

2. 土壌残留性

(1) 分析法の原理と操作概要

(2) 分析対象の化合物名

親化合物

化学名：0, S-ジメチル-N-アセチルホスホロアミドチオエート

一般名：アセフェート

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>PS

分子量：183.17

代謝経路での記号：(I)

(3) 残留試験結果

1) 圃場試験

推定半減期： 火山灰壤土； 約3日

沖積壤土； 約2日

分析機関；

試料調製及び採取場所	供試薬剤の濃度・量・回数	使用回数	経過日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日本植物防疫協会研究所 (火山灰壤土)  昭和55年度	粒剤 (5%) 6kg/10a 5回施用	0	—	< 0.005	2	< 0.005
		5	0	3.90	2	3.81
		5	3	3.06	2	3.03
		5	7	0.245	2	0.238
		5	14	0.036	2	0.034
		5	30	0.042	2	0.040
5	60	< 0.005	2	< 0.005		
埼玉県植物防疫協会 (沖積壤土)  昭和55年度	粒剤 (5%) 6kg/10a 5回施用	0	—	< 0.005	2	< 0.005
		5	0	0.573	2	0.557
		5	3	0.259	2	0.256
		5	7	0.126	2	0.124
		5	14	0.083	2	0.083
		5	30	0.046	2	0.046
5	60	< 0.005	2	< 0.005		

2) 容器内試験

推定半減期： 火山灰壤土； 約 1 日

沖積壤土； 約 2 日

分析機関；

採取場所	供試液の 添加濃度	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)		
				最高値	回数	平均値
日本植物防疫 協会研究所 (火山灰壤土)  昭和 55 年度	純品 (99.3%) 3ppm 1 回施用	0	—	< 0.01	2	< 0.01
		1	0	2.50	2	2.44
		1	1	1.37	2	1.34
		1	3	0.76	2	0.76
		1	7	0.12	2	0.12
		1	14	< 0.01	2	< 0.01
		1	31	< 0.01	2	< 0.01
1	60	< 0.01	2	< 0.01		
埼玉県植物防疫 協会 (沖積壤土)  昭和 55 年度	純品 (99.3%) 3ppm 1 回施用	0	—	< 0.01	2	< 0.01
		1	0	2.57	2	2.54
		1	1	1.62	2	1.56
		1	3	0.62	2	0.62
		1	7	0.08	2	0.08
		1	14	< 0.01	2	< 0.01
		1	31	< 0.01	2	< 0.01
1	60	< 0.01	2	< 0.01		

試験容器は 28℃の恒温に保温静置した。

### 3. 水質汚濁性

#### (1) 分析法の原理と操作概要

#### (2) 分析対象の化合物名

親化合物

化学名：0, S-ジメチル-N-アセチルホスホロアミドチオエート

一般名：アセフェート

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>PS

分子量：183.17

代謝経路での記号：(I)

#### (3) 残留試験結果

次頁に示す。

アセフェート粒剤の水質汚濁性試験分析結果概要

分析機関；

試験調製 及び採取場所	供試薬剤の 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	アセフェート分析値(mg/L)					
				最高値	回 数	平均値	最高値	回 数	平均値
埼玉 県 農業試験場 試験区 1 (灰色低地土) 砂質埴壤土 平成 6 年度	—	0	—	< 0.0005	2	< 0.0005		2	
	粒剤 (5%) 4kg/10a  (200g a. i. /10a)	1	0	3.43	2	3.38		2	
		1	1	2.46	2	2.45		2	
		1	3	0.886	2	0.846		2	
		1	7	0.381	2	0.370		2	
		1	14	0.0089	2	0.0088		2	
		1	22	0.0018	2	0.0018		2	
		1	28	< 0.0005	2	< 0.0005		2	
埼玉 県 農業試験場 試験区 2 (多湿黒ぼく土) 砂質埴壤土 平成 6 年度	—	0	—	< 0.0005	2	< 0.0005		—	
	粒剤 (5%) 4kg/10a  (200g a. i. /10a)	1	0	3.29	2	3.20		2	
		1	1	2.20	2	2.20		2	
		1	3	0.817	2	0.779		2	
		1	7	0.408	2	0.402		2	
		1	14	0.0118	2	0.0116		2	
		1	22	0.0046	2	0.0044		2	
		1	28	0.0010	2	0.0010		2	

## VI. 有用動植物等に及ぼす影響

### 1. 水産動植物に対する影響

#### (1) 原体

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> (mg/L) ( )内は有効成分換算値				試験機関 (報告年)	頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
AQ-12 (GLP)	魚類急性毒性試験 ・原体( )	コイ	10匹	半止水 式	22.0 ～ 23.0	> 100 ( )	> 100 ( )	> 100 ( )	> 100 ( )	(2003)	113
AQ-13 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ・原体( )	オオミジンコ	20匹	止水式	20±1	128.8 ( )	56.7 ( )	—	—	(1983)	114
AQ-9 (GLP)	藻類生長阻害試験 ・原体( )	淡水緑藻 <i>P. subcapitata</i>	初期濃度 約0.3×10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養	24	E <sub>1</sub> C <sub>50</sub> (0～72時間) : >980 NOE <sub>7</sub> C(0～72時間) : 24				(1996)	117

#### (2) 製剤

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り の供試数	試験 方法	試験 水温 (°C)	LC <sub>50</sub> 又はEC <sub>50</sub> (mg/L)				試験機関 (報告年)	頁
						24 h	48 h	72 h	96 h		
AQ-17 (GLP)	魚類急性毒性試験 ・50%水和剤	コイ	7匹	半止水 式	19.7 ～ 21.2	>1000	>1000	>1000	>1000	(2004)	118
AQ-18 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ・50%水和剤	オオミジンコ	20匹	止水式	20.3 ～ 20.8	130	24	—	—	(2004)	119
AQ-10 (GLP)	藻類生長阻害試験 ・50%水和剤	淡水緑藻 <i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養	22.8 ～ 23.3	E <sub>1</sub> C <sub>50</sub> (72時間) : >1000 E <sub>7</sub> C <sub>50</sub> (24～48時間) : >1000 E <sub>7</sub> C <sub>50</sub> (24～72時間) : >1000				(2003)	120
AQ-15 (GLP)	魚類急性毒性試験 ・5%粒剤	コイ	10匹	半止水 式	22.1 ～ 22.8	>1000	>1000	>1000	>1000	(2004)	121
AQ-16 (GLP)	ミジンコ類 急性遊泳阻害試験 ・5%粒剤	オオミジンコ	20匹	止水式	20.1 ～ 20.3	>1000	540	—	—	(2004)	122
AQ-11 (GLP)	藻類生長阻害試験 ・5%粒剤	淡水緑藻 <i>P. subcapitata</i>	初期濃度 10 <sup>4</sup> cells/mL	振とう 培養	22.9 ～ 23.8	E <sub>1</sub> C <sub>50</sub> (72時間) : >1000 E <sub>7</sub> C <sub>50</sub> (24～48時間) : >1000 E <sub>7</sub> C <sub>50</sub> (24～72時間) : >1000				(2003)	123

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

水産動植物への影響に関する試験

(1) 原体

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. AQ-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

被験物質: アセフェート原体 (純度 %)

供試生物: コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群 10 匹、全長  $4.8 \pm 0.19$ mm (平均±標準偏差)、体重  $1.4 \pm 0.14$ g (平均±標準偏差)

方 法: 96 時間暴露、半止水式 (暴露開始 48 時間後に試験液の全量を交換) で試験した。

被験物質を試験用水に添加し、攪拌・溶解し、試験液を調製した。

試験期間中の暴露容器内の酸素濃度は 5.6~8.6mg/L、pH は 7.1~7.4 であった。

試験水温: 22.0~23.0°C

結 果: <設定濃度に基づく結果 (報告書記載の試験結果) >

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	100
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界] ( ) 内は有効成分換算値	24 時間	>100 [-] ( [ ] )
	48 時間	>100 [-] ( [ ] )
	72 時間	>100 [-] ( [ ] )
	96 時間	>100 [-] ( [ ] )
NOEC (mg/L) ( ) 内は有効成分換算値	≥100 ( )	

暴露期間中、試験濃度において試験生物に症状は認められなかった。

被験物質濃度の測定結果は、次のとおり ;

設定濃度	被験物質濃度 (mg/L) (対設定濃度%)				平均* (mg/L)
	0 時間 開始時	48 時間 換水前 換水後		96 時間 終了時	
対照区	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
100 mg/L	102 (102)	95.8 (95.8)	100 (100)	94.6 (94.6)	98.1 (98.1)

n. d. : <10.0 mg/L

\* 時間荷重平均値

時間荷重平均値は以下の式によって算出される。

$$[48 (C_0 - C_{48}) / (\ln C_0 - \ln C_{48}) + 48 (C_{48} - C_{96}) / (\ln C_{48} - \ln C_{96})] / 96$$

C<sub>n</sub> : 暴露 n 時間後の測定濃度

lnC<sub>n</sub> : C<sub>n</sub> の自然対数

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. AQ-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1983 年

被験物質： アセフェート原体 (純度 %)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 群各 20 匹 (10 匹×2 連) (生後 24 時間以内の個体)

方 法： 48 時間暴露、止水式で試験した。

被験物質を試験溶液に溶解して調製した。

試験期間中の暴露容器内の酸素濃度は試験開始時 8.5mg/L、終了時 8.4mg/L、pH は試験開始時 7.5、終了時 7.4 であった。

試験は水温 20±1°C に維持した暗所で実施した。

結 果： <設定濃度に基づく結果>

試験濃度 (µg/mL)	設定濃度	0、20、40、60、70、80、100、 120、140、160、200
EC <sub>50</sub> (µg/mL) [95%信頼限界] ( ) 内は有効成分換算値	24 時間	128.8 [113.9~149.5] ( [ ] )
	48 時間	56.7 [49.6~63.5] ( [ ] )

<申請者註>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。








本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. AQ-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

被験物質： アセフェート原体 (純度 %)

供試生物： 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*、報告書中では旧学名 *Selenastrum capricornutum* と記載)

初期濃度： $0.3 \times 10^4$  cells/mL

方 法： 120 時間振とう培養により試験した。

AAP 培地に被験物質を溶解し、1000mg ai/L の試験溶液を調製した。各試験濃度は、1000mg ai/L 溶液を希釈して調製した。各試験区は 250mL 容フラスコに 100mL の試験溶液を入れ、連続照度 5000~5400 ルクス、 $100 \pm 10$  rpm で巡回振とう培養した。各濃度区は 3 連で実施した。

試験期間中の暴露容器内の pH は 6.4~9.6 であった。

細胞密度の測定には血球計算盤を用いた。

培養温度： 24°C

結 果：

試験濃度 (mg ai/L)	設定濃度	0、2.4、8.1、27、90、300、1000
	平均実測濃度	0、2.0、7.2、24、83、280、980
$E_r C_{50}$ (mg ai/L) * [95%信頼限界]	0~72 時間	>980 [-]
$E_b C_{50}$ (mg ai/L) * [95%信頼限界]	0~72 時間	>980 [-]
細胞密度 $EC_{50}$ (mg ai/L) * [95%信頼限界]	120 時間	>980 [-]
$NOE_r C$ (mg ai/L) *	0~72 時間	24
$NOE_b C$ (mg ai/L) *	0~72 時間	24
細胞密度 NOEC (mg ai/L) *	120 時間	7.2

\* 実測値に基づく値

試験液中の被験物質濃度の平均実測濃度は各々 2.0、7.2、24、83、280、980mg ai/L (設定濃度の 83~98%) であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## 2. 製剤

### (1) 水和剤

#### 1) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No. AQ-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： 水和剤 (50%)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)  
対照群 7 匹、1000mg/L 群 14 匹、平均体長 5.4cm (SD=0.4)、平均体重 4.22g (SD=0.62)

方 法： 96 時間暴露、半止水式 (毎日交換) で試験した。  
試験液は、被検物質 40g を脱塩素水道水 40L に入れ、攪拌して 1000mg/L を調製した。  
試験期間中の試験溶液の酸素濃度は 78~100%ASV、pH は 7.2~8.0 であった。  
(ASV : Air Saturation Value)

試験水温： 19.7~21.2℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	1000
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	>1000 [-]
	48 時間	>1000 [-]
	72 時間	>1000 [-]
	96 時間	>1000 [-]
NOEC (mg/L)		1000
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)		1000

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. AQ-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： 水和剤 (50%)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)  
1 群当り、10 匹×2 容器

方 法： 48 時間暴露、止水式で試験した。  
被験物質 2000mg を試験用水 2L に分散し、1000mg/L の試験液を調製し、他の濃度の試験溶液は 1000mg/L の試験溶液を希釈して調製した。  
試験期間中の試験溶液の酸素濃度は 94~99%ASV、pH は 7.1~8.0 であった。  
(ASV : Air Saturation Value)

試験水温： 20.3~20.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、10、18、32、56、100、 180、320、560、1000
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	130 [110~170]
	48 時間	24 [18~32]
NOEC (mg/L)	24 時間	56
	48 時間	18

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. AQ-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質： 水和剤 (50%)

供試生物： 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662)

初期濃度：  $10^4$  cells/mL

方 法： 72 時間振とう培養により試験した。

培地に被験物質を添加し、混合・攪拌し 10000mg/L の試験原液を調製した。培地を入れた各試験容器に必要量の試験原液を添加して試験液を調製した。

各濃度区は 3 連で実施した。

照度は 4000~4100 lux であった。

生長阻害の測定には、クロロフィル蛍光値を分光蛍光光度計により測定し、細胞の状態を生物顕微鏡で観察した。

試験期間中の試験容器内の pH は 7.2~9.5 であった。

培養温度： 22.8~23.3°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、10、100、1000
E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24~48 時間	>1000 [-]
	24~72 時間	>1000 [-]
E <sub>b</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	0~72 時間	>1000 [-]
NOEC (mg/L)	0~72 時間	≥1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(3) 粒剤

1) コイを用いた魚類急性毒性試験

(資料 No. AQ-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質： 粒剤 (5%)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)  
1 群各 10 匹、平均体長 5.1cm (SD=0.17)、平均体重 1.5g (SD=0.15)

方 法： 96 時間暴露、半止水式 (48 時間後に換水) で試験した。  
試験容器に入れた試験用水に必要な量の被験物質を添加し、攪拌して試験溶液を調製した。  
試験期間中の試験溶液の酸素濃度は 7.4~8.9mg/L、pH は 7.3~7.5 であった。

試験水温： 22.1~22.8℃

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、1000
LC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	>1000 [-]
	48 時間	>1000 [-]
	72 時間	>1000 [-]
	96 時間	>1000 [-]
NOEC (mg/L)	≥1000	
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)	1000	

対照区、試験区ともに症状は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No. AQ-16)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2004 年

被験物質 : 粒剤 (5%)

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)  
1 群当たり、5 頭×4 容器

方 法 : 48 時間暴露、止水式で試験した。  
被験物質を試験用水と混合・攪拌し、1000mg/L の試験原液を調製した。試験用水を入れた各試験容器に必要な量の試験原液を添加して試験液を調製した。  
試験期間中の試験溶液の酸素濃度は 8.7~8.8mg/L、pH は 7.6~7.8 であった。

試験水温 : 20.1~20.3℃

結 果 :

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、3.12、21.9、153、244、 391、625、1000
EC <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24 時間	>1000 [-]
	48 時間	540 [391~625]
NOEC (mg/L)	48 時間	3.12

症状としては、遊泳阻害のほかに、嗜眠状態、活動度の低下が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No. AQ-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質： 粒剤 (5%)

供試生物： 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata* ATCC 22662)

初期濃度：  $10^4$  cells/mL

方 法： 72 時間振とう培養により試験した。

培地に被験物質を添加し、混合・攪拌し 10000mg/L の試験原液を調製した。培地を入れた各試験容器に必要な量の試験原液を添加して試験液を調製した。

各濃度区は 3 連で実施した。

照度は 4100 lux であった。

生長阻害の測定には、クロロフィル蛍光値を分光蛍光光度計により測定し、細胞の状態を生物顕微鏡で観察した。

試験期間中の試験容器内の pH は 7.6~10.5 であった。

培養温度： 22.9~23.8°C

結 果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度	0、10、100、1000
E <sub>r</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	24~48 時間	>1000 [-]
	24~72 時間	>1000 [-]
E <sub>b</sub> C <sub>50</sub> (mg/L) [95%信頼限界]	0~72 時間	>1000 [-]
NOEC (mg/L)	0~72 時間	≥1000



2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

No.	試験の種類 ・ 被検物質	供試生物	1試験区 当りの供 試生物数	投与方法	LD <sub>50</sub> 又は死亡率	試験の 実施機関 (報告年)
ECO-1	急性毒性・ 製剤	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> L.	25匹 ×3反復	粉体暴露	LD <sub>50</sub> : 1.20 μg/bee Slope Value: 8.26	(1973)
ECO-4	いちごへの訪 花に対する影 響・50%水和剤	セイヨウミツバチ	—	1000倍液を 十分量散布	散布後約1ヶ月後ま で影響有り	(1976)
ECO-5	いちごへの訪 花に対する影 響・5%粒剤	セイヨウミツバチ	—	2g/株処理	処理後2ヶ月後まで やや影響有り	(1976)
ECO-2	急性毒性・ 50%水和剤	蚕(郡秀秋月) 3齢起蚕	15頭	桑葉を薬液 に浸漬した ものを給餌	LOEL: 30ppm	(1973)
ECO-6	急性毒性・ 50%水和剤	蚕(浅嶺香玉) 稚蚕: 1齢起蚕 壮蚕: 4齢起蚕	50頭 ×2連	1000倍液を 150L/10a 相当量散布 した桑葉を 給餌	稚蚕: 20日前散布区 まで影響あり 壮蚕: 20日前散布区 まで影響あり	(1973)
ECO-7	急性毒性・ 50%水和剤	蚕(錦秋×鐘和) 4齢起蚕	50頭 ×2連	1000倍液を 130L/10a 相当量散布 した桑葉を 給餌	影響日数: 散布後20 日程度	(1973)
ECO-8	急性毒性・ 50%水和剤	春蚕(春月×宝鐘) 晩秋蚕(錦秋×鐘和) 2齢起蚕	—	1000倍液を 150L/10a 相当量を散 布した桑葉 を給餌	影響日数: 散布後15 日まで影響あり	(1974年)
ECO-3	急性毒性・ 原体(%)	コレマンアブラハチ <i>Aphidius colemani</i> (成虫)	10頭 ×3反復	0.5g/Lに調 製した薬液 をろ紙に染 み込ませ、風 乾した後に 虫を放飼	死亡率: 99.7% (48h)	(2001)
		イサアヒメハチ <i>Diglyphus isaea</i> (成虫)	10頭 ×3反復		死亡率: 60% (48h)	
		タイリクヒメナカメシ <i>Orius strigicollis</i> (成虫)	10頭 ×3反復		死亡率: 97.3% (48h)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

### 3. 鳥類に対する影響

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当りの供試数	投与方法	投与量	LD <sub>50</sub> 又はLC <sub>50</sub> 又は無影響量	観察された影響等	試験機関(報告年)
BR-1	急性経口毒性試験 原体	マガモ	雌雄 各5羽	強制 経口	0、100、147、215、 316、464 (mg/kgBW)	LD <sub>50</sub> : 350mg/kgBW	痙攣、運動失調	(1970)
BR-2	急性経口毒性試験 原体	キジ	雌雄 各5羽	強制 経口	0、68.1、100、 147、215、316 (mg/kgBW)	LD <sub>50</sub> : 140mg/kgBW	運動失調、痙攣	(1970)
BR-3	5日間混餌投与試験 原体(%)	マガモ	10羽	混餌	0、312.5、625、 1250、2500、5000 (ppm)	LC <sub>50</sub> : > 5000ppm	摂餌低下	(1976)
BR-4	5日間混餌投与試験 原体(%)	コリンウズラ	10羽	混餌	0、312.5、625、 1250、2500、5000 (ppm)	LC <sub>50</sub> : 1280ppm	摂餌低下 嗜眠	(1976)
BR-5	一世代繁殖試験 原体(%)	マガモ	雄 10羽 雌 25羽	混餌	0、5、20、80 (ppm)	NOEL : 5ppm	飼料摂取量の低下、 胚生存数の低下、3 週間胚生存数の低下	(1979)
BR-6	一世代繁殖試験 原体(%)	コリンウズラ	雄 12羽 雌 24羽	混餌	0、5、20、80 (ppm)	NOEL : 20ppm	嗜眠、立羽、翼下垂、 協調運動の欠除	(1979)

① 急性経口毒性 (LD<sub>50</sub>)

マガモ (資料 BR-1) : 原体 LD<sub>50</sub> ; 350mg/kgBW

雌雄各群 5羽のマガモを 0、100、147、215、316 及び 464mg/kgBW の用量で胃管を用い強制経口投与した。

投与後 21 日間観察した。

なお、投与前日は夕方は絶食とし、それ以外の時間は自由に摂餌・飲水させた。

キジ (資料 BR-2) : 原体 LD<sub>50</sub> ; 140mg/kgBW

雌雄各群 5羽のキジを 0、68.1、100、147、215 及び 316mg/kgBW の用量で胃管を用い強制経口投与した。

投与後 21 日間観察した。

なお、投与前日は夕方は絶食とし、それ以外の時間は自由に摂食・飲水させた。

② 5 日間経餌投与 (LC<sub>50</sub>)

マガモ (資料 BR-3) : 原体 LC<sub>50</sub> ; > 5,000ppm

各群 10羽のマガモを 0、312.5、625、1,250、2,500 及び 5,000ppm の用量で 8 日間の試験期間のうち最初の 5 日間経餌投与した。残りの 3 日間は飼料のみを与えた。

コリンウズラ (資料 BR-4) : 原体 LC<sub>50</sub> ; 1,280ppm

各群 10羽のコリンウズラを 0、312.5、625、1,250、2,500 及び 5,000ppm の用量で 8 日間の試験期間のうち最初の 5 日間経餌投与し、残りの 3 日間は飼料のみを与えた。

③ 繁殖性試験

マガモ (資料 BR-5) : 原体 NOEL ; 5ppm

LOEL ; 20ppm

各群 5 籠 (1 籠は雄 2 羽、雌 5 羽である) のマガモを 0、5、20 及び 80ppm の用量で一繁殖期間 (産卵前 10 週間、産卵期間 8 週間) 経餌投与した。  
(参考 ; 同試験における脳コリンエステラーゼ活性に関する NOEL は 5ppm 以下であった。)

コリンウズラ (資料 BR-6) : 原体 NOEL ; 20ppm

LOEL ; 80ppm

各群 12 籠 (1 籠は雄 1 羽、雌 2 羽である) のコリンウズラを 0、5、20 及び 80ppm の用量で一繁殖期間 (産卵前 10 週間、産卵期間 8 週間) 経餌投与した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意事項（第19992号 オルトラン水和剤）

- (1) 誤飲、誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤の解毒剤としては動物実験で硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤が有効であると報告されている。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 使用の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (7) 街路、公園等で使用する場合は、使用中及び使用后（少なくとも使用当日）に小児や使用に関係のない者が使用区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

