagle, 4/sex/dose, 0, 5, 25, 50/75, 125	NOEL = 5	<p><u>25 mg/kg bw</u>: Increased serum glutamate pyruvate transaminase (SGPT), alkaline phosphatase (ALP), decreased urea, albumin, cholesterol, triglycerides, increased hepatocytic lipid.</p> <p><u>50/75 mg/kg bw</u>: As above plus clinical signs, weight loss, increased absolute and relative liver weights, myocarditis.</p> <p><u>125 mg/kg bw</u>: As above plus mortality, increased serum glutamate oxaloacetate transaminase (SGOT).</p> <p><u>Target Organ</u>: Liver</p>

Study	Species/strain	NOEL/NOAEL- mg/kg bw	Target organ/significant effects
One-year (capsule)	Dog, beagle, 4/sex/dose, 0, 2, 10, 50	NOEL = 2	<u>10 mg/kg bw</u> : Increased platelets, increased liver weights, hepatocytic lipid. <u>50 mg/kg bw</u> : As above plus decreased weight gain, decreased albumin, protein, calcium, cholesterol, triglycerides, increased ALP, increased SGPT, increased kidney weights, increased hepatocytic lipid, increased hemosiderin in Kupffer cells. <u>Target organ:</u> Liver
<b>Chronic toxicity/oncogenicity</b>			
Two-year dietary	Rat, Aly:AP 52/sex/dose, 12 interim sacrifice, 0, 0.47, 5, 50	NOEL = 0.47	<u>5 mg/kg bw</u> : Increased APDM, hepatocytic cytoplasmic vacuolation, decreased body-weight gain, increased liver, adrenal, kidney weights. <u>50 mg/kg bw</u> : As above plus increased liver, adrenal, kidney weights, decreased triglycerides, increased SGOT, increased SGPT, increased APDM, increased hepatocytic hypertrophy, centrilobular fat deposition, bile-duct proliferation and spongiosis, fatty vacuolation of adrenal cortex, tubular atrophy of testis, Leydig cell tumours. <u>Target organ:</u> Liver
Two-year dietary	Mouse, CD-1, 50/sex/group, 0, 0.6, 4.7, 23.5	NOEL = 4.7	<u>23.5 mg/kg bw</u> : Decreased body-weight gain, decreased red blood cells, increased liver weight, hepatocytic fatty changes, vacuolation of renal tubular cortex. <u>Target organ:</u> Liver

Study	Species/strain	NOEL/NOAEL* mg/kg bw	Target organ/significant effects
<b>Reproduction/developmental toxicity</b>			
Multi-generation reproduction	Rat, Alpk:AP, 15 males, 30 females, 0, 1, 5, 50	NOEL = 1 general toxicity  NOEL = 50 reproductive toxicity	<u>5 mg/kg bw</u> : Parents: hepatocytic cytoplasmic vacuolation and lipid, adrenal cytoplasmic vacuolation. Offspring: hepatocytic lipid. <u>50 mg/kg bw</u> : As above and Parents: decreased body-weight gain and food consumption, increased relative liver weight, hepatocytic hypertrophy. Offspring: decreased pup body weight, hepatocytic cytoplasmic vacuolation, adrenal cytoplasmic vacuolation. <b>NO EFFECTS ON REPRODUCTIVE PARAMETERS AT ANY DOSE TESTED</b>
Teratology	Rat, Alpk:AP, 24 dams/group, 0, 2.5, 25, 250	NOEL: fetal = 2.5  maternal = 25	<u>25 mg/kg bw/d</u> : Fetal effects: increased skeletal anomalies (7 <sup>th</sup> cervical transverse process partly ossified, extra 14 <sup>th</sup> rib). <u>250 mg/kg bw/d</u> : Fetal effects: as above and decreased body weights, increased pelvic dilatation, kinked ureter, extra 7 <sup>th</sup> cervical rib, decreased ossification of sternabrae, cervical vertebrae. Dams: Increased clinical signs (piloerection, coat staining), decreased body-weight gain, increased post-implantation loss. <b>NO TERATOGENIC EFFECTS AT ANY DOSE TESTED</b>
Teratology	Rabbit, NZW, 20 dams/group 0, 25, 50, 100	NOEL: fetal = 50  maternal = 100	<u>100 mg/kg bw</u> : Holes in parietal of skull. <b>NO TERATOGENIC EFFECTS AT ANY DOSE TESTED</b>
<b>MUTAGENICITY</b>			
Ames, mouse lymphoma, mouse micronucleus, mouse dominant lethal, human lymphocytes, unscheduled deoxyribonucleic (DNA) synthesis			NEGATIVE

\* No observed adverse effect level



**591 ベンスリド**

**Health Canada**

**(P-C-591-1)**

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Bensulide.**

**PACR2003-06 (2003)**

実験動物に関して提出されているデータから、ベンスリドを経口投与したときの急性毒性は高く、経皮および吸入投与したときの急性毒性は低いことが明らかになった。単回投与および反復投与後の最も高感度な毒性指標の1つは、神経系が適切に機能するのに必要な酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害あるいはコリン作動性毒性に関する臨床徵候であった。入手されているいづれの試験においても、ベンスリドは遅延型神経毒性を誘発せず、中枢神経系に対して病理組織学的影響を及ぼさなかった。入手されている毒性試験データから判断して、ベンスリドの経皮吸収率は低いと予想される。ラットまたはマウスのいづれについても、ベンスリドは遺伝毒性作用も発がん性作用も示さないことが明らかになった。マウス、ラットおよびイヌにおいて、肝臓も標的臓器であった。コリン作動性作用および肝毒性作用に対するイヌの感受性は投与期間の延長によって上昇すると考えられた。ラットまたはウサギにおいて、ベンスリドは胎児奇形を誘発せず、ラットにおいて、生殖毒性も誘発しなかった。発生毒性試験および生殖毒性試験において、成熟動物と比較して幼弱動物の感受性が上昇することはなかったが、これらの試験でコリンエステラーゼが測定されなかったことから、この問題に関する最終的評価を下すことはできない。しかしながら、生殖毒性試験において、母動物毒性が認められる用量で幼弱動物の生存率が低下し、ウサギ経口投与発生毒性試験において、母動物毒性が認められる用量で後期胚吸収および流産の増加が認められた。これらのエンドポイントの重篤性から、リスク評価に際して、これらの試験は適切な安全域（MOS）を保証するものであると考えられた。

最も意味のあるエンドポイント、すなわち、コリン作動性毒性および肝毒性に関する無毒性量（NOAEL）に基づいて参考用量が設定されている。

## Appendix II

### Toxicology end points for health risk assessment for bensulide

Exposure scenario	Dose (mg/kg bw/d)	End point	Study	UF/SF or MOE <sup>e</sup>
Acute dietary	NOAEL = 50	Clinical signs, erythrocyte and brain cholinesterase inhibition	Acute neurotoxicity: rat	100
	ARfD = 0.5 mg/kg bw			
Chronic dietary	NOAEL = 0.5	Decreased weight gain and brain cholinesterase inhibition	1-year oral toxicity: dog	300
	ADI = 0.0017 mg/kg bw/d			
Short-term <sup>a</sup> incidental oral	Oral NOAEL = 5	Brain cholinesterase inhibition	13-week oral toxicity: rat	100
Short-term <sup>a</sup> dermal	Dermal NOAEL = 50	Brain cholinesterase inhibition	21-day dermal toxicity: rat	100 for children, 300 for adults
Intermediate-term <sup>b</sup> dermal <sup>c</sup>	Oral NOAEL = 3	Hepatic effects	13-week oral toxicity: dog	300
Short-term <sup>a</sup> inhalation <sup>d</sup>	Oral NOAEL = 5	Brain cholinesterase inhibition	13-week oral toxicity: rat	100
Intermediate-term <sup>b</sup> inhalation <sup>d</sup>	Oral NOAEL = 3	Hepatic effects	13-week oral toxicity: dog	300
Aggregate <sup>e</sup>	Oral NOAEL = 5	Brain cholinesterase inhibition	13-week oral toxicity: rat	100

<sup>a</sup> Duration of exposure is 1–7 days.

<sup>b</sup> Duration of exposure is 8 days to 2 months.