### 2. 解毒法及び治療法

本剤による中毒の治療法としては硫酸アトロピン製剤またはPAM製剤の投与が有効である。

### 3. 製造時、使用時等における事故例

1973年に製品の製造、販売を開始して以来、今日まで、製造時、使用時等における特記すべき事故例は報告されていない。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は無毒性(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
A-1	A-1	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	♂ 0,592,769, 1,000,1,300, 1,690,2,197 ♀ 0,455,592,769, 1,000,1,300, 1,690	♂ 1,080 ♀ 1,010	(1983年)	136
					経皮	♂♀ 0,5,000	♂♀ > 5,000		
					腹腔内	♂ 0,231,300,390, 507,659,857 ♀ 0,300,390,507, 659,857	♂ 345 ♀ 460		
					皮下	♂ 0,300,390,507, 659,857,1,114 ♀ 0,390,507,659, 857,1,114,1,448	♂ 540 ♀ 880		
A-2	A-2	急性毒性 (7日間観察)	ラット	♂ 10	経口	♂ 444.4,666.7, 1,000,1,500, 2,250	♂ 1,426	(1972年)	138
		急性毒性 (経口・経皮 14日間観察 腹腔内 7日間観察)	マウス	♂ 10 ♀ 5	経口	♂♀ 333,500,750, 1,125	♂ 565 ♀ 480		
				♂♀ 10	経皮	♂♀ 500,1,000, 2,000,4,000	♂ 1,414 ♀ 1,682		
				♀ 10	腹腔内	♀ 148.2,222.2, 333.3,500,750, 1,125	♀ 500		
A-3	A-3	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂ 600,900,1,350, 2,020 ♀ 400,600,900, 1,350	♂ 945 ♀ 866	(1970年)	140
A-4	A-4	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂ 0,750,1,100, 1,700,2,500 ♀ 0,500,750, 1,100, 1,700,2,500	♂ 1,400 ♀ 1,000	(1979年)	141
A-5	A-5	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ 6	経口	♂ 585,878,1,317, 1,975	♂ 1,230	(1972年)	142
A-6	A-6	急性毒性 (7日間観察)	ラット	♂♀ 10~16	腹腔内	♂♀ 800,1,100, 1,400,1,700, 2,000	♂ 1,480 ♀ 1,260	(1972年)	145
					皮下	♂ 1,000,1,300, 1,600, 1,900,2,200 ♀ 700,1,000, 1,300,1,600, 1,900	♂ 1,690 ♀ 1,270		
		急性毒性 (7日間観察)	マウス	♂ 10~19 ♀ 10~15	腹腔内	♂♀ 250,300,350, 400,450	♂ 354 ♀ 342		147
				♂♀ 10~16	皮下	♂♀ 200,400,600, 800,1,000	♂ 660 ♀ 509		
A-7	A-7	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 0,333,400, 480,576,691	♂ 480 ♀ 520	(1983年)	148
					皮下	♂♀ 0,360,432, 518,622,746	♂ 505 ♀ 518		
					腹腔内	♂♀ 0,360,432, 518,622,746	♂ 500 ♀ 525		
A-8	A-8	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂ 4	経皮	♂ 2,000	♂ > 2,000	(1970年)	149

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み(平成4年)

\* 旧資料No.:平成8年1月31日(改訂)の抄録での資料No.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量(mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
A-9	A-9	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2, 000	♂♀ > 2, 000	(1980年)	150
A-10	A-10	急性毒性 (14日間観察)	ウサギ	♂ 6	経皮	♂ 0, 5, 000, 10, 000	♂ > 10, 000	(1977年)	151
A-48	A-11	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	吸入	♂♀ 0, 14, 808mg/m <sup>3</sup>	♂♀ > 14, 808mg/m <sup>3</sup>	(1979年)	152
I-11	I-2	皮膚刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♀ 9	塗布	♀ 0.5g	極めて軽微	(1979年)	153
I-1	I-1	眼粘膜刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♀ 9	結膜嚢内投与	♀ 0.1mL (31.8mg/眼)	極めて軽微	(1979年)	155
S-1	S-1	皮膚感作性	ウサギ	♂ 8	塗布	♂ 0.1mL	陰性	(1970年)	157
S-2	S-2	皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	♂ 20	貼付	♂ 0.4mL	陰性	(1982年)	158
S-6 (GLP)	S-3 (GLP)	皮膚感作性 (25日間観察)	モルモット	試験群♀20 対照群♀10	皮内注射・貼付	皮内注射：♀ 0.1mL 貼付：♀ 0.5mL	陰性	(1995年)	160
-	AN-1 (GLP)	急性神経毒性 (15日間)	ラット	♂♀ 30	経口	♂♀ 0, 10, 100, 500	♂♀ < 10	(1996年)	164
DN-1	DN-1	急性遅発性神経毒性	ニワトリ	♀ 24	経口	♀ 375	遅発性神経毒性なし	(1980年)	171
DN-2 (GLP)	DN-2 (GLP)	急性遅発性神経毒性	ニワトリ	♀ 12	経口	♀ 785	遅発性神経毒性なし	(1985年)	173
-	DN省略	28日間反復投与遅発性神経毒性試験							175
SA-1	SA-1	反復投与毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 10, 30, 100, 300	♂♀ 10	(1971年)	176
SA-2	SA-2	反復投与毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀ 21	経口	♂♀ 0, 10, 40, 150, 500	♂♀ 40	(1971年)	178
SA-1	SA-1	反復投与毒性 (3ヶ月)	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 5, 15, 50, 150	♂♀ 15	(1971年)	180
SA-2	SA-2	反復投与毒性 (3ヶ月)	マウス	♂♀ 21	経口	♂♀ 0, 10, 40, 150, 500	♂♀ 10~40	(1971年)	182
SA-3	SA-3	反復投与毒性 (6ヶ月)	マウス	♂ 15	経口	♂ 0, 20, 60	♂ 20	(1972年)	184
Rf-1	Rf-1	反復投与毒性 (28日間)	イヌ	♀ 4	飼料混入	♀ 0, 8, 20, 250, 500/800 ppm ♀	♀ 20ppm ♀	(1990年)	186
-	SA省略	21日間反復経皮投与毒性試験							190
-	SN-1 (GLP)	反復投与神経毒性試験 (13週間)	ラット	♂♀ 30	飼料混入	♂♀ 0, 5, 50, 700ppm ♂ 0, 0.33, 3.31, 48.63 ♀ 0, 0.41, 3.95, 58.27	♂ 5ppm, ♀ < 5ppm ♂ 0.33, ♀ < 0.41	(1997年)	191
-	SN-2 (GLP)	反復投与神経毒性試験 (49日間)	ラット	♂♀ 12 ChE測定群 ♂♀ 6	飼料混入	♂♀ 0, 50, 100, 250, 500, 700, 1000ppm ♂ 0, 3.4, 6.7, 17.6, 36.5, 50.8, 74.2 ♀ 0, 3.8, 7.5, 19.3, 40.9, 57.2, 89.7	♂♀ < 50ppm ♂ < 3.4, ♀ < 3.8	(2004年)	196
C-1 (GLP)	C-1 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 (53週間)	イヌ	♂♀ 5	飼料混入	♂♀ 0, 10, 120, 800 ppm	♂♀ 10ppm	(1991年)	199
C-2	C-2	1年間反復経口投与毒性/発がん性 (28ヶ月)	ラット	♂♀ 75	飼料混入	♂♀ 0, 5, 50, 700ppm ♂ 0, 0.24, 2.4, 38.2 ♀ 0, 0.31, 3.1, 47.2	♂♀ 5ppm ♂ 0.24 ♀ 0.31	(1981年)	206
C-3	C-3	発がん性 (104週間)	マウス	♂♀ 75	飼料混入	♂♀ 0, 50, 250, 1, 000ppm ♂ 0, 7, 36, 146 ♀ 0, 8, 42, 167	♂♀ 50ppm ♂ 7 ♀ 8	(1982年)	219

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み (平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

旧資料No*	資料No	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
R-1 (GLP)	R-1 (GLP)	繁殖性	ラット	♂♀ 30	飼料混入	♂♀ 0, 25, 50, 500ppm ♂ ♀	♂♀ 50ppm ♂ ♀	(1987年)	229
R-2 (GLP)	R-2 (GLP)	催奇形性 (1ヶ月間)	ウサギ	♀ 16	経口	♀ 0, 1, 3, 10	催奇形性なし (親 3)	(1980年)	239
R-3 (GLP)	R-3 (GLP)	催奇形性 (10日間)	ラット	♀ 25	経口	♀ 0, 5, 20, 75	催奇形性なし (親 5, 胎児 20)	(1989年)	243
—	DNT-1 (GLP)	発達神経毒性 (2世代)	ラット	P1 ♀ 25 F1 20同腹児 (♂♀各5匹)	経口	0, 0.5, 1, 10	発達神経毒性なし 発達神経毒: 10 一般毒性: 1	(2003)	247
M-1	Mu-1	変異原性 (Rec-assay, Ames test)	細菌	—	—	—	Ames: 陽性 Rec-assay: 陰性	(1980年)	254
M-2	Mu-2	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	—	陽性	(1983年)	258
M-3	Mu-3	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	—	陰性	(1977年)	260
—	Mu-15	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	—	陽性	(1984年)	263
—	Mu-16	変異原性 (Ames test)	細菌	—	—	—	陽性	(1984年)	265
M-11	Mu-11	変異原性 (染色体異常試験) (48時間)	マウス	♂♀ 4	経口	♂♀ 0, 11, 2, 37, 3, 112	陰性	(1982年)	267
P-4	ChE-3	変異原性 (♂33日間, ♀34日間) (染色体異常・姉妹染色分体交換試験)	サル	♂♀ 2	経口	♂♀ 0, 2, 5	陰性	(1983年)	269
M-8	Mu-8	変異原性 (小核試験)	マウス	♂ 24	経口	♂ 0, 75, 150, 300	陰性	(1980年)	271
M-10	Mu-10	変異原性 (姉妹染色分体交換試験)	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 29, 96	陰性	(1983年)	273
M-7	Mu-7	変異原性 (姉妹染色分体交換試験)	ハムスター 卵巣細胞	—	—	—	陽性	(1980年)	275
—	Mu-17	変異原性 (DNA修復試験)	酵母	—	—	—	陽性	(1980年)	278
—	Mu-18	変異原性 (不定期DNA合成)	ラット	♂ 2	経口	♂ 0, 150, 300, 500	陰性 (in vivo)	(1999年)	283
M-4	Mu-4	変異原性 (マウスリンパ腫)	マウスリンパ腫細胞	—	—	—	陽性	(1982年)	286
M-5	Mu-5	変異原性 (マウスリンパ腫)	マウスリンパ腫細胞	—	—	—	陽性	(1982年)	288
M-6	Mu-6	変異原性 (マウスリンパ腫)	マウスリンパ腫細胞	—	—	—	陽性	(1980年)	290
M-9 (GLP)	Mu-9 (GLP)	変異原性 (スポットテスト)	マウス	♀ 129~164	飼料混入	♀ 0, 50, 200, 600, 800 ppm	陰性	(1986年)	293
M-12	Mu-12	変異原性 (優性致死試験 61日間)	マウス	♂ 12	飼料混入	♂ 0, 50, 500, 1, 000ppm	陰性	(1982年)	295
P-1	P-1	生体機能影響	マウス ラット モット イス	—	—	—	—	(1988年)	297
AN-1	AD-1	解毒 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5~10	経口	—	—	(1982年)	302
P-2	ChE-1	コリンエステラーゼ (20-30分)	ラット	♂ 4	経口	♂ 900	求められず	(1970年)	304
P-7	ChE-6	コリンエステラーゼ (4時間)	ラット	♀ 5	蒸気吸入	—	—	(1970年)	305

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み (平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量(mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁		
P-3	ChE-2	コリンエステラーゼ (21日間)	ラット	♀ 15	経口	♀ 0, 30, 100, 1, 200ppm ♀ 0, 0.5, 1.8, 21.6	30ppm 0.5mg/mL	(1970年)	306		
P-6	ChE-5	コリンエステラーゼ (♂5:20日間 ♂10:49日間)	ラット	♂ 5 ♂ 10	飼料混入	♂ 0, 75ppm	—	(1980年)	308		
P-11	ChE-10 (GLP)	コリンエステラーゼ (90日)	ラット	♂♀ 30	飼料混入	♂♀ 0, 2.5, 10, 150ppm ♂ 0, 0.12, 0.28, 0.58, 8.90 ♀ 0, 0.15, 0.36, 0.76, 11.48	♂♀ 10ppm ♂ 0.58 mg/kg ♀ 0.76 mg/kg	(1987年)	310		
P-4	ChE-3	コリンエステラーゼ (♂33日間, ♀34日間)	サル	♂♀ 2	経口 (胃管)	♀ 0, 2.5	<2.5	(1983年)	313		
—	ChE-11 (GCP /GLP)	コリンエステラーゼ (14日間)	ヒト	♂ 40 ♀ 10	経口	♂ 0, 0.35, 0.7, 1.0, 1.25 ♀ 1.0	♂ 1.25mg/kg ♀ 1.0 mg/kg	(2001年)	316		
—	ChE-12 (GCP /GLP)	コリンエステラーゼ (28日間投与)	ヒト	♂ 15	経口	♂ 0, 0.25	♂ 0.25mg/kg/日	(2003年)	323		
P-5	ChE-4	コリンエステラーゼ (102日間)	ヒト	♂♀ 4~6	経口	♂♀ 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 (7セフェート: = : 及び : の混合検体)	0.3 (7セフェート: = : )	(1973年)	327		
P-9	ChE-8	コリンエステラーゼ (in vitro)	アセフェート原体 アセフェート純品	赤血球 ChE I <sub>50</sub> (M)		脳 ChE I <sub>50</sub> (M)		(1979年)	330		
				ラット	サル	ラット	サル				
				ラット	サル	ラット	サル				
				5.0×10 <sup>-4</sup>	1.0×10 <sup>-4</sup>	4.5×10 <sup>-4</sup>	0.9×10 <sup>-4</sup>				
				9.0×10 <sup>-5</sup>	—	1.0×10 <sup>-5</sup>	1.0×10 <sup>-5</sup>				
P-8	ChE-7	コリンエステラーゼ (in vitro)	ヒト血漿	—	—	—	7セフェート I <sub>50</sub> : > 500 μg/mL.	(1972年)	333		
			ウサ血球	—	—	—	7セフェート I <sub>50</sub> : > 500 μg/mL.				
P-10	ChE-9	コリンエステラーゼ (in vitro)	ヒト血液	♂ 4	ChEの種類	ChE阻害-I <sub>50</sub> (×10 <sup>-3</sup> M)			(1982年)	334	
			ヒト脳	♂ 3		ヒト	サル	ラット			
			サル	♂ 3		血漿	1.8	2.3			4.5
			ラット	♂ 24		赤血球	2.7	2.7			1.3
				脳	5.4	3.4	1.6				
HE-1	HE-1	アセフェート暴露試験 (工場従業員)	ヒト	5	—	—	—	(1972年)	338		
HE-2	HE-2	アセフェート暴露試験 (野外研究員)	ヒト	4	—	—	—	(1972年)	342		
HE-3	HE-3	アセフェート暴露試験 (農薬散布業者)	ヒト	18	—	—	—	(1987年)	344		

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み(平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日(改訂)の抄録での資料No.



2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量(mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
									347
									348
									349
									350
									352
									352
									355
									356
									357
									359
									360
									363
									366
									368
									369
									371
									372

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み(平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日(改訂)の抄録での資料No.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量(mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
									374
									375
									376
									377
									378
									379
									380
									389
									382
									383

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み (平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### (1) 50%水和剤

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量(mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
<u>A-11</u> (GLP)	<u>A-33</u> (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 8	経口	♂♀ 0, 1, 675, 2, 010, 2, 412, 2, 894, 3, 473, 4, 167, 5, 000	♂ 4, 580 ♀ > 5, 000	(1987年)	384
<u>A-12</u> (GLP)	<u>A-34</u> (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 8	経口	♂♀ 0, 787, 983, 1, 229, 1, 536, 1, 920, 2, 400, 3, 000	♂ 2, 072 ♀ 2, 346	(1987年)	386
<u>A-13</u> (GLP)	<u>A-35</u> (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 8	経皮	♂♀ 0, 2, 000	♂♀ > 2, 000	(1987年)	387
<u>A-19</u> (GLP)	<u>A-36</u> (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	吸入	♂♀ 261mg/m <sup>3</sup>	♂♀ > 261mg/m <sup>3</sup>	(1987年)	388
<u>I-12</u> (GLP)	<u>I-7</u> (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂ 6	塗布	♂ 0.5g	極めて軽微	(1987年)	390

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み (平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
I-2 (GLP)	I-6 (GLP)	眼粘膜刺激性 (7日間観察)	ウサギ	♂ 9	結膜嚢内投与	♂ 100mg/眼	陽性	(1987年)	392
S-7	S-7 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	試験群♂20 陽性対照群♂10	貼付	6%懸濁液0.5 mLを6時間	陰性	(1995年)	395
S-3 (GLP)	S-5 (GLP)	皮膚感作性 (48時間観察)	モルモット	試験群♀15 陽性対照群♀10	貼付	2.5g/mL懸濁液0.2 mLを6時間	陽性	(1987年)	398

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み (平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

## (2) 15%液剤

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
A-18 (GLP)	A-42 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂ 400, 600, 800, 1,000, 1,200, 1,500 ♀ 400, 600, 800, 1,000, 1,100, 1,200	♂ 1,138 ♀ 1,149	(1994年)	400
A-19 (GLP)	A-43 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 600, 950, 1,300, 1,650, 2,000	♂ 1,032 ♀ 937	(1994年)	401
A-20 (GLP)	A-44 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2,000	♂♀ > 2,000	(1994年)	402
<u>I-12</u>	<u>I-11</u>	皮膚刺激性 (18%液剤) (7日間観察)	ウサギ	♂ 6	塗布	♂ 0.5 mL	陰性	(1973年)	403
<u>I-4</u>	<u>I-10</u>	眼粘膜刺激性 (18%液剤) (7日間観察)	ウサギ	♂ 6	結膜嚢内投与	♂ 0.1 mL/眼	陽性	(1973年)	404
S-8 (GLP)	S-8 (GLP)	皮膚感作性 (30日間観察)	モルモット	試験群♂20 陽性対照群♂10	貼付	♀ 0.5 mL	陰性	(1995年)	406

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会にて評価済み (平成4年)

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

## (3) 10%乳剤

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
A-21 (GLP)	A-46 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 3,000, 3,400, 3,900, 4,400, 5,000	♂ 5,007 ♀ 3,796	(1992年)	409
A-22 (GLP)	A-47 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 400, 560, 770, 1,080, 1,500	♂ 610 ♀ 829	(1992年)	410
A-23 (GLP)	A-48 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 0, 2,000	♂♀ > 2,000	(1992年)	411
I-16 (GLP)	I-15 (GLP)	皮膚刺激性 (14日間観察)	ウサギ	♂ 6	塗布	♂ 0.5 mL	陽性	(1993年)	412

\* 旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
I-5 (GLP)	I-13 (GLP)	眼粘膜刺激性 (21日間観察)	ウサギ	♂ 9	眼粘膜嚢内投与	♂ 0.1 ml/眼	陽性	(1993年)	413
I-6 (GLP)	I-14 (GLP)	200倍希釈液眼粘膜刺激性 (72日間観察)	ウサギ	♂ 9	眼粘膜嚢内投与	♂ 0.1 ml/眼	陰性	(1993年)	415
S-9 (GLP)	S-9 (GLP)	10%乳剤・皮膚感受性 (31日間観察)	モット	試験群♂15 陽性対照群♂10	貼付	♂ 0.5 mL	陰性	(1992年)	417

\*旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

#### (4) 5%粒剤

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
A-14 (GLP)	A-37 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 8	経口	♂♀ 0.5, 000	♂♀ > 5, 000	(1987年)	420
A-15 (GLP)	A-38 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀ 8	経口	♂♀ 0.5, 000	♂♀ > 5, 000	(1987年)	421
A-16 (GLP)	A-39 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 8	経皮	♂♀ 0.2, 000	♂♀ > 2, 000	(1987年)	422
I-13 (GLP)	I-9 (GLP)	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂ 6	塗布	♂ 0.5g	陰性	(1987年)	423
I-3 (GLP)	I-8 (GLP)	眼粘膜刺激性 (5日間観察)	ウサギ	♂ 9	結膜嚢内投与	♂ 100mg/眼	陽性	(1987年)	425
—	S-10 (GLP)	皮膚感受性 (30日間観察)	モット	試験群♀20 陽性対照群♀10	貼付	♀ 0.5 mL	陰性	(1996年)	428

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み (平成4年)

\*旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

#### 4. 参考試験

旧資料No.*	資料No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又は最大無作用量 (mg/kg) 陽性・陰性別	試験機関 (報告年)	頁
SA-4	SA-4	21日間反復経皮投与毒性 75%水溶剤 (21日間)	ウサギ	♂♀ 8	経皮	♂♀ 0.500, 1, 000, 2, 000	♂♀ < 500	(1972年)	432
SA-5	SA-5	21日間反復経皮投与毒性 25%液剤 (21日間)	ウサギ	♂♀ 10	経皮	♂♀ 0.10, 100, 1, 500 (750)	♂♀ 10	(1982年)	436
SA-6	SA-6	10日間反復吸入毒性 75%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	吸入	♂♀ 0.27.5, 110, 440mg/m <sup>3</sup>	♂♀ 110mg/m <sup>3</sup>	(1972年)	441

注) 資料No.に下線がついている試験は、残留農薬安全性評価委員会で評価済み (平成4年)

\*旧資料No.: 平成8年1月31日 (改訂) の抄録での資料No.