<sup>c</sup> Since an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 10% should be used in route-to-route extrapolation.

<sup>d</sup> Since an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation.

<sup>e</sup> UF and SF refer to total of UFs and SFs for dietary assessments; MOE refers to desired MOE for occupational or residential assessments.

**601 ホサロン**

**Health Canada**

**(P-C-601-1)**

**Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Phosalone.**

**PACR2005-02 (2005)**

ホサロンを単回投与および反復投与した後の最も高感度な毒性指標の1つは、神経系が適切に機能するのに必要な酵素であるアセチルコリンエ斯特ラーゼの阻害であった。ラットおよびイヌはホサロンに対して同等の感受性を示し、マウスの感受性が最も低いと考えられた。データベースにおいて、明白な性差は認められなかった。高用量において、コリン作動性毒性徴候および体重増加抑制も認められた。

ラットおよびマウスを用いた慢性試験において、ホサロンは発がん性作用を示さなかったが、マウス発がん性試験でより高用量を使用できたと考えられる。一連の遺伝毒性試験で、ホサロンに遺伝毒性作用がないことが示唆されている。

ラットを用いた急性および亜慢性経口神経毒性試験において、投与に関連した明白な神経障害は認められなかつたが、コリン作動性毒性徴候が確認された。齧歯動物に関する残りのデータベースにおいて、神経障害に関する病理組織学的所見は確認されなかつた。雌ニワトリを用いた急性および亜慢性神経毒性試験において、ホサロンによって遅延型神経毒性が誘発されることを示す明白な証拠は得られなかつた。

ホサロン投与によって、生殖パラメータに変化が生じることはなかつた。後世代動物毒性は生存率低下や体重増加抑制などであり、親動物毒性は血漿および赤血球コリンエ斯特ラーゼ阻害などであつた。生殖毒性試験において、脳コリンエ斯特ラーゼ活性は測定しなかつたが、残りのデータベースから、後世代動物毒性が誘発される用量水準で、親動物の脳コリンエ斯特ラーゼが阻害されることが強力に示唆されている。ラットまたはウサギを用いた発生毒性試験において、催奇形性作用は認められなかつた。ラットにおいて、母動物毒性（臨床徴候および体重増加抑制）が誘発される用量水準で胚吸収による着床後損失が増加した。母ウサギで神経毒性に関する臨床徴候も認められたが、発生毒性に対する有害

な所見は認められなかった。いずれの試験においても、コリンエステラーゼ活性は測定しなかったが、臨床徵候から判断して、有意な阻害が起こった可能性が高いと考えられる。全体として、子宮内または出生後のホサロン曝露によって、後世代動物の感受性が上昇することはなかった。

最も意味のあるエンドポイント、すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害および/またはコリン作動性毒性に関する無毒性量（NOAEL）に基づいて、一般的母集団の参考用量が設定されている。

必要に応じて、13歳以上の女性に関して、特定された問題となるエンドポイントから妊娠女性や胎児を保護するため、追加安全性係数を組み込んで、異なる参考用量が規定されている。

ホサロンのリスク評価に使用した毒性学的エンドポイントについて Appendix I に要約して示す。

## Appendix I Toxicology Endpoints for Health Risk Assessment for Phosalone

Exposure Scenario	Dose (mg/kg bw/day)	Endpoint	Study	UF/SF or MOE <sup>a</sup>
Acute dietary—general population	NOAEL = 10	Clinical signs	Acute neurotoxicity—rat	100
	ARfD = 0.1 mg/kg bw			
Acute dietary—females 13+	NOAEL = 10	Resorptions and postimplantation loss	Developmental—rat	300
	ARfD = 0.03 mg/kg bw			
Chronic dietary	NOAEL = 0.9	Brain cholinesterase inhibition	Various oral studies, rat and dog	100
	ADI = 0.009 mg/kg bw/day			
Short <sup>b</sup> - and intermediate <sup>c</sup> -term dermal <sup>d</sup> and inhalation <sup>e</sup>	LOAEL = 3.9 (Oral)	Brain cholinesterase inhibition, altered neurobehaviour	13-week dietary neurotoxicity—rat	300

<sup>a</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and/or safety factors for dietary assessments, MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments.

<sup>b</sup> Duration of exposure is 1–30 days.

<sup>c</sup> Duration of exposure is 1–3 months.

<sup>d</sup> Because an oral NOAEL was selected, a dermal absorption factor of 50% should be used in route-to-route extrapolation.

<sup>e</sup> Because an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation.



605 ホスマット

Health Canada

(P-C-605-1)

Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Phosmet.

PACR2004-38 (2004)

実験動物において、ホスマットはラット、マウスおよびモルモットで高い経口投与毒性を示し、ラットで中等度の吸入投与毒性を示す。ウサギにホスマットを経皮投与したときの毒性は軽度であるが、中等度眼刺激物質であることが明らかになっている。ホスマットによって誘発される急性毒性徴候は、振戦、流涎、流涙、喘ぎ、鼻汁、眼球突出および過度の排尿などである。これらの徴候はコリンエステラーゼ阻害性化学物質と一致する。

ラットおよびイヌを用いた亜慢性経口毒性試験において、最も高感度なエンドポイントはコリンエステラーゼ活性（血漿、脳、赤血球）阻害である。経口および経皮投与により、コリンエステラーゼ活性の阻害が認められる。反復吸入投与試験のデータは得られていない。投与期間に関係なく全ての試験でコリンエステラーゼ活性阻害が発生し、用量に比例すると考えられた。性別や曝露期間に関連して、このエンドポイントに対する感受性変化が認められるとは考えられない。コリンエステラーゼ阻害に対する動物種の相対的感受性評価から、ラット、マウスおよびイヌの間で明白な差はないことが明らかになっている。

慢性試験で認められた追加エンドポイントには、肝臓に対する作用（マウスにおける重量増加）、肝臓の変性性変化（脂肪肝、肝小葉中心性空胞形成）、胃の角質増殖、甲状腺の無機質化、ラットにおける絶対的腎臓重量低下などが含まれる。ラット生殖毒性試験において、脾臓、副腎、卵巣および精巣重量の低下も認められた。

ラットおよびウサギを用いた発生毒性試験において、振戦、行動抑制および不安定歩行などとして表れる神経毒性の証拠が認められた。急性神経毒性試験で認められた臨床徴候は、ラットにおける運動活性低下や雌ニワトリにおける行動抑制、横臥位、流涎などであった。脳コリンエステラーゼを測定した全ての試験において、検討した全動物種で脳コリンエステラーゼの阻害が認められた。雌ニワトリを用いた遅延型神経毒性試験において、遅延型

神経毒性の証拠は認められなかった。

ホスメットを混餌投与したマウスにおいて、発がん性の証拠が認められた。対応のある比較により、高用量群の B6C3F1 マウスで肝臓腫瘍の発生率が統計的有意に上昇するとともに、統計的に有意な傾向が認められた。これらの肝臓腫瘍は見かけ上早期に発現したものであった。雌マウスでも用量に比例した有意な肝臓腫瘍発現傾向が認められた。ラットにおいて、発がん性の証拠は認められていない。ホスメットが強力な直接作用性変異原性物質であることが明らかになっている。細菌および哺乳動物を用いた種々の *in vitro* および *in vivo* 試験において、ホスメットの変異原性評価が実施された。これらの試験には、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、DNA 修復試験、姉妹染色分体交換試験、小核試験などが含まれる。これらの試験で得られた証拠から、代謝活性化系存在下でのエームス法による復帰突然変異試験、前進突然変異試験およびマウスリンパ腫細胞を用いた姉妹染色分体交換試験などの *in vitro* 試験において、ホスメットが陽性反応を示すことが示唆されている。

ラット二世代試験において、生殖毒性作用が認められ、 $F_0$  および  $F_1$  動物の精巣重量および  $F_0$  動物の卵巣重量が低下した。このレベルにおいて、受胎指数の低下および同腹児当りの児動物数減少、児動物体重減少、児動物生存率低下、赤血球コリンエステラーゼ活性低下などの形で表れる後世代動物毒性が認められた。親動物の全身毒性は、体重増加抑制、赤血球コリンエステラーゼ阻害および臨床徵候によって示唆される。生殖毒性試験において、幼弱動物の感受性上昇を示す証拠は認められない。ラットおよびウサギにおける発生毒性は、骨化遅延または胎児体重減少などの形で表れる。しかしながら、これらの作用は母動物毒性が認められる用量水準のみで確認され、幼弱動物で感受性が上昇することはないと考えられる。