1. 原 体

1-1. 急性毒性

1) ラットにおける急性経口、経皮、腹腔内及び皮下毒性試験 (資料 A-1)

試験機関：

報告書作成年：1983 年

検体純度： %

供試動物：ウイスター系ラット、5 週齢、平均体重 雄 110.4~133.1g、雌 94.0~128.1g、  
1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：経口、腹腔内及び皮下投与では検体を蒸留水に溶解して投与した。経皮の場合は検体を背部皮膚に塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	経 皮	腹 腔 内	皮 下
投与量 (mg/kg)	雄：0、592、769、1、000、 1、300、1、690、2、197 雌：0、455、592、769、 1、000、1、300、1、690	雌雄：0、5、000	雄：0、231、300、390、 507、659、857 雌：0、300、390、507、 659、857	雄：0、300、390、507、 659、857、1、114 雌：0、390、507、659、 857、1、114、1、448
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1、080、雌：1、010 〔900.0~〕〔801.6~〕 〔1、296.0〕〔1、272.6〕	雌雄：>5、000	雄：345、雌：460 〔259.4~〕〔389.8~〕 〔458.9〕〔542.8〕	雄：540、雌：880 〔435.5~〕〔709.7~〕 〔669.6〕〔1、091.2〕
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2 時間 投与後 3 日	— —	投与後 2 時間 投与後 3 日	2 時間 投与後 6 時間
症状発現及び 消失時間	投与後 30 分 投与後 4~7 日	— —	投与後 10 分 投与後 4~7 日	投与後 10 分 投与後 4~7 日失
死亡例の認めら れなかった最高 投与量 (mg/kg)	雄：592 雌：455	雄：5、000 雌：5、000	雄：231 雌：300	雄： 求められなかった <sup>注)</sup> 雌：390

注)：溶媒対照を除く、検体投与の最低用量で死亡が認められた時に「求められなかった」と記載した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく経口、腹腔内及び皮下投与における眼瞼下垂、振顫、流涙、流涎、後肢麻痺、運動失調、呼吸困難及び眼球突出などが観

察された。経皮投与においては 3 日頃に雌雄に一過性の体重増加抑制が認められた以外検体投与による影響は認められなかった。

各投与経路における毒性を比較すると腹腔内投与において最も強く現われた。解剖所見では、経口、腹腔内及び皮下投与で肺及び膀胱外表部の出血、胃及び腸の炎症と出血が認められたが、経皮投与では主要な組織・器官及び塗布部皮膚に何ら変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 A-2)

試験機関：

報告書作成年：1972 年

検体純度 : %

供試動物 : ウィスター系ラット、体重 110~125g、1 群雄 10 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体を脱イオン水に溶解して経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 7 日間観察した。

なお、剖検は実施しなかった。

結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 : 444.4、666.7、 1,000、1,500、2,250
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : 1,426 (1,128~1,802)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現及び 消失時間	投与後 30 分 投与後 2 日に消失
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄 : 444.4

中毒症状としては振顫、流涎、流涙、眼瞼に出血などが観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) マウスにおける急性経口、経皮及び腹腔内毒性試験

(資料 A-2)

試験機関：

報告書作成年：1972 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR 系マウス

1 群 経 口 : 雄 10 匹 (体重 25~33g)、雌 5 匹 (体重 24~26g)

経 皮 : 雄 10 匹 8 週齢 (体重 32~42g)、雌 10 匹 7 週齢 (体重 25~36g)

腹腔内 : 雌 10 匹 (体重 28~37g)

観察期間 : 経口、経皮は 14 日間、腹腔内は 7 日間

投与方法 : 検体を蒸留水に溶解して投与した。経皮の場合は脱イオン水に溶解して 20% 及び 40% 水溶液として背部皮膚に塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 7 あるいは 14 日間観察した。なお、剖検は実施しなかった。

結 果 :

投与方法	経 口		経 皮		腹腔内
投与量 (mg/kg)	雄 : 333, 500, 750, 1, 125 雌 : 333, 500, 750		雌雄 : 500, 1, 000, 2, 000, 4, 000		雌 : 148. 2, 222. 2, 333. 3, 500, 750, 1, 125
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : 565 〔 470~ 678 〕	雌 : 約 480 〔 — 〕	雄 : 1, 414 〔 1, 048~ 1, 909 〕	雌 : 1, 682 〔 1, 100~ 2, 571 〕	雌 : 500 (400~625)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 4 時間 投与後 4 日		投与後 4 時間 投与後 7 日		投与後 2 時間 投与後 2 日
症状発現及び 消失時間	投与後 30 分 記載なし		投与後 30 分 投与後 3 日		投与後 20 分 記載なし
死亡例の認めら れなかった最高 投与量(mg/kg)	雌雄 : 333		雌雄 : 500		雌 : 148. 2

中毒症状としては振顫、発汗、眼瞼に出血、呼吸速迫、流涎、流涙、衰弱などが観察された。

各投与経路における毒性を比較すると経皮投与がより弱く発現した。



4) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 A-3)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、体重 200～220g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を脱イオン水に溶解して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時に屠殺した動物につき主な組織、器官の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雄：600、900、 1,350、2,020	雌：400、600、 900、1,350
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：945 (720～1,240)	雌：866 (500～1,490)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 12 時間以内から開始 投与後 48 時間に終了	
症状発現及び 消失時間	(不 明)	
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄：600、 雌：求められなかった <sup>注)</sup>	

注)：検体投与の最低用量で死亡が認められた時に「求められなかった」と記載した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく副交感神経刺激剤で起こる典型的な症状である振顫、鼻漏、流涎、抑制、呼吸困難が観察された。

剖検所見では、死亡動物に肺の充血と肺浮腫がみられた以外、投与 14 日後に屠殺剖検した動物も、死亡動物も、検査したどの組織器官にも異常は認められなかった。

5) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 A-4)

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体純度 : %

供試動物 : Sprague Dawley 系ラット、雄 8 週齢、雌 11~12 週齢、体重 雄 242~277g、雌 209~247g、1 群雌雄各 5 匹

投与方法 : 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。動物は投与前日一夜は絶食とし飲水のみを給与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

投 与 方 法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雄 : 0, 750, 1, 100, 1, 700, 2, 500	雌 : 0, 500, 750, 1, 100, 1, 700, 2, 500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : 1, 400 (670~2, 800)	雌 : 1, 000 (490~2, 100)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 5 日に終了	
症状発現及び 消失時間	投与後 1 時間 投与後 7 日に消失	
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄 : 750、 雌 : 500	

中毒症状としては、雌雄に関係なく振顫、流涎、運動失調、下痢、うずくまり、虚脱、血涙及び摂餌量の減少が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

6) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 A-5)

試験機関：

報告書作成年：1972 年

検体純度 : アセフェート ; %

供試動物 : Sprague Dawley 系ラット、1 群雄 6 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体をアセトン 10% のプロピレングリコールに溶解し、1 回強制経口投与した。次にアセフェートとその他の被験物質の等毒性用量混合物を経口投与して LD<sub>50</sub> を求め、これを相加の仮定から LD<sub>50</sub> 理論値 (それぞれの検体の LD<sub>50</sub> 値の単純加算 ÷ 2) と比較した。動物は投与前日一夜は絶食とし、飲水のみを給与した。

結 果 : 各検体の LD<sub>50</sub> は次のとおりであった。

投 与 方 法	経 口
検体名	アセフェート
投与量 (mg/kg)	雄 : 585, 878, 1, 317, 1, 975
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : 1, 230 (1, 037 ~ 1, 461)
検体名	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	
検体名	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	
検体名	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投 与 方 法	経 口

観察された症状は各混合とも、典型的なコリンエステラーゼ阻害の症状であり、死の殆どは投与 48 時間以内に生じた。ただし、

。生存動物で数例に軽度な抑うつが認められた以外、概して 24～48 時間以内に正常になった。14 日後の剖検で、投与によると考えられる肉眼的病理変化は観察されなかった。

7) ラットにおける急性腹腔内及び皮下毒性試験

(資料 A-6)

試験機関：

報告書作成年：1972 年

検体純度： %

供試動物：ウイスター系ラット、体重；雄 120～150g、雌 100～130g、  
1 群各 雄 10～16 匹、雌 10～15 匹

観察期間：7 日間

投与方法：腹腔内及び皮下とも検体を蒸留水に溶解して投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物につき適用部位を含む全身の組織器官の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	腹 腔 内		皮 下	
投与量 (mg/kg)	雌雄：800、1,100、1,400、1,700、 2,000		雄：1,000、 1,300、1,600、 1,900、2,200	雌：700、1,000、 1,300、1,600、 1,900
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1,480 (1,400～1,750)	雌：1,260 (1,130～1,420)	雄：1,690 (1,470～1,930)	雌：1,270 (980～1,400)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 5 時間 投与後 50 時間		投与後 5 時間 投与後 50 時間	
症状発現及び 消失時間	投与後 20 分 投与後 7 日においても消失せず		投与後 20 分 投与後 7 日においても消失せず	
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	雄：800 雌：求められなかった <sup>注)</sup>		求められなかった <sup>注)</sup>	

注)：検体投与の最低用量で死亡が認められた時に「求められなかった」と記載した。

中毒症状は腹腔内、皮下投与経路とも同じであった。高濃度投与群では投与後 20～30 分からふるえがみえ始め、60～90 分ではらばいになり、蠕動、痙攣を継続し、この間多量の流涎、多くの動物は流涙し、若干の例は眼瞼出血を伴った。

死亡の大部分（腹腔の場合は 87%）は 5～20 時間に生じた。

7 日後まで生存した動物では、低濃度投与群は殆ど回復したが、高濃度投与群は静隠で粗毛の症状が残った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

死亡例の剖検では、腹腔内投与の雌雄のほぼ全例に腹腔内（腹壁腹膜、腸間膜、肝）に強いうっ血像が、雄 1 例に肺うっ血が認められた。小腸リンパ節腫脹が多数例にみられたが致死までの時間が長いものほど多かった。また、雄の多数例に精巢の腹腔内脱が認められた。皮下投与では、投与局所の皮下に陳旧性の小出血巣がほぼ全例に、全身所見としては肺のうっ血が認められた。また、雄の致死時間の長い数例に腸内出血が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

8) マウスにおける急性腹腔内及び皮下毒性試験

(資料 A-6)

試験機関：

報告書作成年：1972 年

検体純度 : %

供試動物 : D. D. 系マウス、体重；雄 18~20g、雌 17~21g、1 群雌雄各 10~19 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 腹腔内及び皮下とも検体を蒸留水に溶解して投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。死亡動物につき適用部位を含む全身の組織器官の肉眼的病理検査を行った。

試験結果 :

投与方法	腹腔内		皮下	
投与量 (mg/kg)	雌雄：250、300、350、400、450		雌雄：200、400、600、800、1,000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：354 (330~367)	雌：342 (330~354)	雄：660 (449~971)	雌：509 (443~585)
死亡開始時間 及び終了時間	—		—	
症状発現及び 消失時間	—		—	
死亡例の認め られなかった 最高投与量(mg/kg)	250		200	

中毒症状は腹腔内、皮下投与経路ともラットの場合と同じであった。死亡例の剖検では、腹腔内投与の雌雄のほぼ全例に腹腔内（腹壁腹膜、腸間膜、肝）に強いうっ血像が、雄 1 例に肺うっ血が認められた。小腸リンパ節腫脹が多数例にみられたが致死までの時間が長いものほど多かった。また、雄の多数例に精巢の腹腔内脱が認められた。皮下投与では、投与局所の皮下に陳旧性の小出血巣がほぼ全例に、全身所見としては肺のうっ血が認められた。また、雄の致死時間の長い数例に腸内出血が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

9) マウスにおける急性経口、腹腔内及び皮下毒性試験

(資料 A-7)

試験機関：

報告書作成年：1983 年

検体純度： %

供試動物：Jcl:ICR 系マウス (5 週齢)、平均体重 雄 24.2~26.6g、雌 22.4~24.1g、  
1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：各投与とも検体を蒸留水に溶解して投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口		腹 腔 内		皮 下	
投与量 (mg/kg)	雌雄：0、333、400、480、 576、691		雌雄：0、360、432、518、 622、746		雌雄：0、360、432、518、 622、746	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：480 〔424.8~ 542.4〕	雌：520 〔456.1~ 592.8〕	雄：500 〔438.6~ 570.0〕	雌：525 〔460.5~ 598.5〕	雄：505 〔443.0~ 575.7〕	雌：518 〔446.6~ 600.9〕
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1 時間 投与後 3 日		投与後 2 時間 投与後 3 日		投与後 1.5 時間 投与後 4 日	
症状発現及び 消失時間	投与後 30 分 投与後 8~12 日		投与後 30 分 投与後 13~14 日		投与後 30 分 投与後 13~14 日	
死亡例の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄：333 雌：求められなかった <sup>注)</sup>		雄：求められなかった <sup>注)</sup> 雌：求められなかった <sup>注)</sup>		雄：求められなかった <sup>注)</sup> 雌：求められなかった <sup>注)</sup>	

注)：溶媒対照を除く、検体投与の最低用量で死亡が認められた時に「求められなかった」と記載した。

中毒症状としては、雌雄に関係なく運動量低下、眼瞼下垂、呼吸困難、痙攣、チアノーゼ、流涙、振顫、後肢麻痺などが観察された。

剖検所見では、肺のうっ血及び出血、胃及び腸の炎症と出血が認められたが、その他の臓器には異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

10) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 A-8)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2~3kg、雄 4 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体をそのまま背部適用部位に塗布し、24 時間後に除去した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡の有無を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物を屠殺し、適用部位を含む組織の肉眼的病理観察した。

試験結果：

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雄：2,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>2,000 ( — )
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
最大無作用量(mg/kg)	雄：>2,000

投与量 2,000mg/kg で死亡も中毒症状もみられなかった。24 時間後にカバーをとり除いた際に、刺激性は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

11) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 A-9)

試験機関：

報告書作成年：1980 年

検体純度 : %

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、9~11 週齢、  
体重：雄 2.02~2.45kg、雌 2.02~2.42kg、雌雄 1 群各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を同量の生理食塩水と混合し、試験前日に刈毛し、更に試験日に擦過傷をつけた体幹皮膚に塗布した。24 時間後残った検体を取り除いた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物を屠殺し、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雌雄： 0,2,000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄： >2,000 ( — )
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 14 日に 1 匹死亡したが、 検体投与によるものでなかった
症状発現及び消失時間	症状発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄： >2,000

投与 2,000mg/kg で、検体投与に関わる死亡も病的状態もみられなかった。24 時間後にカバーをとり除いた際に、刺激性は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

12) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 A-10)

試験機関 :

報告書作成年 : 1977 年

検体純度 :

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.06~2.99kg、1 群雄 6 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : ウサギの体幹の毛を刈り、1 群 3 匹の皮膚には擦過傷をつけ、他の 3 匹は正常皮膚とした。検体を同量の生理食塩水と混合し皮膚に塗布し、24 時間後に検体を除去した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雄 : 0, 5, 000, 10, 000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : > 10, 000 ( — )
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	投与直後 投与後 4 日に消失
死亡例の認められ なかった最高 投与量(mg/kg)	雄 : 10, 000

塗布直後、振顫が認められたが 1~4 日後までに消失した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

13) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 A-11)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979 年

検体純度 : %

供試動物 : Sprague Dawley 系ラット、雄 9 週齢、雌 10 週齢、  
体重 : 雄 304~344g、雌 236~256g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : 名目気中濃度 ; 61.7mg/L (検体として 14,808mg/m<sup>3</sup>)

暴露条件 ; チャンバー容積 21 L

通気量 7.5L/分

噴射圧 50 psi

検体を蒸留水に溶解 (約 240g/L) して噴射し、4 時間鼻部を暴露した。対照として空気のみを通気した。

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄 : 0、14,808
LC <sub>50</sub> 値 (mg/m <sup>3</sup> ) (95%信頼限界)	雌雄 : >14,808 ( — )
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	暴露直後 暴露 1 日後に消失
死亡例が認められ なかった最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄 : 14,808

中毒症状としては、雌雄に関係なく振顫、運動失調、抑制が暴露後全動物に観察されたが、1 日後には回復した。肉眼的病理検査では、死亡動物及び生存動物とも何ら特記すべき変化は認められなかった。

1-2. 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 I-2)

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体純度 : %

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 9 匹、9~14 週齢

投与方法 : 6 匹のウサギの背部の刈毛した皮膚と擦過皮膚にアセフェート原体 0.5g (0.5mL の蒸留水で湿潤させたもの) を塗布した。

観察項目 : 暴露終了後 24 時間、48 時間、72 時間及び 7 日後に適用塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の方法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以頁の表のとおりである。

塗布 24 時間後に 2 匹のウサギに軽度な紅斑が認められた。48 時間後では 1 匹のウサギに軽度な紅斑が認められた。72 時間以後の観察では全ての動物が正常であった。

以上の結果から、アセフェート原体はウサギの皮膚に対して極めて軽微な刺激性があるものと思われる。

表. 皮膚刺激性試験結果

動物 番号	擦過 傷の 有無	観察項目	最高 評点	検体除去時間後 (日)			
				1	2	3	7
1	無	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
2	無	紅斑	4	2	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
3	無	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
4	無	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
5	無	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
6	無	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
合計	無	紅斑	24	2	1	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
	有	紅斑	24	1	0	0	0
		浮腫	24	0	0	0	0
平均	無	紅斑	4	0.3	0.2	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
	有	紅斑	4	0.2	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 I-1)

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体純度 : %

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌 9 匹、9～14 週齢

投与方法 : 検体を 0.1mL (31.8mg) を適用し、3 匹は、30 秒後に洗眼した。6 匹については、洗眼しなかった。

観察項目 : 適用後 1 時間、1 日、2 日、3 日、4 日及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の方法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以頁の表のとおりである。

1 時間後、ほとんどのウサギに軽度の結膜発赤と眼排出物がみられた。洗浄した眼には軽度の結膜浮腫が観察された。24 時間後では、全てのウサギの眼は正常であった。

以上の結果から、アセフェート原体はウサギの眼粘膜に対して、極めて軽微な刺激性があるものと思われる。



表. 眼刺激性試験結果

動物 番号	項目		最高 評点	適用後時間 (日)					
				1 (時間)	1	2	3	4	7
1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌	3	1	0	0	0	0	0
2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌	3	1	0	0	0	0	0
3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌	3	1	0	0	0	0	0
4	角膜混濁	程度	12	0	0	0	0	0	0
		面積	12	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	9	1	0	0	0	0	0
		浮腫	12	0	0	0	0	0	0
		分泌	9	1	0	0	0	0	0
5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		分泌	3	2	0	0	0	0	0
6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		分泌	3	1	0	0	0	0	0
合計			120	15	0	0	0	0	0
平均			20	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

1-3. 皮膚感作性

1) ウサギを用いた皮膚感作性試験

(資料 S-1)

試験機関：

報告書作成年：1970 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、1 群雄 8 匹

試験操作：

感 作；右肩を刈毛し、アセフェート、及び

アセトン溶液をそれぞれ 0.1mL の用量で 16 日間毎日塗布した。

誘 発；最終感作 10 日後、感作と同様の溶液を用い感作部位と離れた場所に誘発した。

観察項目：誘発 24 時間後に、適用部位の刺激性の程度を判定した。

結 果：観察された刺激性程度の Draize の方法による採点 (5 段階評価；0~4) は以下の通りである。

(8 匹の平均値)

群	感作 (第 1 回目)	誘発 (24 時間後)
アセフェート	0.1 (1/8)	0.3 (2/8)

( )は刺激の認められた動物数

1%のアセフェート感作群に対して、誘発時には、反応の亢進はみられなかった。

以上の結果から、アセフェートの皮膚感作性は陰性であると判断する。

2) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 S-2)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

検体純度： %

供試動物：ハートレー系モルモット、43 日齢、体重 347~491g、  
1 群雄 20 匹 (陽性対照群 10 匹)

観察期間：2 日間

試験操作：[Buehler 変法]

感 作；検体の 35% (w/w) 生理食塩水液の 0.4mL を剃毛したモルモットの右側腹部にポリエチレン被覆ガーゼ (2.5×2.5 cm) を用いて、6 時間閉塞貼付して感作した。

感作は 22 日間にわたり 1 日おきに (月、水、金) 計 10 回実施した。

一方、陽性対照群では、DNCB の 0.1% (w/w) 生理食塩水を検体処理群と同様に処理した。

誘 発；最終感作の 2 週間後に感作時と同様に検体及び DNCB の生理食塩水の 0.4mL を剃毛したモルモットの左側腹部に適用した。

観察項目：閉塞貼付終了時より 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

評価は Draize らの評点法 (紅斑と痂皮形成：0~4、浮腫：0~4) に基づいたが、紅斑及び浮腫の評点を合計し、1 つの評点にしてデータ表示するという改良をした。皮膚反応の強さは 0 (紅斑及び浮腫ともに陰性) から 8 (重度の紅斑と浮腫) の段階に分類し、等級づけを行った。

結 果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感 作 率	感作 (第 1 回目)		誘 発	
		24 時間後	48 時間後	24 時間後	48 時間後
アセフト原体 35%	0/20	0.0	0.0	0.1	0.1
DNCB 0.1%	10/10	0.1	0.3	2.3	5.3
生理食塩水	0/10	0.0	0.0	0.2	0.1

なお感作率については、一般的な指針として、誘発後の紅斑及び浮腫を合計

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

した評点が最初の適用時の24と48時間後の評点より少なくとも1点増加しているか、あるいは24または48時間後のどちらかの評点よりも少なくとも2点増加している場合、感作反応が陽性であるとした。

検体処理群において、一部の動物にごく軽度の紅斑がみられたが、非処理群の動物にも同様の皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群においては、明瞭な紅斑及び浮腫がみられた。

以上の結果から、アセフェート原体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 S-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体純度 : %

供試動物 : ハートレー系モルモット、5 週齢雌、体重 234~320g、  
被験物質処置群及び被験物質対照群は 1 群各 20 匹、  
陽性物質処置群及び陽性物質対照群は 1 群各 10 匹

観察期間 : 25 日間

試験操作 : [Magnusson-Kligman の Maximization 法]

投与量設定根拠 ; 予備試験として、アセフェート原体の 5.0、3.3、2.2、1.5、1.0% (w/v) 蒸留水水溶液 0.1mL を 2ヶ所の皮内に各々注射した群及び FCA と前記各濃度のアセフェート原体水溶液との等量乳化液を同様に皮内注射した群、ならびにアセフェート原体の 25、12.5、6.25、3.125、1.0%水溶液、各 0.2mL をリント布にしませて、皮膚に閉塞貼付し、皮膚の反応性を確認した結果、アセフェート 25%水溶液閉塞貼付部位にのみ紅斑が認められた。これらの予備試験結果から、本試験の適用濃度を感作 1 では 5%水溶液、感作 2 では 25%水溶液とし、誘発では 12.5%水溶液とした。なお、これらの被験溶液は用時調製した。

感作 1 ; 剪毛、剃毛した背部皮膚の左右 2 部位に下図の通り、処理溶液各 0.1mL を皮内注射した。

[背部皮膚]            左            右

処理部位

1	○	○
2	○	○
3	○	○

左右各部位に 0.1mL 皮内注射

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

被験物質処置群、被験物質対照群、陽性対照物質処置群及び陽性対照物質対照群の各皮内注射方法を下表に示す。

試験群	処理部位	皮内注射液の種類
被験物質 処置群	1	FCAのみ
	2	アセフェート原体 5%水溶液
	3	アセフェート原体 5%水溶液と FCA の等量乳化物
被験物質 対照群	1	FCAのみ
	2	蒸留水
	3	蒸留水と FCA の等量乳化物
陽性対照物質 処置群	1	FCAのみ
	2	DNCBO. 1%/10%エタノール溶液
	3	DNCBO. 2%/10%エタノール溶液と FCA の等量乳化物
陽性対照物質 対照群	1	FCAのみ
	2	10%エタノール溶液
	3	10%エタノール溶液と FCA の等量乳化物

ラウリル硫酸ナトリウム前処置；

被験物質処置群と被験物質対照群については感作 1 の後 6 日目に、感作増強のため、感作 1 で処置した同部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 含有白色ワセリン 0.5g を塗布して 24 時間後に除去した。

感作 2 ； 被験物質処置群には 25%アセフェート原体水溶液の 0.2mL を、また、被験物質対照群には注射用蒸留水 0.2mL をそれぞれリント布 (2×4 cm) に塗布し、SLS 処理部に 48 時間閉塞貼付した。

陽性対照物質処置群及び陽性対照物質対照群は感作 1 の後 6 日目に再度同部位を剪毛し、SLS 処理は行わず、翌 7 日目に陽性対照物質処置群には 1%DNCB ワセリン混合物 0.2g を、また、陽性対照物質対照群にはワセリンのみ 0.2g を各々リント布に塗布して 48 時間閉塞貼付した。

誘 発 ； 感作 2 の後 13 日目にモルモットの左右腹側部を剪毛し、14 日目に被験物質処置群と被験物質対照群の右腹側部にはアセフェート原体 12.5%溶液 0.1mL を、また、左腹側部には注射用蒸留水 0.1mL を各々塗布したリント布を 24 時間閉塞貼付した。陽性対照物質処置群及び陽性対照物質対照群には右腹側部に 0.1%DNCB エタノール溶液 0.1mL を、また、左腹側部には 40%エタノールのみ 0.1mL を塗布したリント布を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目 ； 誘発 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応の判定基準は下記の通りである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

紅斑及び痂皮の形成

非常に軽度な紅斑（かろうじて識別できる）	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないし高度紅斑	3
高度紅斑（beet redness）から わずかな痂皮の形成（深部損傷）まで	4
最高点	4

浮腫の形成

非常に軽度な浮腫（かろうじて識別できる）	1
軽度浮腫（はっきりした膨隆による 明確な縁が識別できる）	2
中等度浮腫（約1mmの膨隆）	3
高度浮腫（1mm以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり）	4
最高点	4

皮膚反応の合計点 8

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群			供試動物数	24 時間						48 時間					
				皮膚反応評点*					合計	皮膚反応評点*					合計
検体処理	感作	誘発		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4	
検体処理	5%皮内、 25%貼付	12.5% 貼付	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
				20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
検体処理	蒸留水 皮内、貼付	12.5% 貼付	20	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
				20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0
陽性	0.1%DNCB 皮内、貼付	0.1%DNCB 貼付	10	10	0	3	7	0	10	0	0	1	4	5	10
				10	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
対照	蒸留水 皮内、貼付	0.1%DNCB 貼付	10	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
				10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0

\* (上段) : 紅斑、痂皮形成、(下段) : 浮腫

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

平均スコア及び感作陽性動物数（陽性率）を下表に示す。

群			24 時間		48 時間	
検体処置	感 作	誘 発	平 均 スコア	陽性動物数 (%)	平 均 スコア	陽性動物数 (%)
	5%皮内、 25%貼付	12.5%貼付	0	0/20 (0)	0	0/20 (0)
	蒸留水 皮内、貼付	12.5%貼付	0	0/20 (0)	0	0/20 (0)
陽性対照	0.1%DNCB 皮内、貼付	0.1%DNCB 貼付	4.7	10/10 (100)	5.4	10/10 (100)
	蒸留水 皮内、貼付	0.1%DNCB 貼付	0	0/10 (0)	0	0/10 (0)

被験物質アセフェート原体処置群とその対照群には全く皮膚反応が認められなかった。

一方、陽性対照物質（DNCB）処置群の全例に紅斑及び浮腫が認められた。なお、陽性対照物質対照群には全く皮膚反応が認められなかった。

試験期間中、供試動物の一般症状及び体重の変化に異常は認められなかった。

以上の結果から、アセフェート原体の皮膚感作性は陰性であると判断する。



1-4. 急性神経毒性

ラットにおける急性神経毒性試験

(資料 AN-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体純度： %

供試動物：Sprague-Dawley Cr1:CD®BR 系ラット、開始時 43～48 日齢以上、1 群雌雄各 30 匹  
(雌は未経産かつ非妊娠) [機能観察及び自発運動測定 (FOB) 群； 1 群雌雄各  
12 匹、コリンエステラーゼ測定； 1 群雌雄各 18 匹 (各測定時雌雄各 6 匹、3 回測  
定)、検体投与前のコリンエステラーゼ測定；雌雄各 6 匹]

観察期間：15 日間

投与方法：検体を脱イオン水に溶解して、5mL/kg (体重) の容量で 0、10、100 及び 500mg/kg  
で試験 0 日に単回経口投与した。なお、対照群には物質を含まない脱イオン水を  
同様に投与した。臨床症状を観察するため供試動物の絶食は実施しなかった。

投与量設定根拠；


一方、臨床症状の最大作用発現時期は検体投与約 2.5 時間後であったことから、最大作用発現時期を検体投与 2.5 時間後とした。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

すべての動物が計画屠殺時まで生存した。

最も顕著に認められた被験物質投与に関連した臨床症状は、100 及び 500mg/kg 投与群雌雄における全身の振戦、口の反復運動、前肢後肢の振戦、耳の攣縮及び体位/歩行の異常であった。これらの症状の発現時期は投与 2~2.5 時間であり、投与翌日（試験 1 日）までに消失した。その他の所見としては、試験 0 日の 500mg/kg 投与群雌雄に概ね限定されて認められた流涎、流涙及び色素涙であった。体表各部の被毛着色、被毛の光沢消失及び付着物が主に 500mg/kg 投与群雌雄に認められ、100mg/kg 投与群雌雄にも観察された。

体重変化；試験開始前 7 日、試験開始日（0 日）、試験 7、14 及び 15 日に個体別体重を測定した。機能観察試験群の動物については観察時においても体重測定を行った。

一過性の体重増加抑制が 500mg/kg 投与群雄で試験 0 日~7 日に認められた。

観察機能検査；試験前、最大作用発現時期（投与 2.5 時間後）、試験 7 及び 14 日に各群雌雄各 12 匹の動物を対象に観察した。観察方法はホームケージでの観察、取扱中における観察、オープンフィールドにおける観察、感覚器官の観察、神経筋及び生理学的観察を行った。

対照群に対して顕著な差が 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄に認められた。これらの症状は投与約 2.5 時間後（試験 0 日）に発現して用量相関的であった。主な観察所見は、次の通りである。

ホームケージ観察；試験 0 日に体位の異常及び全身の振戦が、100 及び 500mg/kg 投与群雌雄に認められた。試験 7 及び 14 日の 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄及び試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄では対照群と比較し顕著な差は認められなかった。

取扱中における観察；試験 0 日に流涎が 500mg/kg 投与群雌雄で、また流涙及び被毛の着色が 100 及び 500mg/kg 投与群の雌雄に認められた。試験 7 及び 14 日の 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄及び試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄では対照群と比較し顕著な差は認められなかった。

オープンフィールドにおける観察；試験 0 日に初動時間の増大、移動障害、歩行異常、四肢の間代性振戦、全身の振戦、覚醒異常、及び立ち上がり行動の減少が 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄に、また間代性痙攣が 500mg/kg 投与群雌雄に認められた。試験 7 及び 14 日の 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄では投与による影響は認められなかった。試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄の所見と対照群に顕著な差は認められなかった。

感覚器官の観察；試験 0 日に尾部ピンチ反応及び正向反射の異常が 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄に、また接近、接触、驚愕、瞳孔及び嗅覚反応異常が 500mg/kg 投与群の雌雄に認められた。試験 7 及び 14 日の 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄及び試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄では対照群と比較し顕著な差は認められなかった。

神経筋への影響；試験 0 日に後肢伸筋粗大力及びロットロードパフォーマンスの低下が 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄に、前肢及び後肢の握力の低下が 500mg/kg 投与群雌雄に、また後肢開脚度の低下が 500mg/kg 投与群雌雄に認められた。試験 7 及び 14 日の 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄及び試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄では対照群と比較し顕著な差は認められなかった。

生理学的所見；試験 0 日に 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄で体温の低下が、500mg/kg 投与群雌雄でカタレブシー時間の増大が認められた。試験 7 日に 500mg/kg 投与群雌雄で平均体温の軽度な低下が認められた。試験 7 及び 14 日の 100mg/kg 投与群雌雄及び 500mg/kg 投与群雌雄、試験 14 日の 500mg/kg 投与群雌雄及び試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄に影響は認められなかった。

自発運動；各群雌雄各 12 匹を対象に、試験前期間、最大作用発現時期（試験 0 日の投与 2.5 時間後）ならびに試験 7 及び 14 日に観察した。

試験 0 日に移動及び総自発運動計測値の減少が 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄で認められた。試験 7 及び 14 日の 100 及び 500mg/kg 投与群雌雄及び試験 0、7 及び 14 日の 10mg/kg 投与群雌雄では対照群と比較し顕著な差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

被験物質投与日（0日）の最大作用発現時期（投与2.5時間後）の前後における一般症状の発現頻度（症状発現動物数）及び平均発現時間、平均回数を次表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表. 一般症状の発現頻度（症状発現動物数）及び平均発現時間、平均回数

雄

検査項目	検査時間	0日(1.0時間)				0日(2.5時間)				0日(6時間)			
	投与量(mg/kg)	0	10	100	500	0	10	100	500	0	10	100	500
一般症状	歩行異常	0/30	0/30	0/30	9/30	0/30	0/30	1/30	6/30	0/24	0/24	0/24	4/24
	全身の振戦	0/30	0/30	3/30	30/30	0/30	1/30	28/30	30/30	0/24	0/24	2/24	20/24
	開脚	0/30	0/30	0/30	14/30	0/30	0/30	7/30	19/30	0/24	0/24	0/24	3/24
	尿性器部被毛着色	0/30	0/30	0/30	4/30	0/30	0/30	3/30	9/30	0/24	0/24	2/24	15/24
	流涙(右眼)	0/30	0/30	0/30	1/30	0/30	0/30	0/30	7/30	0/24	0/24	0/24	3/24
	流涙(左眼)	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	5/30	0/24	0/24	0/24	2/24
	流涎	0/30	0/30	0/30	4/30	0/30	0/30	1/30	17/30	0/24	0/24	0/24	2/24
オープンフィールド	初動時間(秒)	/				0.4	0.6	1.3	10.8	/			
	移動減少(中等度)					0/12	0/12	1/12	10/12				
	後肢開脚					0/12	0/12	0/12	8/12				
	運動失調					0/12	0/12	3/12	4/12				
	全身振戦					0/12	0/12	7/12	11/12				
	痙攣					0/12	0/12	0/12	4/12				
	自発運動抑制					0/12	0/12	6/12	12/12				
	昏睡					0/12	0/12	1/12	3/12				
	立上り行動(回数)					5.9	5.8	0.8	0.0				

雌

検査項目	検査時間	0日(1.0時間)				0日(2.5時間)				0日(6時間)			
	投与量(mg/kg)	0	10	100	500	0	10	100	500	0	10	100	500
一般症状	歩行異常	0/30	0/30	0/30	11/30	0/30	0/30	8/30	5/30	0/24	0/24	0/24	6/24
	全身の振戦	0/30	0/30	4/30	28/30	0/30	0/30	30/30	29/30	0/24	0/24	1/24	18/24
	開脚	0/30	0/30	0/30	12/30	0/30	0/30	4/30	15/30	0/24	0/24	0/24	3/24
	尿性器部被毛着色	0/30	0/30	0/30	2/30	0/30	0/30	3/30	10/30	0/24	0/24	1/24	12/24
	流涙(右眼)	0/30	0/30	0/30	3/30	0/30	0/30	0/30	13/30	0/24	0/24	0/24	1/24
	流涙(左眼)	0/30	0/30	1/30	3/30	0/30	0/30	0/30	13/30	0/24	0/24	0/24	1/24
	流涎	0/30	0/30	0/30	13/30	0/30	0/30	0/30	17/30	0/24	0/24	0/24	2/24
オープンフィールド	初動時間(秒)	/				0.8	0.4	1.5	8.8	/			
	移動減少(中等度)					0/12	0/12	1/12	8/12				
	後肢開脚					0/12	0/12	0/12	6/12				
	運動失調					0/12	0/12	6/12	6/12				
	全身振戦					0/12	0/12	6/12	12/12				
	痙攣					0/12	0/12	0/12	3/12				
	自発運動抑制					0/12	0/12	1/12	10/12				
	昏睡					0/12	0/12	0/12	3/12				
	立上り行動(回数)					11.8	8.8	1.3	0.0				

コリンエステラーゼの測定；試験前に雌雄各 6 匹の動物について血漿、真性赤血球 (true RBC) 及び脳コリンエステラーゼを測定した。また、試験 0 日の最大作用発現時期 (投与後 2.5 時間)、ならびに試験 7 日時及び試験終了時 (試験 14 日) に各群雌雄各 6 匹の動物についても同様に測定した。脳コリンエステラーゼについては、屠殺、放血後、脳を摘出して脳局所 (嗅球、大脳皮質、脳幹、海馬、中脳 (線条体を含む)) を分割して、そのホモジネートについて測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び 20%以上の活性低下がみられた項目を下表に示した。対照群に比して 20%以上の活性低下が認められた場合に、毒性学的影響があると考えられた。

表. コリンエステラーゼ活性 (阻害率)

測定部位	投与後 (日)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		10	100	500	10	100	500
血 漿	0	↓ 69	↓ 25	↓ 13	66	↓ 29	↓ 12
	7						68
	14						60
赤 血 球	0	↓ 81	↓ 49	↓ 45	↓ 82	↓ 53	↓ 47
	7						
	14			↓ 89			
海 馬	0	↓ 57	↓ 22	↓ 15	↓ 61	↓ 31	↓ 16
	7						↓ 80
	14						
嗅 球	0	↓ 52	↓ 17	↓ 12	↓ 56	↓ 20	↓ 13
	7		76				
	14						
中 脳	0	↓ 57	↓ 21	↓ 13	↓ 59	↓ 20	↓ 15
	7			↓ 78			↓ 83
	14	↓ 94		↓ 86			
脳 幹	0	↓ 60	↓ 21	↓ 13	↓ 58	↓ 22	↓ 13
	7			↓ 89			↓ 87
	14						
小 脳	0	↓ 63	↓ 28	↓ 17	↓ 61	↓ 27	↓ 17
	7			↓ 92			↓ 86
	14						
皮 質	0	↓ 59	↓ 22	↓ 15	↓ 59	↓ 23	↓ 16
	7			↓ 76	↓ 94	↓ 86	↓ 76
	14						

↓ ↑ : P<0.05 ↓ ↓ : p<0.01 (Dunnett 多重比較)

表中の数値は対照群に対する百分率 (%) を表す。

試験 0 日の最大作用発現時期 (投与 2.5 時間後) における 10、100 及び 500mg/kg 投与群雌雄の平均血漿中コリンエステラーゼ値及び 100 及び 500mg/kg 投与群雌

雄の真性赤血球 (true RBC) コリンエステラーゼ値に、対照群に比べて 20%以上の低値が認められた。試験 7 日及び 14 日後には 500mg/kg 投与群雌の平均血漿中コリンエステラーゼ値のみが低値を示した。〔申請者注：

〕

10、100 及び 500mg/kg 投与群雌雄で、脳局所コリンエステラーゼに投与量に相関した影響がみられた。

脳局所コリンエステラーゼ値は、試験 7 日後に 500mg/kg 投与群雌雄の皮質及び 500mg/kg 投与群雄の中脳で低値が認められたが、14 日後ではいずれの投与群においても対照群と比較して 20%を超える低値は認められなかった。

病理学的検査；15 日間以上観察後、各群雌雄各 12 匹を対象に二酸化炭素吸入により屠殺し、*in situ*にて灌流し、神経病理学的検査を実施した。また、脳重量 (嗅球を除く) 及び脳の長径及び短径を測定し、脳及び脊髄の肉眼的変化または病変を記録した。いずれの投与群にも、脳の絶対重量または大きさに被験物投与に関連した影響は認められなかった。病理組織学的検査では、被験物質投与に関連する病変は認められなかった。

以上から、神経毒性 (臨床症状、FOB、自発運動及びコリンエステラーゼ活性の変化) が試験 0 日における全投与群に認められた。臨床症状、特に振戦及び明らかなコリン作動性影響の症状の発現時期及び持続期間は、用量相関性があった。最大作用発現時期は投与後約 2.5 時間であった。10mg/kg 投与群では試験 0 日の最大作用発現時において、雄 1 例に全身の振戦が認められたこと、コリンエステラーゼ阻害が認められたことから、本剤の神経毒性に関する無影響量及びコリンエステラーゼ活性における無毒性量は 10mg/kg 未満であると判断された。

1-5. 急性遅発性神経毒性

1) ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 DN-1)

試験機関：

報告書作成年：1980 年

検体純度 : %

供試動物 : ニワトリ (品種 ; 白色レグホン)、10 ヶ月、体重 1.42~2.38kg、  
1 群動物数 ; 対照及び陽性対照群 雌 12 羽  
検体投与群 雌 24 羽

観察期間 : 21 日間

投与方法 : 投与量設定のため、

であった。これに基づき本試験では、検体を蒸留水に溶解し、  
375mg/kg の投与量で経口投与した。

保護剤として硫酸アトロピンを 5 mg/kg、アセフェートの投与直後に筋肉内注射した。

陽性対照として TOCP の 500mg/kg を経口投与した。

観察・検査項目 : 一般症状は毎日観察し、体重について投与直前、投与後 3、7、10、14、  
17 及び 21 日目に行った。また、体重は投与直前にも測定した。死亡動物及び  
瀕死の動物は発見の都度、生存動物は 3 週間の観察後放血屠殺し、解剖して  
主要諸臓器の肉眼的観察を行った。

通常固定 (中性緩衝ホルマリン液) 後、各組織 (脊髄-頸髄、胸髄、腰髄、  
坐骨神経-左右) の横断面を HE 染色、ミエリン染色 (クリューバーバレー法)、  
アクソン染色 (ボディアンの渡辺変法) 及び変性線維染色 (Marchi 変性線維  
染色法) を行い病理学的に検査した。

結 果 : アセフェート投与群 (保護剤投与) では、投与後 2 時間目から行動不活発、  
自発運動の低下がみられ、症状の重いものは起立不能となりそれらは 2 日目  
から 5 日目までの間に死亡 (瀕死で屠殺を含む) した。これらの急性中毒症  
状は 4 日目以降から徐々に回復し、7 日目までには殆ど回復した。その後 21  
日目までの間に神経症状の後肢麻痺などは認められなかった。

また、病理組織学的検査では、脊髄 (頸髄、胸髄、腰髄) 及び坐骨神経に異  
常は認められなかった。

TOCP 投与群では、投与 9~10 日目頃から軽度のよろめき状態がみられ、13~



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

14日目頃には異常歩行あるいは歩行麻痺が認められた。また、TOCP投与群では、軽度の脊髄及び末梢神経の脱髄がみられ、特に腰髄と坐骨神経に強く認められた。

以上の結果から、本剤の急性遅発性神経毒性は陰性であると判断された。

2) ニワトリを用いた急性遅発性神経毒性試験

(資料 DN-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体純度 : %

供試動物 : ニワトリ (品種：白色レグホン)、12 ヶ月、体重 1.162~1.857kg、

1 群動物数：主 群：陰性対照群：雌 6 匹

陽性対照群：雌 6 匹

検体投与群：雌 12 匹

付随群：陰性対照群：雌 2 匹

検体投与群：雌 4 匹

投与方法 : 主 群：投与量設定のため、

であった。

これに基づき検体を蒸留水に溶解し、785mg/kg の投与量で経口投与した。

保護剤として硫酸アトロピンを検体投与直後に 5 mg/kg の用量で筋肉内注射し、さらに投与 4、8、21 時間後に 1 mg/kg、12 時間後にも 2 mg/kg を投与した。

21 日後、処置群及び陰性対照群に対して再投与を行い (陰性対照群は溶媒のみ投与)、アトロピン処置は初回投与と同様に行った。

陽性対照として TOCP の 600mg/kg を経口投与した。

付随群：主群の投与 14 日後に初回投与を行った。その後の試験方法は主群と同様とした。

観察・検査項目：一般症状を毎日観察し、体重については試験開始時及びその後試験終了まで 7 日毎に測定した。

途中死亡動物は、全て剖検し、神経組織の肉眼的観察を行い、それらを固定して保管した。

生存動物は、陽性対照群は 21 日目に、陰性対照群及び検体投与群は、43 日目に屠殺して、脳、脊髄、坐骨神経 (左右) を含む組織を採取し、病理学的に検査した。

結 果 : 検体投与群 (付随群も含む) では、投与後約 3 時間後から通常のコリンエステラーゼ阻害に関連した症状が観察された。これらの急性中毒症状は、初回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与では 10 日間、2 回目投与では 11 日間に認められたが、その後は試験終了後まで正常であった。

神経組織の病理組織学的検査の結果、検体投与に関連する異常は認められなかった。

なお、体重については、検体投与後 7 日間の体重が対照群に比べて明らかに低下していた。試験期間中の死亡動物については、第 1 回目の投与後 16 匹中 4 匹が死亡し、第 2 回目の投与後 5 匹が死亡した。死亡例は全て各投与後 3 日目から 7 日目の間に死亡した。

TOCP 投与群では、14 日目から軽度の運動失調が認められ、21 日目には下肢脆弱が認められた。また、病理組織学的検査の結果、坐骨神経の軸索の膨化、切断及びミエリン鞘変性が認められた。

以上の結果から、本剤の急性遅発性神経毒性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1-6. 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(DN)

試験省略

1-7. 90 日間反復投与経口毒性

1. 反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 SA-1)

試験機関：

報告書作成年：1971 年

検体純度 : %

供試動物 : ウィスター系ラット、1 群雌雄各 10 匹、体重 雄 85~110g、雌 80~110g

投与期間 : 3 ヶ月間

投与方法 : 検体を 0、10、30、100 及び 300mg/kg/日の投与量になるように各週の体重と飲水量から計算した量を水に溶解し、飲料水として 3 ヶ月間摂取させた。  
検体の水溶液は、飲水投与の都度 (1~2 日毎) 調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 7 日目毎に観察した。

300mg/kg/日投与群雌雄で若干の粗毛がみられた以外は、異常は認められなかった。各群雌雄とも全期間を通じ死亡例はなかった。

体重変化；全動物の体重を 7 日目毎に測定した。

30mg/kg/日以上投与群雌雄で検体投与による体重増加の抑制が認められた。

摂餌量及び飲水量；全動物を対象にして、検体を溶解した飲料水の摂取量を 7 日目毎に測定した。

300mg/kg/日投与群雌雄の飲水量は検体投与により低下した。摂餌量は測定されていない。

検体摂取量；飲水量より計算された平均検体摂取量は以下の通りであった。

設定投与量 (mg/kg/日)		10	30	100	300
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.7	29.7	94.9	254.8
	雌	9.4	28.6	93.4	253.5

血液学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象にして、血液像について検査した。

対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

血液生化学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象にして、GOT、GPT、アルカ

リフォスファターゼについて検査した。

対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

コリンエステラーゼ検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象にして、血漿コリンエステラーゼについて検査した。

対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

尿検査；検査は実施されなかった。

臓器重量；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象にして、肝、腎、脾の各重量の体重比を測定した。

肝及び腎重量の対体重比は、全投与群雌雄で、脾重量の対体重比は、100mg/kg/日以上投与群雌雄でやや大きい値を（有意差検定せず）示したが、用量相関性は認められず、個体差、臓器の微小性を考慮すると有意なものとは判断されなかった。