最も高感度な毒性指標、すなわち、アセチルコリンエステラーゼ阻害に関する無毒性量 (NOAEL) あるいは最小毒性量 (LOAEL) に基づいて、参考用量が設定されている。

**Appendix II      Toxicology endpoints for health risk assessment for phosmet**

Exposure scenario	Dose (mg/kg bw/day)	Endpoint	Study	UF/SF or MOE <sup>a</sup>
Acute dietary	NOAEL = 4.5	Brain and erythrocyte cholinesterase inhibition, decreased motor activity	Acute oral neurotoxicity—rat	100
ARfD = 0.045 mg/kg bw				
Chronic dietary	LOAEL = 1.0	Brain cholinesterase inhibition (interim sacrifice)	2-year dietary oncogenicity—mouse	300
ADI = 0.0033 mg/kg bw/day				
Short- and intermediate-term <sup>b</sup> Dermal	Dermal NOAEL = 15	Brain cholinesterase inhibition	21-day dermal toxicity—rat	100
Short-, and intermediate-term <sup>b</sup> inhalation <sup>c</sup>	Oral NOAEL = 1.5	Brain cholinesterase inhibition	Subchronic dietary neurotoxicity—rat	100
Cancer		Liver tumours in males	2-year dietary oncogenicity—mouse	$Q_1^* = 1.06 \times 10^{-2}$ (mg/kg bw/day) <sup>-1</sup>

<sup>a</sup> UF/SF refers to total of uncertainty and/or safety factors for dietary assessments, MOE refers to desired margin of exposure for occupational or residential assessments

<sup>b</sup> Duration of exposure is 1–30 days

<sup>c</sup> Since an oral NOAEL was selected, an inhalation absorption factor of 100% (default value) should be used in route-to-route extrapolation



614 マラチオン

Health Canada

(P-C-614-1)

Proposed Acceptability for Continuing Registration. Re-evaluation of Malathion.  
PACR2003-10 (2003)及びRe-evaluation Note. Update on the Re-evaluation of Malathion in  
Canada. REV2000-06 (2000)

マラチオンは経口、経皮および吸入投与を介して軽微な急性毒性を示す。急性毒性徴候はコリンエステラーゼ阻害と一致するものであり、振戦、痙攣、流涎、呼吸困難などが含まれる。マラオクソンの経口投与時の LD<sub>50</sub> 値とマラチオンの経口投与時の LD<sub>50</sub> 値の比較から、マラオクソンをラットに経口投与した場合、急性毒性作用はマラチオンの約 10~30 倍であると考えられる。マラチオンは軽度眼刺激性および皮膚刺激性を示し、皮膚感作性物質ではない。

マラチオンに関する反復投与試験において、経口投与（マウス、ラット、イヌ）、吸入投与（ラット）および経皮投与（ウサギ）後に種々の最小毒性量（LOAEL）で血漿および赤血球のコリンエステラーゼ阻害が認められた。全ての動物種において、脳コリンエステラーゼ阻害は、一般的により高用量の経口および吸入投与後に発生した。

ラットおよびイヌに経口投与した後に認められる投与に関連した作用には、臨床徴候、肝臓、腎臓および甲状腺/副甲状腺重量の増加や血液学的影響などが含まれる。マウスおよびラットに長期間にわたり経口投与すると、高用量で鼻腔や喉頭に顕微鏡病変が認められた。ラットに短期間にわたり吸入投与すると、はるかに低い全身用量水準であるにもかかわらず、鼻腔や喉頭に類似の病変が誘発された。

ラットを用いたマラオクソンの慢性投与試験において、マラチオンに比べてはるかに低い用量水準で赤血球および脳コリンエステラーゼ阻害が起こることが明らかになった（マラオクソンおよびマラチオンの赤血球コリンエステラーゼ活性に関する LOAEL はそれぞれ 1.0 および 327 mg/kg 体重/日、脳コリンエステラーゼ活性に関する LOAEL はそれぞれ 57 および 327 mg/kg 体重/日）。血漿コリンエステラーゼ阻害に関する影響量はマラオクソン

とマラチオンで同等であった。マラオクソンに関する試験において、肝臓および鼻腔上皮も毒性の標的臓器として特定された。

コリンエステラーゼ活性の相対的感受性に関する評価から、マウス、ラットおよびイヌの間で明白な種差がないことが明らかになっている。ラットを用いた種々の投与期間による試験から、雌ラットは雄ラットに比べてマラチオンの毒性作用に対する感受性が高いことが示唆されるが、一貫したパターンは認められなかった（多くの場合、影響の大きさは増大するが、同じ LOAEL である）。雌動物はマラチオンによる脳コリンエステラーゼ阻害に対する感受性が高いと考えられるが、高用量のみにおけるものである。亜慢性試験および慢性試験の結果の比較から、投与期間が毒性に影響することが立証されている。F-344 ラットにおいて、慢性試験における無毒性量 (NOAEL) は亜慢性試験における同じ作用（肝臓/腎臓作用、脳コリンエステラーゼ）に関する NOAEL の 20 分の 1 近く低く、経時的な累積毒性反応が示唆される。イヌ試験においても、28 日間試験で臨床徵候、血漿および赤血球コリンエステラーゼ阻害および極軽度の体重増加抑制のみが誘発される用量水準と同様の用量水準において、1 年間試験では、肝臓、腎臓、甲状腺/副甲状腺および血液学的作用（コリンエステラーゼ阻害以外）も発現し、試験期間の延長によって、マラチオンの毒性が増大することが示唆されている。

マラチオン曝露に関連して一般的に神經行動的所見が認められる。哺乳動物を用いた大部分の毒性試験において、明白な神經病理変化は認められなかつたが、非常に高用量 (1500 mg/kg 体重/日を超える) のマラチオンを投与した雄ラットで、腰部-背部根軸索変性、脛骨神經病変、網膜ロゼット形成（急性神經毒性試験）および坐骨神經脱髓、腰部-背部根および腓骨神經病変（亜慢性神經毒性試験）が認められた。雌ニワトリを用いた試験において、遅延型神經毒性の証拠は認められなかつた（神經毒性エステラーゼは測定しなかつた）。

ガイドラインに準拠したマラチオンに関する遺伝毒性試験の結果、被験物質が細菌の遺伝子突然変異を誘発したり、培養ラット肝細胞の不定期 DNA 合成を誘発しないことが示唆された。同様に、マラチオンは標的組織に明白な細胞毒性作用を示す用量まで、in vivo ラットで染色体異常誘発作用または異数性誘発作用を示さなかつた。マラチオンに関する in vitro および in vivo 変異原性試験から、染色体異常誘発作用に関する陽性証拠が明らかにな

っている。しかしながら、一般的に、陽性結果は細胞毒性用量で見られたものであったり、誘発された異常の種類が非対称性のものであったり、従って、細胞生存率と一致しなかつたことから、これらの知見の意義は明確でない。

マラチオンの構造から求電子性が示唆されるが、得られた知見の重要性（weight-of-the evidence）を総合して、マラチオンに関する遺伝毒性ハザードあるいは発がん性における遺伝毒性の関与はないことが裏づけられる。

公表文献の調査から得られた統一見解は、マラオクソンは細菌で突然変異を誘発しないが、代謝活性化系非存在下でのマウスリンパ腫試験で陽性を示すということである。培養チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常誘発作用評価において、マラオクソンの作用は弱かったが、マウスリンパ腫を用いた試験で得られた知見から、マラオクソンが遺伝子突然変異と染色体異常の両方を誘発する可能性があることが示唆されている。マラオクソンは構造的にマラチオンと類似しているので、求電子性に関する問題がマラオクソンにも当てはまる。しかしながら、マラオクソンは雄性または雌性 Fischer 344 系ラットで発がん性作用を示さない。

マラチオンに関して実施したマウスおよびラットを用いる慢性毒性/発がん性試験において、投与に関連して、肝臓（マウス、ラット）および鼻腔/口腔（ラット）で腫瘍発生率が上昇した。