[申請者注：

]

病理組織学的検査；検査は上記の重量測定臓器と、心、肺、副腎、胃、小腸などについて実施した。

300mg/kg/日投与群で肝小葉中心帯細胞の軽度の粗糙化[細胞質変化(cytoplasmic alternation)]がみられたが、肝細胞の肥大増生を伴う索配列の異常、細胞分裂像などの組織変化は認められなかった。また腎では、同じく 300mg/kg/日投与群雌雄において、腎尿細管上皮の腫脹、上皮内の硝子滴が認められた。

[申請者の判断]

2) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 SA-2)

試験機関：

報告書作成年：1971 年

検体純度 : %

供試動物 : ドンリュウ系ラット、1 群雌雄各 21 匹 (対照群各 15 匹)、投与開始時の体重  
雄 141.9~157.4g、雌 123.6~138.8g

投与期間 : 3 ヶ月間

投与方法 : 検体を 0、10、40、150 及び 500mg/kg/日の投与量になるように各週の体重と  
飲水量から計算した量を水に溶解し、飲料水として 3 ヶ月間摂取させた。検  
体の水溶液は週 2 回の割合で新たに調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死は記載されていない。

体重変化；全動物の体重を毎週 1 回測定した。

150mg/kg/日以上 of 投与群雌雄で検体投与による体重増加の抑制が認められ  
た。

摂餌量及び飲水量；摂餌量及び飲水量を毎日測定した。

摂餌量及び飲水量ともに 150mg/kg/日以上 of 投与群雌雄で投与初期に低かつ  
たが以後回復し、群間に有意な差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった

設定投与量 (mg/kg/日)		10	40	150	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.76	40.5	147.2	474.7
	雌	10.4	50.3	154.2	521.9

血液学的検査；投与期間終了時に全群 (検査動物数は不明) について赤血球数、白血球  
数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分画を検査した。

500mg/kg/日投与群で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少  
傾向が認められた。

血液生化学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 0~5 匹を対象にして、GPT、GOT、総  
蛋白、アルブミン、A/G 比について検査した。

500mg/kg/日投与群雌では総蛋白、アルブミン、A/G比が検体投与により高値を示した。

コリンエステラーゼ検査；投与期間終了時に各群雌雄各 4～7 匹を対象にして、血清コリンエステラーゼについて検査した。

150mg/kg/日以上投与群雌雄で低下が認められた。

[申請者注： ]

尿検査及び臓器重量；検査は実施されなかった。

病理組織学的検査；投与 1 ヶ月、2 ヶ月及び終了時に全群（検査動物数は不明）を対象にして、脳、心、肺、脾、肝、腎、副腎、膵、胃、腸、生殖器について検査した。

検体投与の影響と思われる所見は認められなかった。

[申請者の判断]



3) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 SA-1)

試験機関：

報告書作成年：1971 年

検体純度 : %

供試動物 : DD 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、体重 雄 18~23g、雌 18~24g

投与期間 : 3 ヶ月間

投与方法 : 検体を 0、5、15、50 及び 150mg/kg/日の投与量になるように各週の体重と飲水量から計算した量を水に溶解し、飲料水として 3 ヶ月間摂取させた。検体の水溶液は、飲水投与の都度 (2~3 日毎) 調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物の一般状態及び生死を 7 日目毎に観察した。

150mg/kg/日投与群雌雄で若干の粗毛がみられた以外は、異常は認められなかった。各群とも全期間を通じ死亡例はなかった。

体重変化；全動物の体重を 7 日目毎に測定した。

50mg/kg/日以上投与群雌雄で体重増加の抑制がみられ、特に 150mg/kg/日投与群雌雄では著しかった。

摂餌量及び飲水量；全動物を対象にして、検体を溶かした飲料水の摂取量を 7 日目毎に測定した。

150mg/kg/日投与群雌雄の飲水量はやや少なかったが、投与との関連は明らかではなかった。摂餌量は測定されていない。

検体摂取量；飲水量より計算された平均検体摂取量は以下の通りであった。

設定投与量 (mg/kg/日)		5	15	50	150
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.8	14.3	48.3	143.4
	雌	5.0	14.0	46.4	144.0

血液学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象にして、血液像について検査した。

雌雄における対照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

血液生化学的検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹 (実検査数 0~4 匹) を対象にして、アルカリフォスファターゼについて検査した。

[申請者注：

]

コリンエステラーゼ検査；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹（実検査数 2～5 匹）を対象にして、血漿コリンエステラーゼについて検査した。

50mg/kg/日以上以上の投与群雌及び 150mg/kg/日投与群雄で対照群に比して検体投与により低下が認められた。

[申請者注： ]

尿検査；検査は実施されなかった。

臓器重量；投与期間終了時に各群雌雄各 5 匹を対象にして、肝、腎、脾の各重量の体重比を測定した。

肝重量の対体重比は、50mg/kg/日以上以上の投与群雌雄で増加し、腎重量の対体重比は、50mg/kg/日以上以上の投与群雌及び 150mg/kg/日投与群雄で増加した。

しかしながら、投与量と比例的な傾向はなく、有意な差とは判断できなかった。

[申請者注：

]

病理組織学的検査；検査は上記の重量測定臓器と、心、肺、副腎、胃、小腸などについて実施した。

50mg/kg/日以上以上の投与群で投与量相関的な肝細胞の肥大、肝細胞索配列の乱れ、核の変形などがみられた。腎では皮質内の小嚢胞あるいは尿細管の拡張像がみられたが、これらの所見は対照群を含む本実験のほぼ全例に認められ、その病変の強さに用量相関性もないため、検体の投与によるものとは考えられなかった。

[申請者の判断]

4) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 SA-2)

試験機関：

報告書作成年：1971 年

検体純度 : %

供試動物 : DD 系マウス、1 群雌雄各 21 匹 (対照群各 15 匹)、投与開始時の体重 雄 21.1  
~23.0g、雌 18.7~20.1g

投与期間 : 3 ヶ月間

投与方法 : 検体を 0、10、40、150 及び 500mg/kg/日の投与量になるように各週の体重と  
飲水量から計算した量を水に溶解し、飲料水として 3 ヶ月間摂取させた。検  
体の水溶液は週 2 回の割合で新たに調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態は記録されていない。500mg/kg/日投与群雄では投与 11  
週までに全例が死亡した (その他は不明)。

体重変化；全ての生存動物の体重を毎週 1 回測定した。

150mg/kg/日以上投与群雌雄で検体投与による体重増加の抑制が認められ  
た。

摂餌量及び飲水量；摂餌量及び飲水量を毎日測定した。

摂餌量及び飲水量とも 150mg/kg/日以上投与群雌雄で検体投与による低下  
が認められた。

血液学的検査；投与期間終了時に全群 (検査動物数は不明) を対象にして、赤血球数、  
ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画について検査  
した。

500mg/kg/日投与群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の  
低下が認められた。

血液生化学的検査；投与期間終了時に全群 (検査動物数は不明) を対象にして、GPT、  
GOT、総蛋白、アルブミン、A/G 比について検査した。

500mg/kg/日投与群では総蛋白、アルブミン、A/G 比が検体投与により高値を  
示した。

コリンエステラーゼ検査；投与期間終了時に全群 (検査動物数は不明) を対象にして、

血清コリンエステラーゼについて検査した。

150mg/kg/日以上との投与群雌雄で軽度の低下が認められた。

[申請者注： ]

尿検査及び臓器重量；検査は実施されなかった。

病理組織学的検査；投与1ヶ月、2ヶ月及び終了時に各群2～10匹を対象にして、脳、心、肺、脾、肝、腎、副腎、膵、胃、腸、生殖器について検査した。

150mg/kg/日以上との投与群雌雄の肝で、顕著な肝細胞索の配列の乱れ、肝細胞の大小不同、肝細胞核の肥大、不規則形の肝細胞の発現が認められ、これらの病変は検体の投与量に比例して強くなる傾向がみられた。

[申請者の判断]

5) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 SA-3)

試験機関 :

報告書作成年 : 1972 年

試験目的 : 先に実施したマウスにおける反復経口投与毒性試験 (資料 SA-2) において、投与群の肝臓に病変が認められたことから、無毒性量を決定できなかった。そのため、6ヶ月間反復経口投与毒性試験を実施した。

検体純度 : %

供試動物 : DD 系マウス、1 群雄 15 匹 (対照群は 10 匹)

投与期間 : 6ヶ月間 (一部 3ヶ月間投与後 3ヶ月間回復期間を含む)

投与方法 : 検体を 0、20 及び 60mg/kg/日の投与量になるように体重と飲水量から計算した量を水に溶解し、飲料水として摂取させた。検体の水溶液は週 2 回の割合で新たに調製した。なお、試験の群の構成は次の通りである。

投与量 群 \ 期間	0	20mg/kg/日		60mg/kg/日	
	--	3ヶ月間*	6ヶ月間	3ヶ月間*	6ヶ月間
A-C	5 (匹)	-- (匹)	-- (匹)	-- (匹)	-- (匹)
A-1	--	5	--	--	--
A-2	--	--	5	--	--
A-3	--	--	5	--	--
B-C	5	--	--	--	--
B-1	--	--	--	--	5
B-2	--	--	--	5	--
B-3	--	--	--	--	5

\*3ヶ月間投与後 3ヶ月間無投与 (回復期間)

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態は記録されていない。

60mg/kg/日投与群で僅かに死亡が認められた。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

60mg/kg/日投与群では投与後 2~5 週に増加の抑制がみられたが回復し、対照群と投与群の間に差は認められなかった。

摂餌量及び飲水量 ; 摂餌量及び飲水量を毎日測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与群では初期に摂餌量が低下したが、その後徐々に増加し、対照群と投与群の間に差は認められなかった。また、飲水量も対照群と投与群の間に検体投与による差は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査；検査は実施されなかった。

臓器重量；試験期間の終了時に、各群 2～5 匹について肝重量を測定した。

各群による差は認められなかった。

病理組織学的検査；検査は上記の重量を測定した肝について実施した。

肉眼的検査では異常は認められなかった。

組織学的検査では、対照群を含む全群に肝細胞索の配列の乱れ、肝細胞の大小不同、分裂像などが認められ、また核内に特異な封入体様の構造物（RNA より構成される肥大した核小体）がみられた。20mg/kg/日投与群では、病変の程度は弱く、資料 SA-2 の結果の 10mg/kg/日投与群と有意な差は認められなかった。一方、60mg/kg/日投与群では、6 ヶ月間投与の方が、3 ヶ月投与（その後 3 ヶ月間休薬）より病変の程度は強い傾向であり、資料 SA-2 の結果の 40mg/kg/日投与群よりも強かったことから検体の投与による影響と考えられた。

資料 SA-2 の結果を併せて判断すると、投与群における肝に発現した腫大性、異型性細胞は主に小葉中心性に認められ、その病変の程度は投与量相関的であったが、核分裂像は少なく、進行性増殖性病変ではなかった。また、肝細胞には、変性や単細胞壊死も認められたことなどから、肥大した肝細胞は、検体の投与に伴う細胞傷害の後に惹起された二次的変化と考えられた。大きい核小体の発現は細胞障害の再生現象と思われた。

[申請者の判断]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) イヌにおける4週間経口毒性予備試験

(資料Rf-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

試験目的：1年間反復投与経口毒性試験の用量設定のため。

検体純度： %

供試動物：純系ビーグル種イヌ（試験開始時約19週齢）、1群雌各4匹、  
開始時体重範囲 5.2～8.0kg

投与期間：4週間

投与方法：検体を0（対照）、8、20、250及び800ppm（投与9日目に500ppmから800ppmに増加）の濃度で、飼料に混入し4週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は第1週の5日間は毎日調製し、その後は週2回調製した。

試験項目及び結果：

一般症状の観察；一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間中、各群とも死亡例は認められなかった。

試験期間中に認められた所見を下の表に示した。

観察所見	1 (0ppm)	2 (8ppm)	3 (20ppm)	4 (250ppm)	5 (800ppm) <sup>a</sup>
脱毛	2	3	1	2	4
潰瘍(体表)	2	0	2	0	1
軟便/粘稠便	2	3	0	3	2
軟便/粘稠便 (出血を含む)	0	1	0	0	1
排便減少、無排便	0	0	2	0	0
流涙	1	0	0	1	0
流涎	1	0	0	0	0
嘔吐	0	2	2	1	1
顔面腫脹	0	0	0	0	1

a：投与9日目に飼料混入濃度を500ppmから800ppmに増加した。

脱毛、潰瘍、軟粘稠便（時に出血を含む）、排便減少や無排便、流涙、流涎及び1例において顔面腫脹が認められた。これらの所見は投与に付随して発現

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

したと考えられたが一般に用量依存性がなく散発的な発現であった。投与群に散発的な嘔吐を認めたが、発現例数は少なく、用量依存性はみられなかった。

体重変化；投与開始前日及び投与開始後毎週 1 回、全動物の体重を測定した。

試験期間中、各群の全ての動物において体重増加が認められた。

平均体重の変化を下表に示す。

週	(kg)					
	0	1	2	3	4	0-4 (増体重)
1 (0ppm)	5.95	6.08	6.35	6.68	6.98	1.03
2 (8ppm)	6.58	6.75	6.93	7.45	7.83	1.25
3 (20ppm)	6.63	6.70	7.03	7.30	7.83	1.20
4 (250ppm)	6.20	6.35	6.63	7.00	7.33	1.13
5 (800ppm) <sup>a</sup>	5.85	6.00	6.15	6.38	6.65	0.80

a：投与 9 日目に飼料混入濃度を 500ppm から 800ppm に増加した。

摂餌量；摂餌量は毎日もしくは隔日で測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を次表に示す。

投 与 量 (ppm)	0	8	20	250	800 <sup>a</sup>
検体摂取量 (mg/kg/日)					

a：投与 9 日目に飼料混入濃度を 500ppm から 800ppm に増加した。

血液学的検査；全動物を対象とし、投与開始 10 日前及び投与第 4 週の週末に頸静脈より採血し、以下の項目を検査した。

活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球百分率、赤血球数、補正白血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球血色素量 (MCHC)、平均血色素濃度 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、プラズマプロトロンビン時間、血小板数、網状赤血球数、白血球数、細胞形態学的検査

血液学的検査において投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、尿素窒素、尿素窒素/クレアチニン比、カルシウム、塩素、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、直接ビリルビン、γ-グルタミントランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース、間接ビリルビン、無機リン、乳酸



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

脱水素酵素、カリウム、ナトリウム、総ビリルビン、総コレステロール、  
総蛋白、トリグリセリド、尿酸

血液生化学的検査において投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、ビリルビン、グルコース、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、還元物質、  
比重、ウロビリノーゲン、尿量、沈渣

尿検査の結果は全体に特筆すべき点はなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；赤血球、血漿及び脳 ChE 活性について測定した。

(1) 血漿 ChE 活性；全動物を対象として、検疫期間中に 3 回、試験第 1、2、4 週の週末  
に測定した。

平均血漿 ChE 活性値を下表に示す。

( $\mu\text{mol/mL}$ )

群	測定日						
	投与 8 日前	投与 6 日前	投与 3 日前	投与前平均	投与 7 日目	投与 14 日目	投与 27 日目
1 (0ppm)	19.7	18.0	19.2	19.0	17.3	17.2	17.6
2 (8ppm)	19.0 (96)	18.4 (102)	19.5 (102)	19.0 (100)	16.4 (95)	17.3 (101)	16.7 (95)
3 (20ppm)	19.8 (101)	18.5 (103)	18.5 (96)	18.9 (99)	16.4 (95)	16.8 (98)	15.5 (88)
4 (250ppm)	19.3 (98)	18.2 (101)	18.7 (97)	18.7 (98)	13.1** (76)	15.1 (88)	14.8* (84)
5 (800ppm) <sup>a</sup>	19.3 (98)	18.1 (101)	19.0 (99)	18.8 (99)	12.5** (72)	13.6** (79)	13.8** (78)

\*:  $P \leq 0.05$ 、\*\* :  $P \leq 0.01$  (ANCOVA 及び Dunnett' s 検定による)

a : 投与 9 日目に飼料混入濃度を 500ppm から 800ppm に増加した。

( ) 内は各測定時における対照群の値に対する百分率 (%) を表す。

投与前 3 回の平均値と比較して、血漿 ChE 活性阻害は軽度であったが、阻害  
の程度は投与量依存性がみられた。第 4 群と第 5 群は対象群の値と比べて統  
計学的に有意な低値を示した。

[申請者注：血漿 ChE 活性低下に毒性学的意義はないものと考えられた。]

(2) 赤血球 ChE 活性；全動物を対象として、血漿 ChE 活性と同時期に測定した。

平均赤血球 ChE 活性値を下表に示す。

( $\mu\text{mol/mL}$ )

群	測定日						
	投与 8 日前	投与 6 日前	投与 3 日前	投与前平均	投与 7 日目	投与 14 日目	投与 27 日目
1 (0ppm)	5.7	6.3	6.1	6.0	5.0	5.5	5.3
2 (8ppm)	7.8 (137)	8.4 (133)	8.7 (143)	8.3 (138)	7.4 (148)	7.8 (142)	7.1 (134)
3 (20ppm)	8.0 (140)	8.7 (138)	9.0 (148)	8.6 (143)	7.6 (152)	7.9 (144)	6.1 (115)
4 (250ppm)	9.5 (167)	9.8 (156)	10.1 (166)	9.8 (163)	5.7** (114)	4.8** (87)	2.7** (51)
5 (800ppm) <sup>a</sup>	9.3 (163)	10.2 (162)	10.5 (172)	10.0 (167)	4.3** (86)	2.5** (45)	1.0** (19)

\*:  $P \leq 0.05$ 、\*\* :  $P \leq 0.01$  (ANCOVA 及び Dunnett' s 検定による。)

a : 投与 9 日目に飼料混入濃度を 500ppm から 800ppm に増加した。

( ) 内は対照群に対する百分率 (%) を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

赤血球 ChE 活性は第 4 群及び第 5 群で用量相関的に減少した。

(3) 脳 ChE 活性；試験終了時に全動物を対象として、脳の左半分を使用して測定した。  
平均脳 ChE 活性について下表に示す。

群	測定日
	投与 30 日目
1 (0ppm)	7.8
2 (8ppm)	7.6 (97)
3 (20ppm)	8.5 (109)
4 (250ppm)	6.2 (79)
5 (800ppm) <sup>a</sup>	5.0* (64)

\* :  $P \leq 0.05$  (ANCOVA 及び Dunnett' s 検定による。)

a : 投与 9 H 日に飼料混入濃度を 500ppm から 800ppm に増加した。

( ) 内は対照群に対する百分率 (%) を表す。

脳 ChE 活性は第 5 群でのみ統計学的に有意な低値を示した。

血漿及び赤血球 ChE 活性の有意な低下は、第 4 群と第 5 群に限られ、脳 ChE 活性の低下は第 5 群のみに認められた。

眼科学的検査；全動物を対象として、投与開始前と、試験第 4 週の終わりごろに実施した。投与に関連した眼科学的異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

副腎、脳（脳幹を含む）、心臓、腎臓、肝臓（胆汁を除いた胆嚢を含む）、

肺（主気管支を含む）、卵巣、脳下垂体、脾臓、甲状腺及び上皮小体

投与に関連した臓器重量変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検を行った。

投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、若齢雌ビーグル犬にアセフェートの 800ppm までの濃度で混飼投与した結果、死亡は認められず、臨床症状、血液学的及び血液生化学的検査及び肉眼的病理検査で異常は認められなかった。250ppm 及び 800ppm の濃度では、有意な赤血球 ChE 活性阻害が認められ、脳 ChE 活性が 800ppm で阻害された。8ppm 及び 20ppm の濃度では ChE 活性に有意な阻害はみられず、20ppm ( ) が無作用量と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1-8. 21 日間反復経皮投与毒性

(SA)

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1-9. 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 SN-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度: %

供試動物: Sprague-Dawley Cr1:CD<sup>®</sup>BR 系ラット、試験開始時 51 日齢、  
1 群雌雄各 30 匹(雌は未経産かつ非妊娠)、機能観察及び自発運動測定 (FOB 群) に 1 群雌雄各 12 匹、コリンエステラーゼ測定には各測定時雌雄各 6 匹 (3 回測定で合計 1 群雌雄各 18 匹)、  
投与開始時体重; 雄 208~316g、雌 138~213g、

投与試験期間: 13 週間

(1996 年 2 月 6 日 (投与開始) ~1996 年 6 月 17 日 (神経病理組織検査終了時) )

投与方法: 被験物質をアセトンに溶解して基礎飼料に添加し、0、5、50 及び 700ppm の濃度の試験飼料を週 1 回調製し、ラットに自由摂取させた。試験期間を通じて、被験物質は飼料中一定濃度 (ppm) とした。

投与量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日検査した。

いずれの投与群でも死亡例は認められず、被験物質投与に関連する臨床症状は認められなかった。

体重変化；投与 1 週間前から週 1 回、体重を測定した。また、機能観察試験及び自発運動測定時及び計画屠殺前にも体重を測定した。

一過性の体重増加抑制が、投与開始から投与 1 週間後に 700ppm 投与群の雌雄に認められた。また、700ppm 投与群雄の体重増加抑制が試験 1～3 週に認められた。5 及び 50ppm 投与群の雌雄の平均体重及び体重増加に検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与 1 週及び 2 週では毎日個体別摂餌量を記録し、その後の試験期間は週 2 回記録した。

摂餌量 (g/動物/日及び g/kg/日) に対する投与に関連した影響はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		5	50	700
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.33	3.31	48.63
	雌	0.41	3.95	58.27

機能観察試験；試験前ならびに試験 3、7 及び 12 週に各群雌雄各 12 匹の動物について以下の観察を行った。

ホームケージでの観察：体位、痙攣/振戦、眼瞼閉鎖、

排便状態等取扱中の観察：扱い易さ、流涙、流涎、眼球突出、被毛の外観、筋緊張等

オープンフィールドでの観察：移動、立ち上がり、身づくろい、歩行等

感覚器の観察：眼瞼反射、四肢反射、空中正向反射等

神経筋観察：四肢握力、開脚、ロットロード等

生理学的観察：カタレプシー、体温、体重等

オープンフィールドでの観察において、700ppm 投与群雄の試験 3 週の立ち上がり行動及び身づくろい回数平均値に有意な増加を認めた。また、神経筋観察において、5ppm 投与群の雄（試験 12 週）及び 50ppm 投与群雄（試験 3 及び 12 週）の後肢開脚度の低下、ならびに 700ppm 投与群雄の試験 7 週のロットロードパフォーマンス値の低下認められた。しかし、これらの値は、いずれも各々の試験前の平均値とほぼ等しく、対照群に対する差は被験物質には関連しないと考えられた。

自発運動；試験前ならびに試験 3、7 及び 12 週に各群雌雄各 12 匹の動物について総自発運動及び移動距離の観察を行った。

700ppm 投与群雌の試験 7 週に総自発運動及び移動距離の低下が、同じく 700ppm 投与群雌の試験 12 週の 4 回目の 10 分間評価時に移動距離の低下が認められた。

コリンエステラーゼ活性測定；試験 3 及び 7 週、ならびに試験終了時（試験 13 週）

に各群雌雄各 6 匹の後大静脈より採血し、血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の測定を行った。屠殺後、摘出した脳を嗅球、大脳皮質、小脳、脳幹、海馬及び中脳に分け、各脳部位の重量を測定したのち、コリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。

対照群に比して 20%以上の活性低下が認められた場合に、毒性学的影響があると考えられた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目及び 20%以上の活性低下が見られた項目を下表に示した。

コリンエステラーゼ活性

測定部位	測定週	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		5	50	700	5	50	700
血 漿	3		↓ 75	↓ 43	78	↓ 59	↓ 26
	7			↓ 45		78	↓ 27
	13			↓ 45			↓ 33
赤 血 球	3			↓ 54		74	↓ 58
	7			↓ 63			↓ 57
	13			↓ 63			75
海 馬	3	↓ 86	↓ 62	↓ 21		↓ 52	↓ 22
	7		↓ 53	↓ 18		↓ 50	↓ 18
	13		71	↓ 19	↓ 72	↓ 45	↓ 18
嗅 球	3		↓ 55	↓ 23		76	↓ 21
	7		↓ 60	↓ 18	↓ 76	↓ 46	↓ 18
	13		↓ 61	↓ 21	↓ 82	↓ 55	↓ 21
中 脳	3	↓ 91	↓ 64	↓ 27	↓ 81	↓ 55	↓ 23
	7	↓ 86	↓ 60	↓ 23	↓ 85	↓ 53	↓ 22
	13	↓ 85	↓ 62	↓ 24	↓ 91	↓ 65	↓ 27
脳 幹	3	↓ 85	↓ 69	↓ 32			↓ 32
	7	↓ 91	↓ 66	↓ 29		↓ 64	↓ 28
	13	↓ 90	↓ 73	↓ 32		↓ 70	↓ 31
小 脳	3	↓ 89	↓ 73	↓ 37		↓ 73	↓ 36
	7		↓ 72	↓ 35	↓ 84	↓ 62	↓ 31
	13		↓ 76	↓ 37		↓ 75	↓ 37
大脳皮質	3	↓ 84	↓ 56	↓ 20		↓ 61	↓ 19
	7	↓ 90	↓ 54	↓ 18		↓ 56	↓ 19
	13	↓ 82	↓ 51	↓ 20	↓ 86	↓ 49	↓ 19

↓ ↑ : P<0.05 ↓↓ : p<0.01 (Dunnett 多重比較)

表中の数値は対照群に対する百分率 (%) を表す。

血漿；試験 3 週に 50 及び 700ppm 投与群雄ならびに 5、50 及び 700ppm 投与群雌で、試験 7 週では 700ppm 投与群雄ならびに 50 及び 700ppm 投与群雌で、試験 13 週では 700ppm 投与群雌雄で 20%以上の ChE 活性阻害が認められた。

[申請者注：]

赤血球；真性赤血球 ChE 活性では 700ppm 投与群雌雄で何れの検査時期においても対照群と比較して 20%以上の低値を示した。この低値は 50ppm 投与群雌の試験 3 週にもみられた。

脳；脳局所の ChE 活性は、試験 3 週時の 50ppm 投与群雌の脳幹を除き（18%の減少）、何れの検査時期についても、50 及び 700ppm 投与群雌雄のすべての脳領域（海馬、嗅球、中脳、脳幹、小脳及び皮質）で対照群と比較して 20%以上の活性阻害が認められた。5ppm 投与群雌では、試験 13 週の海馬及び試験 7 週の嗅球で ChE 活性に 20%以上の低下が認められたが、嗅球の差は対照群の高値が原因であり、被験物質には起因しないと考えられた。

[申請者注]

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各 12 匹を対象に、二酸化炭素吸入により屠殺した後、神経病理組織学的検査に備え、*in situ*にて緩衝亜硝酸ナトリウム液で灌流し、1.5%グルタルアルデヒド-4.0%ホルムアルデヒド液で灌流固定した。その後、脳重量（嗅球を除く）及び脳の長径及び短径を測定し、脳及び脊髄に認められる肉眼的変化、色調の異常または病変を記録し、病理組織学的検査を行った。

いずれの投与群にも、脳及び脳局所重量、最終体重に対する脳及び脳局所の相対重量、または脳重量に対する脳局所の相対重量に影響は認められなかった。また、脳の長径、短径には、被験物質投与による影響は認められなかった。肉眼的に異常は認められず、神経病理組織学的にも被験物質投与に関連する病変は認められなかった。

以上の結果から、700ppm 投与群雌で移動及び自発運動の低下が認められたことから、無毒性量は 50ppm（雄：3.31mg/kg/日、雌：3.95mg/kg/日）と考えられた。また、神経病理組織学的検査における無毒性量は 700ppm（雄：48.63mg/kg/日、雌：58.27mg/kg/日）と考えられた。また、赤血球 ChE 活性の無毒性量は、雄で 50ppm（3.31mg/kg/日）及び雌で 5ppm（0.41 mg/kg/日）であり、脳 ChE 阻害の無毒性量は、雄で 5ppm（0.33mg/kg/日）及び雌で 5ppm（0.41 mg/kg/日）未満であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[申請者注]



2) ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験 (資料 SN-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度: %

供試動物: CrI:CD\* (SD) IGS BR VAF/Plus\*ラット、試験開始時 59 日齢、1 群雌雄各 12 匹、計画屠殺時にコリンエステラーゼ測定に 1 群雌雄各 6 匹

投与試験期間: 7 週間 (暴露期間: 2003 年 10 月 14 日~2003 年 12 月 5 日)

投与方法: 被験物質を基礎飼料に添加し、0、50、100、250、500、700 及び 1,000ppm の濃度の試験飼料を週 1 回調製し、ラットに自由摂取させた。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日検査した。

投与に関係したと考えられた観察された臨床観察所見はなかった。

体重変化; 暴露前の行動検査実施日に 1 回、暴露期間中は週 1 回、行動検査実施日ならびに屠殺前に体重を測定した。

1,000ppm 投与群雌ラットでは試験 8 日以降、対照群と比較して平均体重が低下又は有意な低下を示し、試験 50 日にはこの群の体重は対照群と比較して 11%低下した。

250、500、700 及び 1,000ppm 投与群雌ラットでは試験 1 から 8 日における平均体重増加量は対照群の値に対して有意に抑制された。

投与群雌ラットでは平均体重及び平均体重増加量に影響は認められなかった。

摂餌量; 試験期間中毎日摂餌量を測定した。

1,000ppm 投与群雌において、試験 1 日から 8 日に、絶対 (g/日) 及び相対 (g/kg/日) 飼料摂取量が有意に減少した。250、500、700 及び 1,000ppm 投与群雌において、対照群の値と比較して相対摂餌量が増加傾向または有意に増加した。

また、500、700 及び 1,000ppm 投与群雌において、絶対 (g/日) 及び相対 (g/kg/日) 飼料摂取量が、全投与期間及び試験 8 日~15 日以降の各報告期間に対

応する対照群の値に比較して増加または有意に増加した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	100	250	500	700	1,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.4	6.7	17.6	36.5	50.8	74.2
	雌	3.8	7.5	19.3	40.9	57.2	89.7

機能観察評価；被験物質暴露初日の前、暴露期間の第3週及び第7週に以下の項目について機能観察を実施した。

流涙、流涎、眼瞼閉鎖、眼球突出、光に対する瞳孔反射、立毛、呼吸、排尿及び排便（自律機能）

視覚、聴覚、触覚及び痛覚刺激に対する感覚運動反応（反応性及び感受性）

取り扱いに対する反応及びオープンフィールドでの行動（興奮性）

オープンフィールドでの歩行パターン、歩行異常の程度、空中立ち直り反応、視覚性置き直し反応及び着地時後肢開脚幅（歩行及び感覚運動協調性）  
前肢及び後肢握力；痙攣、振戦及びその他の通常は見られない行動、筋弛緩又は筋緊張亢進、痩せ、脱水、粗毛、及び眼、鼻又は口周辺の沈着物他を含む異常な臨床徴候

機能観察評価のいずれの項目についても、検体投与に関連した影響は認められなかった。

体温：被験物質暴露初日の前、暴露期間の第3週及び第7週に体温を測定した。測定は直腸プローブ及びデジタル体温計を用いて機能観察評価完了時に行った。

暴露期間の第7週に500ppm投与群雄で対照群と比較して平均体温が有意に低下したが、用量相関性が認められなかったことから、この平均体温低下は検体投与に関連しないと考えられた。

その他の平均体温に対する検体投与に関連した影響は認められなかった。

運動量：被験物質暴露初日の前、暴露期間の第3週、第7週に運動量を測定した。

各ラットの運動はステンレススチール製金網床ケージの外部にセットした反射型赤外線センサーによってモニターし、各試験セッションは1.5時間として移動の回数及び移動時間を測定した。測定は機能観察及び体温測定後に実施した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

コリンエステラーゼ（ChE）活性測定；各群雌雄6匹について屠殺後直ちに全血試料を下大静脈から採取し、赤血球及び血漿を用いた。また、採血後、脳を摘出し重量を測定しChE活性測定に用いた。

50ppm投与群の雄ラットにおける赤血球ChE値ならびに50及び100ppm投与群の雌ラットにおける血漿ChE値を除いて、すべての投与群において20%

を超える脳、血漿及び赤血球 ChE 値の低下を惹起した。

[申請者注：

]

コリンエステラーゼ活性

性別及び 区分		対照群に対するコリンエステラーゼ (ChE) (%)					
		50ppm	100ppm	250ppm	500ppm	700ppm	1,000ppm
雄	脳	53.2	49.1	31.8	31.8	24.4	20.7
	血漿	78.4	72.3	62.6	55.9	46.9	39.3
	赤血球	97.3	60.8	36.5	48	13.9	39.7
雌	脳	60.4	48.7	38.3	28.9	30.3	23.5
	血漿	86.5	82.4	57.8	48	53.2	28.1
	赤血球	70.2	61.7	33	18.7	27	<18.7

[申請者注]

剖検所見；暴露期間終了後に剖検を行った。被験物質に関連する肉眼的病変は認められなかった。

雌雄ラットにおける脳重量及び最終体重に対する脳重量の割合に検体投与の影響はなかった。

なお、ChE 活性の測定に用いなかった暴露各群雌雄 6 匹については、脳、脊髄及び末梢神経を採取し保存したが、神経病理学的検査は実施しなかった。

以上の結果から、ラットの脳及び/または赤血球における ChE の生物学的に重要な低下がすべての暴露群において発現したことから、検体の十分な暴露が行われたことが実証された。本試験の無毒性量は、体重、体重増加量及び飼料摂取量に対する影響から、雄ラットでは 100ppm (6.7 mg/kg/日)、雌ラットでは 250ppm (19.3 mg/kg/日) であると考えられた。また、神経毒性に関する無毒性量は、1,000ppm (雄：74.2 mg/kg/日、雌：89.7 mg/kg/日) 以上であり、アセフェートは選択的神経毒性物質ではないと考えられた。

[申請者注]

1-10. 1年間反復経口投与毒性及び発がん性試験

1) イヌを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 C-1)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1991 年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル、開始時 4~4.5 ヶ月齢、1 群雌雄各 5 匹  
開始時体重範囲 雄 5.2~7.4kg、雌 4.9~7.2kg

投与期間 : 1 年間 (1989 年 7 月 28 日~1990 年 8 月 1 日)

投与方法 : 検体を 0 (対照)、10、120 (200ppm で試験を開始したが、投与後 2 週間目に試験委託者の指示により 120ppm に変更) 及び 800ppm の濃度で飼料に混入して、1 年間にわたって自由摂取させた。対照群には基礎飼料のみを与えた。検体を混入した飼料は週 2 回調製した。

観察・検査項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。腫瘍の触診を含む詳細な臨床検査を毎週実施し、検疫期間中と試験 13、26、39 及び 52 週目に身体検査を行った。

120ppm 投与群の雌 1 匹で投与後 49 週目に死亡が確認された。死因は明らかでなかった。その他の投与群では死亡例は認められなかった。

試験期間中、対照群を含む全群で脱毛、流涙、耳介の潰瘍、散発的な嘔吐及び軟便等の症状が認められたが、いずれも用量に関連した発現頻度の増加がみられず、検体投与による影響とは考えられなかった。

体重変化 ; 検疫及び馴致期間中毎週 1 回、投与前日ならびにそれ以降毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。最終体重は各動物の屠殺日に測定した。雌雄とも検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 全生存動物の摂餌量を毎週月曜日、水曜日、金曜日及び日曜日に測定し、週間の摂餌量を算出すると共に、食餌効率も算出した。

雌雄とも試験期間を通じ、検体投与に起因すると思われる摂餌量の変化は認められなかった。また、食餌効率にも検体投与に起因する変化は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を次表に示す。

投 与 量 (ppm)	0	10	120	800
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄			
	雌			

[ ]

血液学的検査；投与開始前、投与後 4、13、26、39 及び 52 週時に、1 夜絶食、絶水させた全生存動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目について検査を実施した。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数、補正白血球数、白血球百分比、血小板数、網赤血球数、絶対網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及び細胞形態  
統計学的に有意差がみられた検査項目は次表の通りであった。

血液学的検査の概要

検査 時期 (週)	性 別	雄			雌		
	投与群 (ppm)	10	120	800	10	120	800
4	赤血球数			87 ↓			
	APTT			134 ↑			
	リンパ球数				187 ↑		
13	赤血球数	85 ↓		74 ↓			80 ↓
	ヘモグロビン濃度	89 ↓		79 ↓			84 ↓
	ヘマトクリット値	89 ↓		79 ↓			85 ↓
	MCV						107 ↑
	APTT			136 ↑			
26	赤血球数	90 ↓	90 ↓	83 ↓			
	ヘモグロビン濃度			86 ↓			
	ヘマトクリット値			87 ↓			
	MCV						106 ↑
	APTT		113 ↑	196 ↑			
39	赤血球数			82 ↓			
	ヘモグロビン濃度			85 ↓			
	ヘマトクリット値			87 ↓			
	MCHC			98 ↓			
	APTT			157 ↑			
	白血球数				149 ↑		
	補正白血球数				149 ↑		
分葉核白血球数				159 ↑			
52	赤血球数		89 ↓	80 ↓			
	ヘモグロビン濃度			82 ↓			
	ヘマトクリット値			84 ↓			
	MCV						107 ↑
	MCH						106 ↑
	APTT			142 ↑			
	白血球数				135 ↑		
	補正白血球数				135 ↑		

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

統計学的方法：分散分析後 Dunnettの検定、 ↓↑：P<0.05

800ppm 投与群雄で、赤血球値（赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値）における減少が認められた。同群雄でAPTT値の増加が認められたが、PT値には影響はみられなかった。その他の検査項目にも変化がみられたが、散発的であり、検査時期及び用量との関連は認められなかったため、検体投与によるものではないと考えられた。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期及び動物を対象として、以下の項目について検査を実施した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALK-P)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、乳酸脱水素酵素、アルブミン、グロブリン、A/G 比、クレアチニン、総蛋白、尿素窒素、尿素窒素/クレアチニン比 (BUN/CRE)、直接ビリルビン、間接ビリルビン、総ビリルビン、総コレステロール、グルコース、トリグリセライド、尿酸、無機リン、カルシウム、塩素、カリウム及びナトリウム

統計学的有意差がみられた検査項目は次表の通りであった。

検査 時期 (週)	性 別 投与群 (ppm)	雄			雌		
		10	120	800	10	120	800
4	グ ル コ ー ス			91 ↓			
	AL K - P				70 ↓		
	総 蛋 白						108 ↑
	グ ロ ブ リ ン						110 ↑
13	総 蛋 白						107 ↑
26	総ビリルビン	200 ↑	200 ↑				
	間接ビリルビン	200 ↑	200 ↑				
39	トリグリセライド				200 ↑		
	GGT			33 ↓			
	BUN-CRE				78 ↓		
52	ALT			74 ↓			
	総 蛋 白						110 ↑
	ア ル ブ ミ ン						114 ↑

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

統計学的方法：分散分析後 Dunnett の検定、 ↓↑：P<0.05

いずれの検査項目にも検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

[申請者注]

コリンエステラーゼ活性の測定；投与開始前3回、投与後4、13、26及び52週時に全生存動物を対象にして赤血球及び血漿のコリンエステラーゼ活性を測定し、試験終了時(53週)に脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。

統計学的有意差がみられた検査項目は下表の通りであった。

検査 時期 (週)	性 別 投与群 (ppm)	雄			雌		
		10	120	800	10	120	800
4	赤血球 ChE		58 ↓	23 ↓		56 ↓	24 ↓
13	赤血球 ChE		48 ↓	15 ↓		45 ↓	13 ↓
26	赤血球 ChE		51 ↓	14 ↓		49 ↓	13 ↓
52	赤血球 ChE		57 ↓	14 ↓		53 ↓	15 ↓
53	脳 ChE	83 ↓	47 ↓	34 ↓		51 ↓	34 ↓

表中の数値は対照群に対する百分率 (%) を示す。

統計学的方法：分散分析後 Dunnett の検定、 ↓↑ :  $P < 0.05$

いずれの投与群でも血漿コリンエステラーゼ活性には影響がみられなかった。120 及び 800ppm 投与群では雌雄とも、各検査時期に赤血球コリンエステラーゼ活性の阻害が認められた。

投与後 53 週時に検査した脳のコリンエステラーゼ活性は 120ppm 以上の投与群の雌雄で明瞭な阻害が認められた。10ppm 投与群雄でも有意な低下がみられたが、その程度は 17% の低下であり、軽度であった。

[申請者注]

尿 検 査；上記の血液学的検査における同一検査時期及び動物を対象として、以下の項目について検査を実施した。

外観、尿量、ビリルビン、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、蛋白、比重、pH、還元物質及び沈渣

雌雄とも、各検査時期の各検査項目で統計学的有意な変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後 25 及び 52 週時に全生存動物を対象として検査した。

投与後 25 及び 52 週時に 10ppm 投与群の雌 1 匹において右眼の後部水晶体被膜に混濁がみられた以外、各検査時期とも何の異常もみられず、検体投与に起因すると思われる変化も認められなかった。

臓器重量；試験終了時の生存動物を対象として、解剖後、以下の臓器について重量を測定した。

副腎、脳（脳幹を含む）、心、腎、肝（胆嚢を含む）、肺（気管支を含む）、卵巣、脳下垂体、脾、精巣及び甲状腺（上皮小体を含む）

また、対体重比及び対脳重量比も算出した。

いずれの臓器にも統計学的有意な変化は認められなかったが、800ppm 投与群では雌雄とも肝重量及びその対体重比と対脳重量比が対照群と比較して若干高かった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として、以下について肉眼的病理検査



を実施した。

外表、カーカス、全ての開口部、頭蓋腔、鼻腔（外表検査）、頸部（付随組織と臓器を含む）、胸腔、腹腔及び骨盤腔（付随組織と臓器を含む）、脳と脊髄の外表及び切断面

いずれの臓器にも検体投与に起因すると思われる肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下について病理標本を作製し、検鏡した。

脳（脳幹を含む）、副腎、大静脈（胸部）、骨（肋骨）、骨髄（肋骨）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、食道、眼（両眼）、胆嚢、心、回腸、空腸、腎（両側）、肝、肺（主気管支を含む）、リンパ節（腸間膜）、乳腺（雌のみ）、卵巣（両側）、睪、脳下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（下顎）、坐骨神経、骨格筋（大腿）、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾、胃、精巣（両側）、胸腺、甲状腺（上皮小体）、気管、膀胱、子宮（頸管、子宮体、子宮角）及びその他の肉眼的病変部（組織腫瘍及びその付随リンパ節）

主な病理組織学的所見を次表に示す。

120ppm 投与群の雄 1 匹及び 800ppm 投与群の雄 5 匹及び雌 3 匹で肝の血管周囲に炎症性細胞浸潤（好中球を主として、一部プラズマ細胞を含む細胞浸潤）が認められ、120ppm 投与群の雄 1 匹及び 800ppm 投与群の雄 4 匹及び雌 2 匹で肝の細網内皮細胞に軽度な色素沈着が認められた以外に検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

[申請者注]

主な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
		0	10	120	800	0	10	120	800
	投与群(ppm)	0	10	120	800	0	10	120	800
臓 器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	4	5
下垂体	小嚢胞	1	1	1	1	1	0	2	1
肺	巣状性肺炎	1	2	0	1	1	1	1	0
	肺胞マクロファージ	4	2	2	3	1	2	0	1
肝	血管周囲の炎症性細胞浸潤	0	0	1	5	0	0	0	3
	色素沈着	0	0	1	4	0	0	0	2
胸 腺	小嚢胞	1	2	2	2	1	0	3	1
	リンパ球枯渇	0	1	1	0	1	0	1	0
皮 膚	非化膿性炎	1	1	0	0	0	1	1	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 1 年間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、10ppm 投与群の雄において脳の ChE 活性の軽度な阻害、120ppm 以上の投与群の雌雄において赤血球及び脳の ChE 活性阻害及び肝の病理組織学的変化、800ppm 投与群雄における赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下及び APTT の増加、また 800ppm 投与群雌雄における軽度な肝重量の増加がみられたので、雄に対する無毒性量は求められなかった。雌に対する無毒性量は 10ppm ( ) であると判断された。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 C-2)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体純度： %

供試動物：Sprague Dawley系CDラット、1群雌雄各75匹、開始時7週齢、

投与期間：28ヶ月間(1978年～1980年)

投与方法：検体を蒸留水に溶解して、0、5、50、700ppmの濃度で飼料に混入し、28ヶ月にわたって摂取させた。検体を混入した飼料は投与38週まで週2回、以降週1回調製した。

[申請者注]

観察・検査項目及び試験結果：

一般症状；一般状態及び生死を1日2回観察した。試験期間を通じて、対照群を含む全群のラットに赤色あるいは粘液性鼻汁、赤色眼分泌物、流涙過多、軟便、腸内寄生虫感染、肛門・生殖器部の黄染、耳介あるいは趾の発赤及び肥厚、眼周囲、腹部、前肢の限局性の脱毛が認められたが、アセフェート投与に関連した異常所見は認められなかった。中間屠殺を除く自然死のみの死亡率は0、5、50、700ppm群の雄では各々53.3、34.7、53.3、46.7%、及び雌では各々49.3、56.0、54.7、46.7%であった。

体重変化；投与開始前に2回、投与8週までは毎週、投与12週より56週までは4ないし5週毎に、以後投与58週より118週までは2週に1回、さらに投与終了時(絶食後)に、全ての生存動物の体重を測定した。

700ppm投与群雄の体重は本試験を通じて対照群の雄より4～18%低かった。この差は概して統計的に有意であった。5及び50ppm投与群の体重は対照群とほぼ同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

全投与群の雌の体重は、本試験の最初の 2 年間を通じて、対照群と同等であり、その後わずかに低下したが、統計学的には有意差がなく、この低下は加齢による影響と考えられた。