PMRA は、最大耐用量（MTD）を超える過剰用量のマラチオンで雌雄両方のマウスおよび雌性ラットで肝臓腫瘍が発生するという米国環境保護庁（USEPA）の評価と同意見である。得られた知見の重要性（weight of the evidence）から、マラチオンがヒトで発がん性を示す可能性は低いと PMRA は結論した。

ラットおよびウサギを用いてマラチオンの発生毒性について評価した。ウサギにおける発生毒性作用（胚吸収部位の認められる母動物発生率の軽度上昇）は、母動物毒性も認められる 50 mg/kg 体重/日で確認された。ラットでも、母動物毒性存在下、検討した最高用量（800 mg/kg 体重/日）で胚吸収部位の認められる母動物発生率がわずかに上昇した。また、子宮内マラチオン曝露のみでラットまたはウサギの感受性が明白に上昇することはないこ

ともデータから立証されている。両動物種において、胎児毒性を誘発する用量と同じ用量水準で、母動物毒性（コリン作動性徴候または体重増加抑制）が認められた。ラットにおいて、検討した最高用量のマラチオンは生殖毒性作用を誘発しなかった。後世代動物のNOAELは親動物の全身毒性に関するNOAELに比べて低かったが、児動物の体重減少として立証される後世代動物毒性は主として生後21日目に認められたものであった。

これらの試験のいずれにおいても、胎児神経系発生の異常を示す証拠は認められなかった。

最近実施されたマラチオンに関する発生神経毒性試験（DNT）および関連する比較コリンエステラーゼ試験から、若齢ラットの定量的および定性的感受性上昇に関する決定的証拠が明らかになった。概して、この感受性上昇は、影響が観察される用量水準（すなわち、コリンエステラーゼ阻害に関するNOAELは成熟動物に比べて若齢動物で20倍低かった）、反応が惹起されるコンパートメント（例えば、後世代動物では脳コリンエステラーゼが阻害されたが、成熟動物では検討した最高用量まで脳コリンエステラーゼは阻害されなかつた）、および反応の大きさ（すなわち、両年齢群で同じ用量水準で阻害が認められる場合、阻害割合は若齢成熟動物に比べて児動物で相当大きかった）の点で認められた。この感受性上昇は単回投与後と反復投与後の両方で認められた。これらの試験では、低用量において、成熟動物では認められない行動作用が若齢動物で認められることも立証された。このように若齢動物の感受性が異なるという知見は、マラチオンに関するヒトの健康リスク評価にも反映される。

データベース内に、マラチオンが哺乳動物の内分泌系に有害な影響を及ぼすことを示唆する限られた証拠が存在する（2年間ラット発がん性試験における甲状腺/副甲状腺重量の変化—雄で増加、雌で減少；雄および雌イヌにおける甲状腺/副甲状腺重量の増加）。これらの重量変化に伴って、対応する病理組織学的異常が認められることはなかった。マラチオンがヒト免疫反応にも影響する可能性があると指摘するデータもある。マラチオンがヒトでアレルギー反応または刺激反応を誘発する可能性があると指摘する公表文献も存在するが、実験動物を用いて実施されたガイドラインに準拠した皮膚感作性試験から、マラチオンが感作物質ではないことが明らかになっている。体液性免疫に対するマラチオンの影響に関して、文献発表された試験で報告されている結果は決定的でない。従って、免疫反応に対するマラチオンの影響について詳細な特徴づけを行うためには、ガイドラインに準拠

した免疫毒性試験が必要である。



**617 ミクロブタニル**

**Health Canada**

**(P-C-617-1)**

**Myclobutanil. Decision Document. E93-01 (1993)**

急性毒性試験から、工業用ミクロブタニルを雌雄ラットおよびマウスに単回経口投与したときの毒性は軽度であることが示唆されている。

短期（3カ月）試験から、肝臓が標的臓器であることが明らかになっている。ラットにおける NOAEL は 49 mg/kg 体重/日であり、これより低用量で被験化合物の酸化的代謝のための要求量増加に対する肝臓の正常な代償性反応という典型的な作用が認められた。マウスの NOEL は 44 mg/kg 体重/日であった。イヌの NOEL は雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 5.9 mg/kg 体重/日であった。雄の NOAEL は 5.9 mg/kg 体重/日であった。イヌ 1年間試験において、主として肝臓に関連する有害な影響が 56 mg/kg 体重/日で認められ、NOAEL は 14 mg/kg 体重/日と特定された。

齧歯動物を用いた長期試験で用いられた用量において、ミクロブタニルは発がん性を示さなかった。しかしながら、ラット 3カ月間試験で特定された NOAEL が 49 mg/kg 体重/日であったのに対して、ラット試験における高用量は 39 mg/kg 体重/日のみであった。マウスの場合、3カ月間試験で特定された NOEL は 44 mg/kg 体重/日であったのに対して、試験における高用量は 70 mg/kg 体重/日であった。これらの高用量で毒性学的に意味のある影響がほとんど認められなかつたことから、齧歯動物を用いた両長期試験における高用量は低いと考えられた。

ラット 2年間試験において、投与に関連した精巣に対する影響（萎縮および重量低下）に基づいて、NOEL は 2.5 mg/kg 体重/日と特定された。雌ラットの場合、検討した最高用量水準で認められた順応性肝臓変化に基づいて、NOAEL は 52 mg/kg 体重/日と特定された。マウス 2年間試験において、NOEL は雄マウスで 2.7 mg/kg 体重/日、雌マウスで 3.2 mg/kg 体重/日であり、観察された順応性肝臓変化に基づいて、雌マウスの NOAEL は 14 mg/kg 体重/日と特定された。

ウサギおよびラットにおいて、催奇形性の証拠は認められなかった。ウサギの母動物毒性

および胚/胎児毒性に関する NOEL はそれぞれ 60 および 93 mg/kg 体重/日であった。また、ラットの母動物毒性および胚/胎児毒性に関する NOEL はそれぞれ 87 および 29 mg/kg 体重/日であった。

ラット多世代生殖毒性試験において、受胎指数および妊娠指数の低下、死産胎児発生率の上昇、児動物体重増加抑制および平均  $F_{2a}$  同腹児数の減少が認められた結果、生殖毒性作用に関する NOEL は 15 mg/kg 体重/日に設定された。親動物毒性に関する NOEL は 3.7 mg/kg 体重/日に設定された。

検討した用量において、ミクロブタニルはラットまたはマウスに対して発がん性作用を示さず、ウサギまたはラットに対する催奇形性作用も認められなかった。変異原性試験結果も陰性であった。高用量において、ミクロブタニルは胚/胎児毒性（ラットで 87 mg/kg 体重/日；ウサギで 200 mg/kg 体重/日）および生殖毒性作用を誘発した（ラットで 75 mg/kg 体重/日）。

主要標的臓器は肝臓であり、ラットでは、おそらく精巣も標的器官であると考えられた。順応性反応としての肝細胞肥大を誘発する最低用量は、3 カ月試験において雄イヌで 5.9 mg/kg 体重/日、生殖毒性試験において雄ラットで 15 mg/kg 体重/日と記録された。これより高用量で認められた他の肝臓変化は、肝臓重量の増加、混合機能オキシダーゼ (MFO) 活性の上昇、追加組織学的肝臓病変、およびイヌにおける肝酵素上昇であった。しかしながら、ラット 2 年間試験の終了時点において、投与に関連した病理組織学的肝臓変化は認められなかった。マウスにおいて、病理組織学的变化に伴って肝細胞肥大（個別細胞壊死および空胞形成）が認められることはなかった。ラットにおいて、9.8 mg/kg 体重/日以上の用量で、用量に比例した精巣重量低下および精巣萎縮発生率上昇が認められた。ラット生殖毒性試験において、75 mg/kg 体重/日で精巣および前立腺の萎縮が記録された。

ラット 2 年間試験で得られた 2.5 mg/kg 体重/日という NOEL は、ADI の推定に適切であると考えられた。

## 637 メトキシフェノジド

Health Canada

(P-C-637-1)

Regulatory Note. Methoxyfenozide. REG2004-08 (2004)