摂餌量；投与開始前に 2 回、投与 8 週までは毎週、投与 12 より 56 週までは 4 ないし 5 週毎に、以後投与 58 週より 118 週までは 2 週に 1 回秤量した。

全投与群における摂餌量が最初の数週間対照群より有意に高い値を示した。最小用量群における差は概して少なく、5 週までにのみみられた。中用量群では 17 週まで差があった。700ppm 群雄では対照群の雄より約 4~18% 高く、また雌では 4~24% 高い値を示した。この差は本試験の全期間で認められた。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を次表に示す。

投与量 (ppm)		5	50	700
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.2~0.6 (平均 0.24)	1.8~5.9 (平均 2.4)	28.1~84.5 (平均 38.2)
	雌	0.2~0.6 (平均 0.31)	2.1~6.3 (平均 3.1)	35.1~93.5 (平均 47.2)

血液学的検査；投与 4、6、12、18 及び 24 ヶ月時に各群雌雄各 10 匹、投与 22 ヶ月時に各群雌雄各 4~5 匹、投与 28 ヶ月時に生存動物が 10 匹未満の群を除き各群雌雄各 10 匹を対象にして、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、網赤血球数、血液凝固時間、血小板数、総白血球数、白血球分画及び赤血球像について検査した。採血は一夜絶食後、エーテル麻酔下で眼窩洞より静脈穿刺により行った。

表 1 に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示した。

表 1. 血液学的検査

検査時期(月)	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	5	50	700	5	50
4	ヘモグロビン濃度	↑105					
6	赤血球数					↓92.5	↓91.3
	網赤血球数			↑155			
	ヘモグロビン濃度						↓94.2
	白血球数					↓83.5	
12	赤血球数						↓94.0
	網赤血球数					↑170	
	ヘマトクリット値						↓95.7
18	赤血球数						↓89.0
	網赤血球数			↑256		↑185	
	ヘモグロビン濃度						↓91.3
22	赤血球数					↓82.5	
	網赤血球数		↑210				↑320
	血液凝固時間			↑176			
24	白血球数					↑139	↑140
	血小板数			↑143			
28	白血球数					↑143	

↓ ↑ : P<0.05      ↓ ↑ : p<0.01 (Dunnett 多重比較)

表中の数値は対照群に対する百分率 (%) を表す。

6、18ヶ月時の700ppm投与群雄及び22ヶ月時の700ppm群雌における網赤血球数の上昇、6ヶ月時の700ppm投与群雌におけるヘモグロビン濃度のわずかな低下及び同群雌における赤血球数の減少などが散見されたが、変動が小さく正常動物の生理的変動の範囲内にあったこと、または、一過性であり用量相関性が認められなかったことから、検体投与に起因するとは考えられなかった。血小板、凝固時間、白血球分画、及び赤血球の形態には投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与4、6、12、18、24及び28ヶ月時に各群雌雄各4～10匹を対象にしてSGOT、SGPT、ALP、LDH、BUN、グルコース、コレステロール、総蛋白質量、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、直接ビリルビン、K、Ca、Pを検査した。

表2に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示した。

表 2. 血液生化学的検査

検査時期(月)	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	5	50	700	5	50
4	コレステロール			↓75.6			
	K						↓92.2
	Ca				↑107	↑108	
	P		↑116	↑116			
	LDH						↓70.8
	直接ビリルビン				↑200		
6	アルブミン						↑122*
	グロブリン						↓61.5*
	A/G 比						↑560*
	コレステロール						↑131
	K			↓87.7			
12	ALP						↑144
	総蛋白質量						↓94.0
	アルブミン						↓88.0
	総ビリルビン		↓50.0	↓55.6		↓66.7	↓70.8
18	K			↓89.6			
	P				↑116		
24	ALP					↑155	↑158
	総蛋白質量	↑111		↑109			
	アルブミン	↑115					
	Ca	↑111					
	直接ビリルビン			↓58.8			
28	A/G 比					↓75.0	↓83.3
	直接ビリルビン					↓50.0	

↓↑: P<0.05 ↓↑: p<0.01 (Dunnett 多重比較)

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を表す。

\*: 700ppm 投与群の雌の6ヶ月時におけるアルブミン、グロブリン及びA/G比の有意差は4動物の異常値による。その8週後におけるこれらの動物の値は対照群と同等であった。

24ヶ月時の700ppm投与群雌におけるALPの上昇、12ヶ月時の700ppm投与群雌におけるアルブミン値の低下、4ヶ月時の5、50ppm投与群雄におけるCaの上昇、4ヶ月時の50、700ppm投与群雄におけるPの上昇及び12ヶ月時の50、700ppm投与群雌雄の総ビリルビンの低下などが散見されたが、検体投与に関連した影響と考えられる一貫した変化は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性(ChE活性); 投与6、7、19、28週時及び12、18、22、24及び28ヶ月時に各群雌雄各4~11匹を対象にして、赤血球及び血漿のChE活性を検査し、投与7、19週時及び12、22、28ヶ月時に脳ChE活性を検査した。

表 3 に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示した。

表 3. コリンエステラーゼ活性

検査 時期	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	5	50	700	5	50
6 週	血漿					↓62.5	↓28.1
	赤血球			↓59.4		↓75.0	↓56.2
7 週	血漿					↓64.5	↓32.3
	赤血球						↓42.1
	脳	↓91.0	↓65.4	↓23.1		↓55.0	↓17.1
19 週	血漿			↓71.4			↓43.3
	赤血球		↓86.7	↓53.3			↓55.6
	脳		↓66.1	↓31.4	↓89.3	↓62.6	↓26.7
28 週	血漿			↓72.7			↓41.9
	赤血球		↓87.5	↓33.3			↓39.1
12 ヶ月	血漿						↓41.9
	赤血球			↓50.0			↓62.1
	脳	↓86.8	↓58.7	↓29.8		↓67.2	↓29.4
18 ヶ月	血漿						↓44.0
	赤血球			↓61.5			
22 ヶ月	血漿						↓48.1
	赤血球						↓63.0
	脳		↓57.4	↓31.5		↓60.2	↓34.3
24 ヶ月	血漿						↓50.0
	赤血球						↓66.7
28 ヶ月	血漿	↑133		↓50.0		↓71.4	↓42.9
	赤血球		↓73.9	↓43.5		↓79.2	↓54.2
	脳	↓88.9	↓60.2	↓28.7	↓90.7	↓63.0	↓30.6

↓ ↑ : P<0.05    ↓↑ : p<0.01 (Dunnett 多重比較)  
 表中の数値は対照群に対する百分率 (%) を表す。

5ppm 投与群の血漿及び赤血球 ChE 活性の低下は認められなかったが、脳 ChE 活性は雄で 7 週時、12 及び 28 ヶ月時に、また雌では 19 週時及び 28 ヶ月時に僅かではあるが統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ対照群比で雄 91%、87%、89%、雌 89%、91%）。50ppm 投与群では、ほとんど全ての測定時に脳 ChE 活性の低下が認められ、いくつかの測定時に血漿あるいは赤血球 ChE 活性の低下が認められた。また、700ppm 投与群では、いずれの測定時においても血漿、赤血球及び脳 ChE 活性の阻害が認められた。

[申請者注]

尿検査；投与4、6、12、18、22、24及び28ヶ月時に各群雌雄各4～10匹を対象にして外観、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血及び沈渣を検査した。

試験期間を通じて全群に尿中蛋白、血尿、グルコース、ビリルビン、ケトン体に有意差が散見されたがアセフェート投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与3、12、18、24及び28ヶ月後に全生存動物を対象にして眼科学的検査を行った。網膜病変、白内障、結膜炎、血涙症などが700ppm投与群にやや多い傾向を示したが、感染症に伴う二次病変か、あるいは加齢によるものであってアセフェート投与に関連するとは考えられなかった。

臓器重量；投与4、12、22ヶ月時の計画屠殺動物と28ヶ月時の全生存動物を対象にして剖検後、脳、副腎、精巣または卵巣、心、甲状腺、脾、腎、肺及び肝の重量を測定した。

表4に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示した。



表 4. 臓器重量

検査 時期	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	5	50	700	5	50
4 ヶ月	体重			↓86.1			
	脳 (対体重比)			↑116			
	心 (絶対重量)			↓90.2			
	甲状腺 (絶対重量)		↑124				
	甲状腺 (対体重比)		↑126	↑122			
	肺 (対体重比)			↑114			
	肝 (絶対重量)	↓83.9					
12 ヶ月	体重			↓84.7			
	脳 (対体重比)			↑118			
	精巣/卵巣 (対体重比)			↑115			
	心 (絶対重量)		↓88.6	↓83.8			
	甲状腺 (絶対重量)				↑132		
	腎 (対体重比)			↑108			
	肺 (対体重比)			↑113			
肝 (対体重比)			↑115				
22 ヶ月	脳 (絶対重量)				↓94.0		
28 ヶ月	体重			↓83.5		↓80.0	
	脳 (対体重比)			↑118		↑122	
	甲状腺 (絶対重量)						↓78.0
	甲状腺 (対体重比)					↑155	
	腎 (対体重比)					↑135	
	肺 (対体重比)					↑127	
肝 (対体重比)						↑118	

↓ ↑ : P<0.05    ↓↑ : p<0.01 (Dunnett 多重比較)

表中の数値は対照群に対する百分率 (%) を表す。

700ppm 投与群雄で 4、12 ヶ月時の心重量の低下がみられ、また 4、12、28 ヶ月時の脳、4、12 ヶ月時の肺、4 ヶ月時の甲状腺、12 ヶ月時の肝、腎、精巣重量の対体重比の増加がみられた。これらの対体重比の増加はこれらの群における体重の低下を反映しているものと考えられた。同様な体重の低下に伴う対体重比の増加が 50ppm 投与群雌の 28 ヶ月時の脳、肺、甲状腺及び腎にみられた。28 ヶ月時の 700ppm 投与群雌で肝重量の対体重比が増加した。他の臓器重量に有意差が散見されたが、用量相関性が認められなかったため、アセフェート投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与 4、12 及び 22 ヶ月時の計画屠殺動物、投与終了 28 ヶ月時の全生存動物及び途中死亡ならびに切迫屠殺動物を対象にして剖検し、肉眼的病理

検査を実施した。

肺の変色、嚢胞、結節、腫瘤、腫瘍、泡状含有物、充血、胸膜癒着及び硬化；腎の変色、表面の凹凸、被膜の癒着、腎盂拡張、腎結石及び結節；肝の変色、結節、嚢胞、腫瘤、小葉明瞭化、変形及び硬化；下垂体の腫大、腫瘤、結節あるいは出血性嚢胞；皮下組織の腫瘤などが認められたが各群間には差がなく、アセフェート投与に関連するとは考えられなかった。

病理組織学的検査；投与4、12及び22ヶ月時の計画屠殺動物、投与終了28ヶ月時の全生存動物及び途中死亡ならびに切迫屠殺動物を対象にして、腹大動脈、副腎、血液塗抹、骨及び骨髓（大腿部）、脳、耳（中耳）、食道、眼（視神経を含む）、生殖腺（卵巣、精巣）、ハーダー腺、心、腸（盲腸、結腸、十二指腸、空腸）、腎、肝、肺及び気管支、リンパ節（縦隔洞及び腸間膜）、乳腺（右側鼠径部）、唾液腺、鼻介骨、坐骨神経、膝、下垂体、前立腺、骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚（右側鼠径部）、脊髄（頸髄、腰髄）、脾、胃、胸腺、甲状腺／上皮小体、気管、膀胱、子宮（体及び頸部）、肉眼的病変部、腫瘤または腫瘍と疑わしき組織及び近傍のリンパ節について病理組織学的検査を実施した。

非腫瘍性の病変は精巣萎縮と眼のレンズ被膜下線維の軽度の膨潤で数匹にみられたが、これらの所見は対照群及び各投与群にみられた加齢によるものと考えられた。

700ppm群の甲状腺腺腫の発生率は雌雄で各々7.0、7.1%を示し、対照群雌雄各々2.9、1.4%に比して僅かに多かったが、バックグラウンドデータが雌雄各々8.5、13.4%であり正常動物にみられる発生率の範囲内であった。

副腎髓質の腫瘍発生率が対照群雄の2.7%に対して5、50、700ppm群雄で各9.7、15.5、12.2%を示し、増加の傾向がみられ、これらのうち悪性腫瘍である副腎髓質癌が50及び700ppm群の各1匹に認められたが、老齢ラットに顕著にみられるという文献上の報告（1.1～20.3%）に一致し、またバックグラウンドデータにみられる自然発生率（0.9～15%）の変動範囲内であった。

他の組織学的病変にはアセフェート投与に起因すると考えられるものは認められなかった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は表5の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 5. 腫瘍数、腫瘍動物数、腫瘍総数

性 別		雄				雌			
		対照	5	50	700	対照	5	50	700
投与群 (ppm)		対照	5	50	700	対照	5	50	700
検査動物数		75	75	75	75	76	75	75	75
腫瘍数	良 性	53	59	59	53	84	80	76	106
	悪 性	16	14	22	16	19	19	15	26
腫瘍総数		69	73	81	69	103	99	91	132
腫瘍動物数		42	46	43	44	54	51	48	57

[申請者注]

腫瘍性病変発生分布表 [動物：ラット、性別：雄、0-52週]

良性・ 悪性	臓器	0 (ppm)				5 (ppm)				50 (ppm)				700 (ppm)							
		0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)				
		10	12	20	33	10	10	21	34	10	12	24	29	10	14	21	30				
良性	腫瘍性病変	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	肝	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	胃	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	0	0	1	7	0	0	0	7	0	0	1	4	0	0	0	3	0	0	0	5
	副腎	0	0	2	6	0	0	3	9	0	1	1	11	0	0	0	2	0	0	0	6
	副腎皮質腫瘍	0	0	0	2	0	0	0	7	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	6
	髄様腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	色素嫌性腺腫	0	0	6	11	0	0	6	16	0	0	8	9	0	0	0	3	0	0	0	9
	髄様腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	2
	小島細胞腺腫	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結合組織	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性	結合組織	0	0	1	3	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0	1
	造血組織系	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	細網細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結合組織	0	0	2	1	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
趾関節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
検査動物数	10	12	20	33	10	10	21	34	10	12	24	29	10	14	21	30					

[申請者注]

腫瘍性病変発生分布表 [動物：ラット、性別：雌、0-52週]

良・悪性	臓器	腫瘍性病変	0 (ppm)				5 (ppm)				50 (ppm)				700 (ppm)				
			0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	
良性	肝	腫瘍性結節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	子宮	間質性ポリープ	0	0	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		副腎皮質腫瘍	0	0	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	髓様腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		色素様性腺腫	0	0	16	21	0	1	12	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	髓様腺腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	小島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚	線維腺腫	0	0	5	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結合組織	線維腫	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
造血組織系	線維性組織球腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	細網細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝	肝細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	病	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	癌	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚	腺癌	0	0	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	乳頭状癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
結合組織	線維肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	検査動物数	11	12	25	28	11	12	26	27	10	13	25	27	10	10	25	27	30	

[申請者注]

非腫瘍性病変発生分布表 [動物：ラット、性別：雄、0-52週]

臓器	0 (ppm)				5 (ppm)				50 (ppm)				700 (ppm)			
	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)
非腫瘍性病変																
肺	0	1	5	32	0	0	6	22	0	0	9	14	0	0	6	15
肝	0	1	0	3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	2	2
	多小葉性嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0	1	0	0	0	6
腎	0	0	9	33	0	0	8	20	0	0	8	19	0	0	12	29
	慢性腎症	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0
副腎	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
	皮質空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
脾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚/腫瘍	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0	2	0	0	0	5
鼻腔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	7
	急性限局性炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	0	0	3	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	1
	前胃：潰瘍性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	3
	形質細胞過形成	0	0	1	4	0	0	1	0	0	0	1	0	0	3	2
前立腺	0	0	1	4	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	3	2
	急性炎症	0	0	3	14	0	0	0	2	0	0	6	0	0	6	12
精巣/精巣上体	0	0	2	7	0	0	0	0	2	0	0	0	8	0	0	0
	乏精子	0	0	0	7	0	0	1	13	0	1	12	0	0	1	12
眼	0	0	1	7	0	0	1	13	0	0	0	12	0	0	0	14
	水晶体： 被膜下線維腫脹	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数	10	12	20	33	10	10	21	34	10	12	24	29	10	14	21	30

[申請者注]

非腫瘍性病変発生分布表 [動物：ラット、性別：雌、0-52週]

臓器	非腫瘍性病変	0 (ppm)				5 (ppm)				50 (ppm)				700 (ppm)			
		0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)	0-18 (週)	19-52 (週)	53-97 (週)	98-120 (週)
肺	慢性間質性炎	1	0	8	6	1	1	3	5	0	1	6	5	0	0	11	5
肝	びまん性肝細胞空胞化	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
	多発性凝固壊死	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0	5
心	限局性慢性心筋炎	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
腎	慢性腎症	0	0	13	23	0	0	3	11	0	0	2	13	0	0	12	20
	腎盂：石灰沈着	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4	5
副腎	血嚢胞	0	0	9	9	0	0	5	13	0	1	5	9	0	0	9	11
	皮質空胞化	0	0	0	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0
胃	前胃：潰瘍性胃炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	前胃：扁平上皮過形成	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
乳腺	乳嚢胞	0	0	5	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	9	3
	水晶体： 被膜下線維腫脹	0	0	0	9	0	0	0	3	0	0	0	6	0	0	0	7
眼	被膜下線維腫脹	0	0	0	6	0	0	0	3	0	0	0	6	0	0	0	9
	検査動物数	11	12	25	28	11	12	26	27	10	13	25	27	10	10	25	30

[申請者注]

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 C-3)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

検体純度 : %

供試動物 : CD-1 系マウス、1 群雌雄各 75 匹、開始時 5 週齢、投与 52 週時に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間 : 104 週間 (1978 年 7 月 7 日～1980 年 7 月 9 日)

投与方法 : 検体を 0 (対照)、50、250 及び 1,000ppm 含有した飼料を 104 週間摂食させた。なお、検体は蒸留水に溶解して、設定濃度になるように基礎飼料に加え良く混合した。対照飼料は蒸留水の同量を基礎飼料に加えて調製した。試験飼料は毎週 1 回調製した。

[申請者注]

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な一般状態の観察は毎週 1 回行った。

マウスの外観及び行動に検体投与に関連した変化は認められなかった。対照群及び投与群にみられた偶発的な所見としては、限局性の脱毛、痂皮形成あるいは擦過傷、角膜混濁、眼瞼の紅潮あるいは腫脹、流涙過多、腹部腫大、腫脹あるいは硬結、皮毛の汚染、腫瘤及び死亡動物の瀕死時の症状であった。しかし、これらの発生率には検体投与による影響は認められなかった。試験終了時の死亡率は対照群、50、250 及び 1,000ppm 投与群雄で各々、47.7、43.1、27.7、27.7%、雌で各々 49.2、61.5、58.5、44.6%であった。死亡率には検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から 8 週間は週 1 回、その後は月 1 回すべての生存動物の体重を測



定した。

各群の下記試験期間における平均体重を次表に示す。

単位：g

性別	投与週	対照群	50ppm 投与群	250ppm 投与群	1000ppm 投与群
雄	第 13 週	34	34	34	29**
	第 26 週	36	35	34**	29**
	第 39 週	37	37	36**	30**
	第 52 週	40	38	37**	30**
	第 65 週	40	39	36**	29**
	第 78 週	40	37**	36**	28**
	第 91 週	39	37	35**	29**
	第 104 週	38	37	34**	29**
雌	第 13 週	28	29	29	24**
	第 26 週	30	31	30	24**
	第 39 週	32	32	31	26**
	第 52 週	33	34	31*	25**
	第 65 週	33	33	31**	25**
	第 78 週	33	33	30**	25**
	第 91 週	34	32	30**	25**
	第 104 週	35	33	30**	25**

t検定：\*p<0.05 \*\*p<0.01

対照群と 50ppm 投与群の雌雄の体重は、ほとんどの試験期間で同等であった。一方、250ppm 投与群の雄では、13 週まで対照群と同等であったが、その他の全ての試験期間で有意に低い値を示し、同群の雌では、39 週まで同等であったが、その他の全ての試験期間で有意に低い値を示した。104 週の体重は、250ppm 投与群の雄で、対照群と比較して、10.5%減少し、同群の雌で、14.3%減少した。1,000ppm 投与群の雄では23.7%減少し、雌では28.6%減少した。従って、1,000ppm 投与群の雌雄は、明らかに最大耐量を超えていた。また、250ppm 投与群の雌雄のいずれも、13 週までは対照群と同等であったことから、最大耐量とは言い切れないが、その後の体重は、雌雄とも減少が認められ、104 週時では、対照群と比較して10%以上の減少が認められるので、250ppm は、最大耐量のボーダーラインと考えられた。

摂餌量；試験開始時から8週間は週1回、その後は月1回測定した。

試験期間を通じ 1,000ppm 投与群雌雄で摂餌量の減少が認められた。  
250ppm 投与群雌では投与 95~104 週時に減少した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		50	250	1,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7	36	146
	雌	8	42	167

血液学的検査；試験終了時に 1 群雌雄各 10 匹を対象に眼窩洞静脈の穿刺により採血し、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数、白血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、網赤血球数及び白血球分画を検査した。

投与群の雄において赤血球数、網赤血球数、MCH 及び MCHC に増減が散見されたが、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象に、肝、腎、心、精巣、卵巣及び脳の重量を測定し、各々の対体重比を算出した。

1,000ppm 投与群雌での肝重量対体重比の増加は検体投与による影響と考えられ、肝に認められた過形成及び腫瘍性病変に関連した。1,000ppm 投与群雌での卵巣重量の減少は卵巣嚢胞の低い発生頻度に関連した。250 及び 1,000ppm 投与群雌雄における腎重量の減少、及び 1,000ppm 投与群における脳重量の低下及びその対体重比の増加の全ては体重の減少を反映していた。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
検査時期 (週)		104			104		
投与量(ppm)		50	250	1,000	50	250	1,000
肝	重 量 (g)			↓ (74)			
	対 体 重 比						↑ (153)
腎	重 量 (g)		↓ (90)	↓ (80)		↓ (82)	↓ (74)
	対 体 重 比			↑ (143)			
卵 巣	重 量 (g)						↓ (24)
	対 体 重 比						↓ (32)
脳	重 量 (g)						↓ (92)
	対 体 重 比			↑ (130)			↑ (125)

t 検定    ↑ ↓ : p<0.05、    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は、対照群に対する百分率 (%) を表す

肉眼的病理検査；途中死亡動物、投与 52 週時の計画屠殺動物 1 群雌雄各 10 匹及び試験終了時の全生存動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連した変化としては、250 及び 1,000ppm 投与群雌雄での肺病巣及び 1,000ppm 投与群雌での肝の腫瘍及び結節がみられた。