## Appendix I Toxicology

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES - END-USE PRODUCT (Intrepid 240F Insecticide)</b>			
Oral	Rat/Crl:CD BR (6/sex)  5000 mg/kg bw (limit dose)	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	<b>Low oral toxicity</b>  No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
	Mouse/Crl:CD-1 (ICR) BR (6/sex)  5000 mg/kg bw (limit dose)	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	<b>Low oral toxicity</b>  No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
Dermal	Rat/Crl:CD BR (6/sex)  2000 mg/kg bw (limit dose)	LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg bw	<b>Low dermal toxicity</b>  No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
Inhalation	Rat/Crl:CD BR (6/sex)  0.9 mg/L (max attainable conc.)	LC <sub>50</sub> > 0.9 mg/L	<b>Inhalation toxicity considered low</b> Based on the low volatility of the active ingredient and the generation of large particles during application (MMAD ≥ 150 µm)  No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
Primary eye irritation	Rabbit/New Zealand White (6 male)	MIS = 0 at 1 hr MAS = 0 for 24, 48 and 72 hrs	<b>Non-irritating to the eyes</b>
Primary dermal irritation	Rabbit/New Zealand White (6 male)	MIS = 0 at 1 hr MAS = 0 for 24, 48 and 72 hrs	<b>Non-irritating to skin</b>
Dermal sensitization (maximization test)	Guinea Pig/Hartley (20 animals test group)	Negative	<b>Not a sensitizer</b>
<b>ACUTE STUDIES - TECHNICAL</b>			
Oral	Rat/Crl: CD BR (6/sex)  5000 mg/kg bw (limit dose) in 0.5% methylcellulose	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	<b>Low oral toxicity</b>  No treatment-related clinical signs of toxicity observed.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
	Mouse/Crl: CD-1 (ICR) BR (6/sex) 5000 mg/kg bw (limit dose) in 0.5% methyl cellulose	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	Low oral toxicity No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
Dermal	Rat/Crl:CD BR (6/sex) 5000 mg/kg bw (limit dose)	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	Low dermal toxicity No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
Inhalation	Rat/Crl:CD BR (6/sex) 4.3 mg/L (limit concentration)	LC <sub>50</sub> > 4.3 mg/L	Low inhalation toxicity No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
Primary eye irritation	Rabbit/New Zealand White (6 male)	MIS = 9.0 at 1 hr MAS = 0 for 24, 48 and 72 hrs	Minimally irritating to the eyes
Primary dermal irritation	Rabbit/New Zealand White (6 male)	MIS = 0 at 1 hr MAS = 0 for 24, 48 and 72 hrs	Non-irritating to skin
Dermal sensitization (maximization test)	Guinea Pig/Hartley (20 animal test group)	Negative	Not a sensitizer
<b>ACUTE STUDIES - METABOLITE</b>			
Oral  Methoxyfenozide metabolite: RH-117236 (M-B)	Mouse/Crl: CD-1 (ICR) BR (6/sex) 5000 mg/kg bw (limit dose) in 0.5% methylcellulose.	LD <sub>50</sub> > 5000 mg/kg bw	Low oral toxicity No treatment-related clinical signs of toxicity observed.
<b>SHORT TERM</b>			
28-day dermal	Rat/Crl: CD BR (10/sex/dose) 0, 75, 300 or 1000 mg/kg bw/day	NOAEL: 1000 mg/kg bw/day (♂ and ♀)  LOAEL: > 1000 mg/kg bw/day	No adverse effects observed

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
4-week dietary and 4-week recovery period (blood recovery study)	Dog/Beagle (4 males/dose) 0 or 30 000 ppm equal to: 0 or 1036 mg/kg bw/day	N/A	After 4 weeks of treatment: No mortality, no effects on BW, no clinical signs of toxicity. - ↓ methemoglobin, MCV, MCH and platelets and ↓ RBC, hemoglobin, and hematocrit.  After 4-week recovery period: Complete recovery and reversibility of hematological effects.
90-day dietary	Rat/Crl: CD BR (10/sex/dose) 0, 50, 250, 1000, 5000 or 20 000 ppm equal to: ♂: 0, 3.4, 17.0, 69, 353 or 1369 mg/kg bw/day ♀: 0, 3.7, 19.1, 72, 379 or 1531 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 1369 mg/kg bw/day ♀: 1531 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: > 1369 mg/kg bw/day ♀: > 1531 mg/kg bw/day	No adverse effects observed  ≥ 353/379 mg/kg bw/day: ↑ liver periportal hepatocellular hypertrophy; ↑ liver weight (males)  1369/1531 mg/kg bw/day: ↑ liver weight. - ↓ RBC, hemoglobin and hematocrit (females)
90-day dietary	Mouse/Crl: CD-1 (10/sex/dose) 0, 70, 700, 2500 or 7000 ppm equal to: ♂: 0, 11.9, 113, 428 or 1149 mg/kg bw/day ♀: 0, 17.4, 165, 589 or 1742 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 1149 mg/kg bw/day ♀: 1742 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: > 1149 mg/kg bw/day ♀: > 1742 mg/kg bw/day	No adverse effects observed
90-day dietary  * Treatment groups were sacrificed at 13 weeks except for the low-dose group. The low-dose group was treated for 15 weeks with 15 ppm followed by 15 000 ppm for an additional 6 weeks	Dog/Beagle (4/sex/dose) 0, 15*, 50, 500 or 5000 ppm equal to: ♂: 0, 0.6 (*422), 2.0, 21 or 198 mg/kg bw/day ♀: 0, 0.6 (*460), 1.9, 20 or 209 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 198 mg/kg bw/day ♀: 209 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: > 198 mg/kg bw/day ♀: > 209 mg/kg bw/day	No adverse effects observed

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
12-month dietary	Dog/Beagle (4/sex/dose)  0, 60, 300, 3000 or 30 000 ppm equal to:  ♂: 0, 2.2, 9.8, 106 or 1152 mg/kg bw/day ♀: 0, 2.2, 12.6, 111 or 1199 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 9.8 mg/kg bw/day ♀: 12.6 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: 106 mg/kg bw/day ♀: 111 mg/kg bw/day	≥ 106/111 mg/kg bw/day: - ↑ platelets (males); ↑ methemoglobin; ↑ RBC, Hb, Hct and ↑ MCV, ↑ bilirubin (females)  1152/1199 mg/kg bw/day: - ↑ platelets, ↑ MCH (females) - ↑ bilirubin (males) - ↑ in nucleated RBC - ↑ liver and thyroid weights (males) - brown pigment; consistent with hemosiderin in liver and spleen - bone marrow changes (↑ cellularity, hematopoietic cells, primary and precursor erythrocytes, ↑ fat vacuoles) - ↑ in bw (males)

CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL LOAEL	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
18-months dietary	Mouse/Crl: CD-1 (60/sex/dose)  0, 70, 2800, or 7000 ppm equal to:  ♂: 0, 10, 405 or 1020 mg/kg bw/day ♀: 0, 12.8, 529 or 1354 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 1020 mg/kg bw/day ♀: 1354 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: > 1020 mg/kg bw/day ♀: > 1354 mg/kg bw/day	No adverse effects observed  No increase in tumour incidences observed.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
2-year dietary	Rat/Crl: CD BR (60/sex/dose 2 year or 10/sex/dose for 1 year)  0, 200, 8000 or 20 000 ppm equal to:  ♂: 0, 10.2, 411 or 1045 mg/kg bw/day ♀: 0, 11.9, 491 or 1248 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 10.2 mg/kg bw/day ♀: 11.9 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: 411 mg/kg bw/day ♀: 491 mg/kg bw/day	≥ 411/491 mg/kg bw: - ↑ RBC, hemoglobin and hematocrit - ↑ liver periportal hepatocellular hypertrophy and serum GGT. - ↑ liver weight, thyroid hypertrophy and altered thyroid colloid (↓ basophilia, irregular density or granulometry) in males.  1045/1248 mg/kg bw/day: - ↑ mortality in males (at latter stage of study) - ↑ methemoglobin, ↑ liver weight, thyroid hypertrophy, altered thyroid colloid (↓ basophilia, irregular density or granulometry) and severe chronic progressive glomerulonephropathy - In females: ↑ bw, ↑ adrenal weight, kidney pelvis epithelial cell hyperplasia, tissue mineralization (heart, aorta, kidney, stomach), fibrous osteodystrophy (femur, sternum), tissue inflammation (fore and glandular stomach) and erosion/ulceration of forestomach.  No increase in tumour incidences observed.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>REPRODUCTION/DEVELOPMENTAL TOXICITY</b>			
Multigenerational reproduction	Rat/Crl: CD BR (30/sex/dose)  0, 200, 2000 or 20 000 ppm in diet equal to:  P parental animals: ♂: 0, 15, 153 or 1552 mg/kg bw/day ♀: 0, 18, 180 or 1821 mg/kg bw/day  F <sub>1</sub> parental animals: ♂: 0, 19.1, 193 or 1956 mg/kg bw/day ♀: 0, 20.4, 203 or 2037 mg/kg bw/day	Parental systemic NOAEL: ♂: 153 mg/kg bw/day ♀: 181 mg/kg bw/day  Parental systemic LOAEL: ♂: 1552 mg/kg bw/day ♀: 1821 mg/kg bw/day  Reproductive NOAEL: ♂: 1552 mg/kg bw/day ♀: 1821 mg/kg bw/day  Reproductive LOAEL: ♂: > 1552 mg/kg bw/day ♀: > 1821 mg/kg bw/day  Offspring NOAEL: 1821 mg/kg bw  Offspring LOAEL: > 1821 mg/kg bw	Parental systemic effects (1552/1821 mg/kg bw/day): - ↑ liver weights, ↑ periportal, midzonal hepatocellular hypertrophy in P and F <sub>1</sub> - Minimal pigments (consistent with hemosiderin) in Kupffer cells in P (females) - ↓ bw (7%) and bwg (10%) in P males at end of treatment  Offspring effects: No adverse effects observed  Reproductive effects: No adverse effects observed
Teratogenicity	Rat/Crl:CD BR (25/dose)  0, 100, 300 or 1000 mg/kg bw/day in 0.5% aqueous sodium CMC; gavage dose from GD 5 to 15.	Maternal and developmental NOAEL: 1000 mg/kg bw/day (limit dose)  Maternal and developmental LOAEL: > 1000 mg/kg bw/day	No adverse effects observed
Teratogenicity	Rabbit/New Zealand White (16/dose)  0, 100, 300 or 1000 mg/kg bw/day in 0.5% aqueous sodium CMC; gavage dose from GD 7 to 19	Maternal and developmental NOAEL: 1000 mg/kg bw/day (limit dose)  Maternal and developmental LOAEL: > 1000 mg/kg bw/day	No adverse effects observed

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>GENOTOXICITY</b>			
<i>Salmonella</i> /Ames Test	TA 98, 100, 1535 and 1537  0, 50, 200, 500, 2000 or 5000 µg/plate with or without liver S9. Acetone used as solvent  Repeat assay: 0, 160, 300, 500, 900 or 1600 µg/plate with or without liver S9		Non mutagenic  Assay was validated with positive control groups.
<i>Salmonella</i> /Ames Test	TA 98, 100, 1535, 1537 or TA 102		Non mutagenic
Methoxyfenozide metabolite: RH-117236 (M-B)	0, 50, 200, 500, 2000 or 5000 µg/plate with or without liver S9. DMSO used as solvent  Repeat assay: 0, 300, 500, 900, 1600 or 3000 µg/plate with liver S9 or 0, 300, 500, 900 or 1600 µg/plate without liver S9		Assay was validated with positive control groups.
Mammalian gene mutation (in vitro)	CHO cells (HGPRT locus)  0, 0.5, 1.0, 5.0, 10, 50 or 100 µg/ml with or without liver S9. Acetone used as solvent.		Non mutagenic  Assay was validated with positive control groups.
Micronucleus Assay (in vivo)	Mouse/CD-1 (5-7/sex/dose)  0, 500, 2500 or 5000 (limit dose) mg/kg bw in 0.5% methyl cellulose.		Non mutagenic  Assay was validated with positive control groups.
Mammalian cytogenetics (in vitro)	CHO cells  0, 13, 25, 50, 100 or 150 µg/ml with or without liver S9. Acetone used as solvent.		Non mutagenic  Assay was validated with positive control groups.

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>SPECIAL STUDIES</b>			
Acute neurotoxicity	Rat/Crl: CD BR (10/sex/dose)  0, 500, 1000 or 2000 mg/kg bw in 0.5% aqueous CMC; gavage dose.	NOAEL: 2000 mg/kg bw (♂ and ♀)  LOAEL: ≥ 2000 mg/kg bw (♂ and ♀)	No adverse effects observed
90-d neurotoxicity	Rat/Crl: CD BR (10/sex/dose)  0, 200, 2000 or 20 000 ppm in diet equal to:  ♂: 0, 13, 130 or 1318 mg/kg bw/day ♀: 0, 16, 159 or 1577 mg/kg bw/day	NOAEL: ♂: 1318 mg/kg bw/day ♀: 1577 mg/kg bw/day  LOAEL: ♂: >1318 mg/kg bw/day ♀: >1577 mg/kg bw/day	No adverse effects observed
<b>Recommended ARfD:</b> Not determined as no toxicological effects could be attributed to a single administration of methoxyfenozide.			
<b>Recommended ADI:</b> 0.10 mg/kg bw/day based on the combined NOAELs of the rat chronic/oncogenicity study (10.2 mg/kg bw/day) and the 1-year dog study (9.8 mg/kg bw/day) and an uncertainty factor of 100 (10× for intra-species variations and 10× for inter-species variations).			



k393 トリネキサパックエチル

Health Canada

(P-C-k393-1)

Proposed Regulatory Decision Document. Trinexapac-ethyl. PRDD2001-05 (2001)

## Appendix 1 Summary of toxicology

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
ACUTE STUDIES: Trinexapac-ethyl Technical (CGA 163935 Technical)			
Oral	Sprague-Dawley rats 5 animals/sex/dose  Dose levels: 3500 (F only), 4500 (M only), 4000 and 5050 mg/kg bw (both sexes)	LD <sub>50</sub> (95% confidence limits) M: 4610 (4450–4790) mg/kg bw F: 4210 (3450–5140) mg/kg bw Sexes combined: 4460 (4180–4750) mg/kg bw	No mortality at 3500 mg/kg bw or in M at 4000 mg/kg bw; 3 F at 4000 mg/kg bw died by d 2; at 4500 mg/kg bw 1 M died by d 2; at 5050 mg/kg bw/d 5 M and 4 F died by d 2. No treatment-related clinical observation, necropsy finding or change in bw <b>LOW TOXICITY</b>
Dermal	SPF hybrid albino rats 5 rats/sex/dose  Dose level 4000 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> greater than 4000 mg/kg bw for both sexes	No mortality and no treatment-related necropsy finding or change in bw. Clinical signs included dyspnea, ruffled fur, abnormal body position and reduced spontaneous activity, completely resolved by d 10. <b>LOW TOXICITY</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
Inhalation: Limit test (4-h nose-only)	Tif: RAI f (SPF) albino rats 5 rats/sex  Dose levels Analytical concentration = 5.3 mg/L air Nominal concentration = 9.84 mg/L air (MMAD = 2.1 $\mu$ M; GSD = 2.7)	LC <sub>50</sub> greater than 5.3 mg/L air	No mortality and no treatment-related necropsy finding or change in bw. Clinical signs included slight dyspnea and ruffled fur, completely resolved by d 7. <b>LOW TOXICITY</b>
Eye irritation	New Zealand White rabbits 6 M and 3 F  Dose level 0.1 mL undiluted test substance	MIS: 5.33/110 at 1 h for unwashed and washed eyes. MAS (for 24, 48, and 72 h): 0.67/110 for unwashed eyes and 0.89/110 for washed eyes.	Minimal (grade 1) conjunctival redness, chemosis and discharge in all animals (unwashed and washed) at 1 h completely resolved by 72 h. <b>MINIMALLY IRRITATING</b>
Skin irritation	New Zealand White rabbits 3 M and 3 F  Dose level 0.5 mL undiluted test substance	MIS: 1.83/8 at 1 h MAS (for 24, 48, and 72 h): 1.0/8	Very slight erythema in all animals at 1 h, completely resolved by 72 h. Very slight edema in 5 of 6 animals at 1 h completely resolved by d 7. <b>MILDLY IRRITATING</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
Skin sensitization (Optimization method)	Pirbright White guinea pigs 10 animals/sex in treatment and naive control group  Dose levels Intradermal induction: 0.1 mL of 0.1% solution of test substance in physiological saline (week 1) or 0.1 mL of 0.1% solution of test substance in 1:1 formulation of physiological saline and Bacto Adjuvant (weeks 2-3)  Intracutaneous challenge: 0.1 mL of 0.1% solution of test substance in physiological saline  Epicutaneous challenge: 0.1 mL of 3% solution of test substance in vaseline	No dermal reactions observed at 24 or 48 h after intradermal or epidermal challenge treatment.	NOT A DERMAL SENSITIZER

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
<b>ACUTE STUDIES: Primo MAXX Plant Growth Regulator</b>			
Oral	Sprague-Dawley rats 5 animals/sex  Dose level 5050 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> greater than 5050 mg/kg bw for both sexes	One F found dead on day 1; no treatment-related necropsy finding or change in bw; clinical signs included decreased activity, piloerection and sensitivity to touch, completely resolved by d 3. <b>LOW TOXICITY</b>
Dermal	New Zealand White rabbits 5 animals/sex  Dose level 2020 mg/kg bw	LD <sub>50</sub> greater than 2020 mg/kg bw for both sexes	No mortality and no treatment-related necropsy finding or change in bw; one F exhibited soft feces 2 h after dosing, completely resolved by d 2. <b>LOW TOXICITY</b>
Inhalation	Sprague-Dawley rats 5 animals/sex  Dose level Analytical concentration = 2.57 mg/L air (MMAD = 2.7 $\mu$ M; GSD = 2.3–2.4)	LD <sub>50</sub> greater than 2.57 mg/L air for both sexes	No mortality and no treatment-related necropsy finding or change in bw; all animals exhibited fur coated with feces/ urine upon removal from chamber and piloerection on d 1, completely resolved by d 2. <b>LOW TOXICITY</b>
Eye irritation	New Zealand White rabbits 6 M and 3 F  Dose level 0.1 mL undiluted test substance	Unwashed eyes: MIS: 18.3/110 at 48 h. MAS (for 24, 48 and 72 h): 15.5/110  Washed eyes: MIS: 21.7/110 at 24 h. MAS (for 24, 48 and 72 h): 19.9/110	Mildly irritating to eye based on MIS/MAS for washed eyes; however, due to persistence of ocular irritation up to and including d 7 in both washed and unwashed eyes (not all d 7 scores equal 0), classification is upgraded to <b>MODERATELY IRRITATING</b>
Skin irritation	New Zealand White rabbits 3 M and 3 F  Dose level 0.5 mL undiluted test substance	MIS: 0.17/8 at 1 h. MAS (for 24, 48 and 72 h): 0/8	Very slight (grade 1) erythema noted in 1 animal at 1 h, dermal irritation completely resolved by 24 h. <b>MINIMALLY IRRITATING</b>
Skin sensitization (Buehler method)	Hartley albino guinea pigs 5 animals/sex in treatment and naïve control group  Dose levels: 0.4 mL of undiluted test substance for both the induction and challenge treatments	No dermal reactions observed at 24 or 48 h after challenge treatment	<b>NOT A DERMAL SENSITIZER</b>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>SHORT TERM:</b> Trinexapac-ethyl Technical (CGA 163935 Technical)			
90-d dietary: mouse	15 CD-1 [Crl: CD-1 (ICR)BR] mice/sex/dose  Dose level: 0, 10, 100, 1000, or 10 000 ppm (equal to 0, 1.6, 15.4, 161, and 1552 mg/kg bw/d in M and 0, 2.0, 19.8, 194, and 1970 mg/kg bw/d in F)	NOAEL: 10 000 ppm (equal to 1552 and 1970 mg/kg bw/d in M and F, respectively)  LOAEL: Not determined	There was no treatment-related finding in either sex at dose levels up to and including 10 000 ppm, the HDT  <b>Control week 13 bw</b> M: 34.3 g F: 29.3 g <b>Control week 13 daily food consumption</b> M: 4.9 g/animal F: 5.2 g/animal
90-d dietary: rat	15 Sprague-Dawley rats/sex/dose  Dose level: 0, 50, 500, 5000, or 20 000 ppm (equal to 0, 3, 34, 346, or 1350 mg/kg bw/d for M and 0, 4, 38, 395, and 1551 mg/kg bw/d for F)	NOAEL M: 500 ppm (equal to 34 mg/kg bw/d) F: 5000 ppm (equal to 395 mg/kg bw/d)  LOAEL M: 5000 ppm (equal to 346 mg/kg bw/d) F: 20 000 ppm (equal to 1551 mg/kg bw/d)	5000 ppm: increased cytoplasmic accumulation of hyaline droplets in kidney (M)  20 000 ppm: lower bw, body-weight gain (bwg) and food consumption (M/F); lower urinary pH (M/F); increased urinary SG and urine volume (M); increased incidence of tubular basophilia, cytoplasmic accumulation of hyaline droplets and tubular casts in the kidney (M). Kidney histopathological findings considered to reflect early onset of spontaneous senile nephropathy (severity considered minimal).  <b>Control week 13 bw</b> M: 557 g F: 318 g <b>Control week 13 daily food consumption</b> M: 25.4 g/animal F: 18.9 g/animal
90-d dietary: dog	4 beagle dogs/sex/dose  Dose levels: 0, 50, 1000, 15 000 or 30 000 ppm (equal to 0, 2.0, 34.9, 516 and 927 mg/kg bw/d in M and 0, 1.9, 39.8, 582 and 891 mg/kg bw/d in F)	NOAEL: 15 000 ppm (equal to 516 and 582 mg/kg bw/d in M and F, respectively)  LOAEL: 30 000 ppm (equal to 927 and 891 mg/kg bw/d in M and F, respectively)	30 000 ppm: lower bwg (M/F)

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
12-month dietary: dog	4 beagle dogs/sex/dose  Dose levels: 0, 40, 1000, 10 000, or 20 000 ppm (equal to 0, 1.6, 31.6, 366, and 727 mg/kg bw/d in M and 0, 1.4, 39.5, 357, and 784 mg/kg bw/d in F)	NOAEL: 1000 ppm (equal to 31.6 and 39.5 mg/kg bw/d in M and F, respectively)  LOAEL: 10 000 ppm (equal to 366 and 357 mg/kg bw/d in M and F, respectively)	10 000 ppm and above: mucoid or bloody feces, increased serum cholesterol and minimal focal bilateral vacuolation of the dorsal medial hippocampus and (or) lateral midbrain, considered to possibly reflect an interference with energy metabolism (energy deprivation syndrome) following prolonged exposure to high doses (M/F)  20 000 ppm: sporadic emesis (M/F); reduced RBC counts and HCT (M/F); reduced HB (F); lower bwg (M)
3-week dermal: rabbit (22 consecutive days)	5 New Zealand White rabbits/sex/dose  Dose levels: 0, 10, 100, or 1000 mg/kg bw/d	Systemic toxicity  NOAEL: 1000 mg/kg bw/d  LOAEL: Not determined  Local dermal irritation  NOAEL: 10 mg/kg bw/d  LOAEL: 100 mg/kg bw/d	No adverse treatment-related systemic finding in either sex.  Local dermal irritation: marginal increased severity of acanthosis and minimal to moderate increased incidence of inflammation, hyperkeratosis and crust formation in both sexes at 100 and 1000 mg/kg bw/d
<b>CHRONIC TOXICITY/ONCOGENICITY: Trinexapac-ethyl Technical (CGA-163935 Technical)</b>			
78-week dietary: mouse	70 CD-1 [Crl:CD-1 (ICR)Br] mice/sex/dose  Dose levels: 0, 7, 70, 1000, 3500, or 7000 ppm (equal to 0, 0.9, 9.0, 131, 451, and 912 mg/kg bw/d in M and 0, 1.1, 10.7, 154, 539, and 1073 mg/kg bw/d in F)	Chronic toxicity  NOAEL: 7000 ppm (equal to 912 and 1073 mg/kg bw/d in M and F, respectively)  LOAEL: Not determined	There was no treatment-related finding in either sex at dose levels up to and including 7000 ppm, the HDT  No evidence to indicate any carcinogenic potential of trinexapac-ethyl at any dose level up to and including 7000 ppm, the HDT

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/ SIGNIFICANT EFFECTS/ COMMENTS
2-year dietary: rat	<p>80–90 Sprague-Dawley rats/sex/dose (10/sex/dose interim sacrifice; 10/sex interim sacrifice recovery group for control and 20 000 ppm groups only, 20/sex/dose chronic toxicity; 50/sex/dose terminal sacrifice)</p> <p>Dose levels: 0, 10, 100, 3000, 10 000, or 20 000 ppm (equal to 0, 0.4, 3.9, 116, 393, and 806 mg/kg bw/d in M and 0, 0.5, 4.9, 147, 494, and 1054 mg/kg bw/d in F)</p>	<p>Chronic toxicity NOAEL: 3000 ppm (equal to 116 and 147 mg/kg bw/d in M and F, respectively) LOAEL: 10 000 ppm (equal to 393 and 494 mg/kg bw/d in M and F, respectively)</p>	<p>10 000 ppm and above: decreased urinary pH (M/F) and brown pigmentation in renal tubular epithelium (F; partially reversible after recovery, not observed at 104 weeks).</p> <p>20 000 ppm: lower bw, bwg and food consumption (M/F); increased incidence/severity hyaline droplets in kidneys and brown pigmentation in renal tubular epithelium (M; reversible after recovery, not observed at 104 weeks); bile duct hyperplasia (M); mammary gland galactoceles (F); acanthosis glandular stomach (F); low (2/30), but statistically significant, increased incidence of squamous cell carcinoma in fore-stomach (M), however, not considered toxicologically relevant to humans.</p> <p>Under conditions of this study, there was a possible treatment-related increased incidence of squamous cell carcinoma of the fore-stomach in M at 20 000 ppm (HDT); however, this is not considered toxicologically relevant to humans. No treatment-related difference detected in total number of animals with tumours or in the total number of benign or malignant tumours at 52 or 104 weeks. No treatment-related effect on the time-dependent occurrence of tumour-bearing animals.</p>

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
<b>REPRODUCTION / DEVELOPMENTAL TOXICITY: Trinexapac-ethyl Technical (CGA-163935 Technical)</b>			
Multi-generation: rat (1 litter/generation)	30 Sprague-Dawley derived rats/sex/group  Dose levels: 0, 10, 1000, 10 000, or 20 000 ppm (equal to 0, 0.6, 60, 594, and 1212 mg/kg bw/d in M and 0, 0.9, 76, 751, and 1484 mg/kg bw/d in F)	<b>Parental</b> NOAEL: 1000 ppm (M = 60 mg/kg bw/d F = 76 mg/kg bw/d) LOAEL: 10 000 ppm (M = 594 mg/kg bw/d F = 751 mg/kg bw/d)  <b>Offspring</b> NOAEL: 10 000 ppm (M = 594 mg/kg bw/d F = 751 mg/kg bw/d) LOAEL: 20 000 ppm (M = 1212 mg/kg bw/d F = 1484 mg/kg bw/d)  <b>Reproductive</b> NOAEL: 20 000 ppm (M = 1212 mg/kg bw/d F = 1484 mg/kg bw/d) LOAEL: Not determined	<b>Parental</b> 10 000 ppm: lower bw and bwg (F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> M and F) 20 000 ppm: lower bw, bwg and food consumption (F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> M and F)  <b>Offspring</b> 20 000 ppm: lower pup body weight (F <sub>1</sub> /F <sub>2</sub> pups) and slight decreased pup survival (F <sub>1</sub> pups)  <b>Reproductive</b> No adverse treatment-related effect on reproductive parameters up to and including 20 000 ppm (HDT)
Teratogenicity: rat	24 sexually mature nulliparous F Tif: RAIf (SPF) rats/dose  Dose levels: 0, 20, 200 or 1000 mg/kg bw/d	<b>Maternal toxicity</b> NOAEL: greater than 1000 mg/kg bw/d LOAEL: Not determined  <b>Developmental toxicity</b> NOAEL: 200 mg/kg bw/d LOAEL: 1000 mg/kg bw/d	<b>Maternal toxicity:</b> No treatment-related finding at any dose level up to and including 1000 mg/kg bw/d (HDT)  <b>Developmental toxicity:</b> increased incidence of asymmetrically shaped vertebrae at 1000 mg/kg bw/d  <b>Teratogenicity:</b> No evidence of teratogenicity at any dose level up to and including 1000 mg/kg bw/d (HDT); therefore, under the conditions of the study, trinexapac-ethyl was not teratogenic

STUDY	SPECIES/STRAIN AND DOSES	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/d)	TARGET ORGAN/SIGNIFICANT EFFECTS/COMMENTS
Teratogenicity: rabbit	16-17 sexually mature/multiparous F New Zealand White rabbits/dose  Dose levels: 0, 10, 60 or 360 mg/kg bw/d	Maternal toxicity NOAEL: greater than 360 mg/kg bw/d LOAEL: Not determined  Developmental toxicity NOAEL: 60 mg/kg bw/d LOAEL: 360 mg/kg bw/d	Maternal toxicity: No treatment-related finding at any dose level up to and including 360 mg/kg bw/d (HDT)  Developmental toxicity: decreased live fetuses per litter and increased post-implantation loss at 360 mg/kg bw/d  Teratogenicity: No evidence of any treatment-related irreversible structural change at any dose level up to and including 360 mg/kg bw/d (HDT); therefore, under the conditions of the study, trinexapac-ethyl was not teratogenic
<b>GENOTOXICITY: Trinexapac-ethyl Technical (CGA 163935 Technical)</b>			
STUDY	Species or strain or cell type	Dose levels	Significant effects and comments
Salmonella / Ames test	Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535 and TA1537	0, 20, 78, 311, 1250, or 5000 µg/plate. ± S9 metabolic activation	NEGATIVE
Mammalian chromosomal aberration (in vitro)	Mouse lymphoma L5178Y cells (at the thymidine kinase locus)	0, 7.5, 30.2, 120.6, or 1930 µg/mL ± S9 metabolic activation	NEGATIVE
Mammalian cytogenetics (in vitro)	Human lymphocytes	0, 62.5, 125, 250, 500, or 1000 µg/mL ± S9 metabolic activation	NEGATIVE
Micronucleus assay (in vivo)	M and F mouse bone marrow cells (erythrocytes)	0, 1000, 2000, or 4000 mg/kg bw (sacrifice at 16, 24, and 78 h)	NEGATIVE
Micronucleus assay (in vivo)	M and F mouse bone marrow cells (erythrocytes)	Initial assay: 0 or 3000 mg/kg bw (sacrifice at 16, 24, and 48 h)  Confirmatory assay: 0, 750, 1500, or 3000 mg/kg bw (sacrifice at 48 h)	Significant increased frequency of micronucleated polychromatic erythrocytes in M and sexes combined at 48 h in the initial assay; however, values were within historical control range and not observed in the confirmatory assay at 3000 mg/kg bw at 48 h. In this study possible weak clastogen, however, weight of evidence suggests CGA-163935 not likely clastogenic.

STUDY	Species or strain or cell type	Dose levels	Significant effects and comments
UDS in vitro	Rat primary hepatocytes	Preliminary cytotoxicity assay: 0, 5, 10, 21, 41, 82, 164, 328, 656, 1313, 2625, or 5250 µg/mL Initial UDS assay: 0, 0.8, 4, 20, 100, 200, or 400 µg/mL Confirmatory UDS assay: 0, 4, 20, 100, 150, 200, 300, 400, or 500 µg/mL	NEGATIVE
<b>Compound-induced mortality:</b> There was no significant increased incidence of treatment-related mortalities in any short-term, long-term or special studies.			
<b>Recommended ARfD:</b> An ARfD was not established, since trinexapac-ethyl is intended for turf use only (non-food use).			
<b>Recommended ADI:</b> An ADI was not established, since trinexapac-ethyl is intended for turf use only (non-food use).			