病理組織学的検査；途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物を対象として、動脈、膝、副腎、下垂体、胸骨、前立腺、子宮、脳、唾液腺、耳、精囊、食道、骨格筋、眼球、ハーダー腺、皮膚、胆嚢、脊髄、精巣及び精巣上体、卵巣、脾、胃、心、胸腺、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、気管、甲状腺、腎、膀胱、肝、肺、リンパ節、乳腺、鼻腔、坐骨神経及び肉眼的病変部について病理組織学的検査を実施した。

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を p 225~226 に示す。

検体投与に関連すると考えられる肝病変の内、肝細胞肥大及び／又は過形成、肝細胞核内封入体及び肝細胞巨大核が 250 及び 1,000ppm 投与群の雌雄において有意に増加した。また、肝の黄褐色色素沈着及び肝細胞細胞質空胞化が、1,000ppm 投与群の雄で有意に増加し、1,000ppm 投与群の雌では肝細胞空胞化、肝細胞細胞質空胞化及び過形成結節が有意に増加した。

一方、肝の単核細胞浸潤巣が 50ppm 以上の全投与群の雄で有意に増加したが、50ppm 投与群の雄では、その程度が全例とも軽度であること(対照群雄：9 例中 8 例が軽度、1 例が中等度、50ppm 投与群雄：22 例中 22 例が軽度、250ppm 投与群雄：21 例中 20 例が軽度、1 例が中等度、1,000ppm 投与群 60 例中 51 例が軽度、8 例が中等度、1 例が顕著)から、検体投与に関連する影響ではないと考えられた。また、雌の単核細胞浸潤巣では 1,000ppm 投与群でのみ有意に増加した。

検体投与に関連すると考えられる肺病変は、暗色素（ヘモジデリン）含有肺胞マクロファージで、全ての投与群の雌雄において有意に増加し、縦隔リンパ節には、肺病変に由来する暗色素沈着が存在した。

また、肺の肺胞ヒアリノーシス、すなわち、近接肺胞群内の無定形同一構造を持つ好酸性硝子体の存在も 250 及び 1,000ppm 投与群の雄で有意に増加したが、雌では 250ppm 投与群のみで有意に増加し、1,000ppm 投与群は有意ではなかった。

投与に関連して肺胞マクロファージ集簇及び好酸性異物が、1,000ppm 投与群の雌雄で有意に増加した。

しかしながら、肺病変については線維症あるいは慢性損傷がないことから可

逆的であると考えられた。

鼻腔においては、250 及び 1,000ppm 投与群の雌雄で投与に関連すると考えられる急性鼻炎が有意に増加した。

腎においては、1,000ppm 投与群の雄のみに腎皮質に限局性鉍物質沈着が有意に増加した。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を p 227~228 に示す。

検体投与に起因する増殖性病理所見としては、1,000ppm 投与群の雌に、対照群と比較して、肝の過形成結節（参考：非腫瘍性病変）、肝細胞癌、及び肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計が有意に増加し、試験実施機関の背景データ<sup>注)</sup>の発生頻度（過形成結節（参考：非腫瘍性病変）：0~1.7%、肝細胞腺腫：0~6.0%、肝細胞癌：0~4.0%）も超えていた。しかしながら、50 及び 250ppm 投与群雌並びに全投与群雄には用量依存的あるいは検体依存的増加はみられなかったことから増殖性病変の無作用量は、雌では 250ppm（42mg/kg/日）で、雄では 1,000ppm（146mg/kg/日）以上であると判断された。

注) 背景データ：Charles River 社より供給を受けた同系統のマウスを用いて同じ試験実施機関で 1979 年 3 月~1984 年 9 月に実施した 9 試験結果。

また、各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、腫瘍動物発生率及び悪性腫瘍動物発生率を次表に示す。

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	50	250	1,000	0	50	250	1,000
検 査 動 物 数		75	75	75	75	75	75	75	76
腫 瘍 動 物 数		30	27	27	21	36	31	17	32
腫 瘍 動 物 分 布 (%)		40.0	36.0	36.0	28.0	48.0	41.3	25.3	42.1
悪性腫瘍動物分布 (%)		17.3	14.6	14.6	13.3	25.3	24.0	14.6	26.3
腫 瘍 総 数		36	35	34	28	49	33	19	37

検査動物数に対する腫瘍の認められた動物数の割合及び悪性腫瘍の認められた動物数の割合に、いずれも用量相関性は認められなかった。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

非腫瘍性病変発生分布表 (雄)

臓器	非腫瘍性病変	0 ppm		50 ppm		250 ppm		1,000 ppm	
		中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群
腎	限局性鉍物質沈着	0	3	0	1	0	0	9	20
		3		1		0		29**	
肝	肝細胞壊死	5	2	6	3	2	2	9	0
		7		9		4		9	
	黄褐色色素沈着	0	0	0	0	0	0	9	0
		0		0		0		9**	
	肝細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		0		0		1		0	
	肝細胞肥大/肝細胞過形成	0	0	0	0	0	0	10	0
		0		0		0		10**	
	肝細胞肥大	0	0	0	0	1	9	10	44
		0		0		10**		55**	
	肝細胞細胞質空胞化	0	0	0	0	0	0	11	0
		0		0		0		11**	
	肝細胞核内封入体	0	0	0	0	2	11	13	44
0		0		13**		57**			
単核細胞浸潤巣	1	8	6	16	5	16	11	31	
	9		22**		21*		42**		
肝細胞巨大核	0	0	4	0	3	14	6	37	
	0		4		17**		43**		
過形成結節	4	8	2	6	1	3	3	10	
	12		8		4		13		
肺	肺泡マクロファージ集簇	1	0	0	0	0	0	8	0
		1		0		0		8*	
	肺泡ヒアリノーシス	0	0	1	2	2	3	0	11
		0		3		5*		11**	
	暗色素含有 肺泡マロファージ	3	3	10	8	14	42	14	46
6		18**		56**		60**			
好酸性異物	0	3	0	3	1	5	2	13	
	3		3		6		15**		
縦隔リンパ節	暗色素沈着	1	0	2	3	0	4	1	15
		1		5		4		16**	
鼻腔	急性鼻炎	3	0	2	1	3	11	6	14
		3		3		14**		20**	
検査動物数		42	33	38	37	28	47	29	46

[申請者注]

非腫瘍性病変発生分布表 (雌)

臓器	非腫瘍性病変	0 ppm		50 ppm		250 ppm		1,000 ppm	
		中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群
肝	肝細胞壊死	10	1	5	3	2	1	3	2
		11		8		3		5	
	黄褐色色素沈着	4	0	0	0	0	0	9	0
		4		0		0		9	
	肝細胞肥大/肝細胞過形成	0	0	0	0	0	0	10	0
		0		0		0		10	
	肝細胞肥大	0	0	0	0	2	10	25	30
		0		0		12		45	
	肝細胞細胞質空胞化	0	0	0	0	0	0	17	0
		0		0		0		17	
肝細胞核内封入体	0	0	0	0	2	4	12	19	
	0		0		6		31		
単核細胞浸潤巣	2	17	10	19	6	17	20	28	
	19		29		23		48		
肝細胞巨大核	0	0	0	0	2	10	14	24	
	0		0		12		38		
過形成結節	1	1	0	1	0	0	4	13	
	2		1		0		17		
肺	肺泡マクロファージ集簇	2	0	0	0	0	0	7	0
		2		0		0		7	
	肺泡ヒアリノーシス	1	1	5	2	5	3	0	6
		2		7		8		6	
	暗色素含有 肺泡マクロファージ	0	8	18	17	38	25	24	34
8		35		63		58			
好酸性異物	0	3	1	3	2	3	4	11	
	3		4		5		15		
縦隔リンパ節	暗色素沈着	0	0	4	0	7	5	2	21
		0		4		12		23	
鼻腔	急性鼻炎	3	0	6	2	4	6	8	11
		3		8		10		19	
検査動物数		44	31	50	25	48	26	42	34

[申請者注]

腫瘍性病変発生分布表 (雄)

臓器	腫瘍性病変	良性・ 悪性	0 ppm		50 ppm		250 ppm		1000 ppm	
			中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群
脳	星状膠細胞腫	良性	0	0	0	0	0	0	1	0
胆嚢	乳頭腫	良性	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーパー腺	腺腫	良性	3	7	1	7	3	5	0	2
	腺癌	悪性	10		8		8		2	
リンパ組織系	悪性リンパ腫	悪性	2	1	2	0	2	0	2	0
	細網肉腫	悪性	3	0	1	1	0	0	0	0
腎	管状腺腫	良性	0	0	0	2	0	0	0	0
肝	肝細胞腺腫	良性	0	0	1	0	1	0	1	0
	肝細胞癌	悪性	2	2	0	2	0	3	0	3
	肝細胞腺腫・ 肝細胞癌合計	良性・ 悪性	2	2	1	2	1	3	1	3
	血管肉腫	悪性	0	0	0	2	0	0	0	1
肺	腺腫	良性	2	9	2	8	5	8	2	9
	腺癌	悪性	2	0	1	1	1	1	1	0
	癌	悪性	0	0	0	0	0	1	0	0
脾	血管腫	良性	0	1	1	0	0	0	1	2
	血管肉腫	悪性	0	0	0	0	0	1	0	2
縦隔リンパ節	線維肉腫	悪性	0	0	1	0	0	0	0	0
凝固腺	腺癌	悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
尾	線維腫	良性	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫	悪性	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数			42	33	38	37	28	47	29	46

[申請者注]



腫瘍性病変発生分布表 (雌)

臓器	腫瘍性病変	良性・ 悪性	0 ppm		50 ppm		250 ppm		1000 ppm	
			中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群	中間 屠殺群	最終 屠殺群
脳	上衣腫	良性	0	0	0	0	0	0	1	0
ハタゲ腺	腺腫	良性	1	4	1	0	0	0	0	1
			5		1		0		1	
リンパ 組織系	悪性リンパ腫	悪性	7	0	8	0	3	0	3	0
			7		8		3		3	
	リンパ肉腫	悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
肝	細網肉腫	悪性	4	0	5	0	5	1	0	0
	肝細胞腺腫	良性	0	0	1	1	0	0	2	1
	肝細胞癌	悪性	0	1	0	1	0	0	0	12
			1		1		0		12	
	肝細胞腺腫・ 肝細胞癌合計	良性・ 悪性	0	1	1	2	0	0	2	13
			1		3		0		15	
肺	血管腫	良性	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫	悪性	0	1	0	1	0	0	1	0
脾	腺腫	良性	3	6	4	1	2	1	2	3
	腺癌	悪性	0	1	2	0	0	0	0	1
乳腺	血管腫	良性	0	0	0	0	0	0	1	1
	血管肉腫	悪性	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜 リンパ節	腺癌	悪性	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻腔	血管腫	良性	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫	悪性	0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣	骨腫	良性	2	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	悪性	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳頭状嚢胞腺腫	良性	0	2	0	0	0	0	1	2
子宮	乳頭状腺腫	良性	0	0	0	0	0	0	1	0
	顆粒膜細胞腫	良性	1	0	0	0	0	0	0	0
	ポリープ	良性	3	2	2	0	0	1	0	0
		5		2		1		0		
下垂体	平滑筋腫	良性	1	1	1	1	2	1	0	0
	腺癌	悪性	0	1	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫	悪性	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	縦隔脂肪腫	良性	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	線維肉腫	悪性	0	0	1	0	0	0	0	0
小腸	腺癌	悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
検査動物数			44	31	50	25	48	26	42	34

[申請者注]

1-11. 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 R-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度 : %

供試動物 : Cr1 : COBS CD (SD) BR ラット、1 群雌雄各 30 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間 : P 世代雄 : 投与開始～第 2 回交配期終了後の屠殺時までの 29～31 週間

P 世代雌 : 投与開始～第 2 回哺育期 (F<sub>1b</sub>) 終了後の屠殺時までの 30～32 週間

F<sub>1b</sub> 世代雄 : 離乳時～第 2 回交配期終了後の屠殺時までの 27～28 週間

F<sub>1b</sub> 世代雌 : 離乳時～第 2 回哺育期 (F<sub>2b</sub>) 終了後の屠殺時までの 25～28 週間

F<sub>2b</sub> 世代雄 : 離乳時～交配期終了後の屠殺時までの 18 週間

F<sub>2b</sub> 世代雌 : 離乳時～哺育期 (F<sub>3a</sub>) 終了後の屠殺時までの 19 週間

(1985 年 6 月 27 日～1986 年 12 月 15 日)

投与方法 : 検体を 0、25、50 及び 500ppm の濃度で飼料に混合し、その飼料を自由に摂取させた。

[申請者注]

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌雄 1 対 1 で同居させ、交配期間中毎朝膣栓または膣内の精子の有無により交尾を確認した。交尾の確認された日を妊娠 0 日とした。

妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び授乳期の観察に基づき次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾の証拠が確認された動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数(雌)}}{\text{交尾の証拠が確認された動物数(雌)}} \times 100$$

$$\text{生児産指数 (\%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{新生児数}} \times 100$$

$$\text{4日後生存率 (\%)} = \frac{\text{4日後生存児数}}{\text{出産時生存児数}} \times 100$$

$$\text{21日後生存率 (\%)} = \frac{\text{21日後生存児数}}{\text{4日目調整後生存児数}} \times 100$$

病理組織学的検査；肝、腎、心（冠状血管付き）、眼球（ハーダー腺付き）、骨髄、肺、リンパ節、脾、胃、上皮小体を含む甲状腺及び下垂体、生殖器官及び肉眼的病変部を摘出し、対照群及び 500ppm 投与群の雌雄を対象として、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、頸管及び肉眼的病変部について病理標本を作成し、検鏡した。

結 果：概要を以下の表に示した。

試験期間を通じた平均検体摂取量を下表に示す。

投 与 量 (ppm)		0	25	50	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄				
	雌				

( )

500ppm 群の各世代の雄親動物で局部的脱毛あるいは軟便・水様便の頻度が対照群に比べ有意に高かった。500ppm 群の各世代（主に雄親動物）で平均体重増加量が対照群に比べ有意に抑制された。

500ppm 群の第 1 世代の第 2 産児 (F<sub>1b</sub>)、第 2 世代の第 1 産児と第 2 産児 (F<sub>2a</sub> と F<sub>2b</sub>) 及び第 3 世代の第 1 産児 (F<sub>3a</sub>) における新生児数が対照群に比べ有

意に低下した。また、500ppm 投与群の第 3 世代の F<sub>3a</sub> における着床数も対照群と比較して、有意な低下がみられた。

(申請者判断)。

すべての投与群で対照群と比べ交尾または妊娠に関する指標に悪影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、500ppm 群の第 1 世代の親動物 (P) の雌に生殖器官関連の病変 (嚢胞性粘液嚢、輸卵管嚢胞、卵巣周囲の巣状脂肪壊死) が各々 1 例ずつ、異なる 3 匹に認められたが、いずれも偶発的で、検体投与に起因する病変とは考えられなかった。

以上より、アセフェートを用いたラットを用いた繁殖試験の結果、500ppm 群で親動物に対する有意な毒性徴候 (局所的脱毛あるいは軟便・水様便の発生頻度の増加、体重増加量の抑制) 及び生存産児数の有意な低下が認められたこと、500ppm 群の哺育児における体重増加の抑制が認められたことから、アセフェートの無毒性量は 50ppm (雄、雌) であると判断された。

世 代	期 間(週間)	作 業 手 順	試 験 項 目
P	生 育(10 週)		体重及び摂餌量を週 1 回測定。
	交 配(3 週)	雌雄 1 対 1 で交配、交尾は膣栓及び精子で確認(妊娠 0 日)	交配状況の観察。
	妊 娠(3 週)		妊娠期間中、体重及び摂餌量を毎日測定。
F <sub>1a</sub>	出 産		出産状況の観察 新生児数・生存児数、生存率、外表異常及び同腹生存児体重測定。
	哺 育(3 週)	出産後 4 日目各同腹児数を雌雄 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	母動物の出産後 0、4、7、14 及び 20 日目に体重及び摂餌量測定。 児動物の生死を毎日 2 回観察。 生存児の体重を 0、4、7、14 及び 21 日目に測定。 なお、途中死亡及び 4 日目屠殺の新生児について剖検し肉眼的病理検査。
	離 乳		F <sub>1a</sub> 哺育児を剖検し肉眼的病理検査。
	休 養(3 週)		
	交 配(3 週)	} (P 世代の F <sub>1a</sub> の場合に準ずる)	(P 世代の F <sub>1a</sub> の場合に準ずる)
妊 娠(3 週)			
P	出 産		(P 世代の F <sub>1a</sub> の場合に準ずる)
	哺 育(3 週)	(P 世代の F <sub>1a</sub> の場合に準ずる)	(P 世代の F <sub>1a</sub> の場合に準ずる)
	離 乳	継代用の各群雌雄 30 匹ずつ無作為に選抜 (無作為に選抜した腹より可能な限り雌雄 2 匹ずつ選抜)	P 世代の親動物及び非選抜の F <sub>1b</sub> 児動物を剖検し肉眼的病理検査。 親動物の対照群と最高投与群について病理組織学的検査。
F <sub>1b</sub>	生 育(10 週)	} (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交 配(3 週)		
	妊 娠(3 週)		
F <sub>2a</sub>	出 産		(P 世代に準ずる)
	哺 育(3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離 乳		(P 世代に準ずる)
F <sub>1b</sub>	休 養(3 週)	} (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交 配(3 週)		
	妊 娠(3 週)		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

世 代	期 間(週間)	作 業 手 順	試 験 項 目
F <sub>2b</sub>	出 産		(P 世代に準ずる)
	哺 育(3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離 乳	(F <sub>1b</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1b</sub> 世代に準ずる)
	生 育(11 週)	} (F <sub>1b</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1b</sub> 世代に準ずる)
	交 配(3 週)		
	妊 娠(3 週)		
F <sub>3a</sub>	出 産		(F <sub>1b</sub> 世代に準ずる)
	哺 育(3 週)	(F <sub>1b</sub> 世代に準ずる)	
	離 乳		F <sub>3a</sub> 児動物を剖検し肉眼的病理検査。 親動物の対照群と最高投与群について病理組織学的検査。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果 :

世 代		親 : P		児 : F <sub>1</sub>			
投 与 量 (ppm)		0	25	50	500		
動 物 数	雄	30	30	30	30		
	雌	30	30	30	30		
親	一 般 状 態 局 所 脱 毛 雄 (日数/総物数)	95/5	372/7	288/5	956/14**		
	死 亡 率 (%)	雄	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	
		雌	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	
	生 育 期	雄 (0~1週)	65.7	61.0	61.8	53.7**	
		雄 (9~10週)	12.3	13.7	14.7	10.1	
	体 重 変 化 (g)	雌 (0~1週)	23.8	24.3	24.3	21.7	
		雌 (9~10週)	6.9	4.6	5.7	3.0**	
	動	生 育 期	雄 (0~1週)	113.1	113.8	114.0	113.8
			雄 (9~10週)	55.3	56.9	57.0	58.5*
		摂 餌 量 (g/kg/日)	雌 (0~1週)	110.0	109.9	112.4	111.8
雌 (9~10週)			57.8	64.1*	55.5	58.4	
物	肉 眼 的 病 理 検 査						
	病 理 組 織 学 的 検 査						
	交 尾 率 (%)		28/30(93.3)	27/30(90.0)	28/30(93.3)	29/30(96.7)	
	妊 娠 率 (%)		25/28(89.3)	22/27(81.5)	23/28(82.1)	23/29(79.3)	
	妊 娠 期 間 (日)		23.0	23.1	23.1	23.2	
	新 生 児 数		12.6	12.2	11.3	11.3	
	同 腹 生 存 児 数		12.3	12.0	10.8	11.2	
児	生 児 産 指 数 (%)		97.5	98.1	95.8	98.8	
	性 比 (雄の割合・%)		44.0	53.0	46.5	50.9	
	動	4 日 後 生 存 率 (%)		100.0	98.1*	96.8**	96.5**
		21 日 後 生 存 率 (%)		99.5	99.4	97.5	97.2
		出 産 時 体 重 (g)		6.3	6.3	6.5	6.4
	物	21 日 後 体 重 (g)		55.8	55.2	56.0	53.5
		肉 眼 的 病 理 検 査					

\* P≤0.05 で統計的に有意差あり (Dunnnett 多重比較)

空欄は「検体投与に関連した変化なし」

\*\* P≤0.01 で統計的に有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

世 代		親 : P		児 : F <sub>1b</sub>		
投 与 量 (ppm)		0	25	50	500	
動 物 数	雄	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	
親	一 般 状 態 局 所 脱 毛 雄 (日数/総物数)	95/5	372/7	288/5	956/14**	
	死 亡 率 (%)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	
動 物	生 育 期	雄 (0~1週)	65.7	61.0	61.8	53.7**
		雌 (9~10週)	12.3	13.7	14.7	10.1
	体 重 変 化 (g)	雄 (0~1週)	23.8	24.3	24.3	21.7
		雌 (9~10週)	6.9	4.6	5.7	3.0**
	生 育 期	雄 (0~1週)	113.1	113.8	114.0	113.8
		雌 (9~10週)	55.3	56.9	57.0	58.5*
	摂 餌 量 (g/kg/日)	雄 (0~1週)	110.0	109.9	112.4	111.8
		雌 (9~10週)	57.8	64.1*	55.5	58.4
	肉 眼 的 病 理 検 査					
	病 理 組 織 学 的 検 査					
交 尾 率 (%)	20/30(66.7)	19/30(63.3)	20/30(66.7)	20/30(66.7)		
妊 娠 率 (%)	13/20(65.0)	10/19(52.6)	9/20(45.0)	11/20(55.0)		
妊 娠 期 間 (日)	23.6	23.4	23.3	23.5		
児	新 生 児 数	13.1	10.4	11.1	9.7*	
	同 腹 生 存 児 数	12.9	10.4	11.1	9.7	
	生 児 産 指 数 (%)	98.8	100.0	100.0	100.0	
	性 比 (雄の割合・%)	53.8	59.6	58.9	44.8	
動 物	4 日 後 生 存 率 (%)	98.8	99.0	100.0	98.1	
	21 日 後 生 存 率 (%)	100.0	98.6	100.0	98.8	
	出 産 時 体 重 (g)	6.5	6.8	6.6	6.7	
物	21 日 後 体 重 (g)	58.0	57.1	56.9	55.9	
	肉 眼 的 病 理 検 査					

\* P ≤ 0.05 で統計学的に有意差あり (Dunnett 多重比較)

空欄は「検体投与に関連した変化なし」

\*\* P ≤ 0.01 で統計学的に有意差あり



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

世 代		親 : F <sub>1</sub> b		児 : F <sub>2</sub> a		
投 与 量 (ppm)		0	25	50	500	
動 物 数	雄	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	
親	一 般 状 態 軟便・水様便 雄 (日数/総物数)	101/9	75/10	97/12	422/21**	
	死 亡 率 (%)	雄	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)
		雌	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)
	生 育 期	雄 (0~1週)	46.4	44.7	46.0	44.5
雄 (9~10週)		21.9	21.1	21.8	19.7	
体 重 変 化 (g)	雌 (0~1週)	37.6	39.1	43.4	33.9	
	雌 (9~10週)	9.8	9.2	7.5	8.2	
動	生 育 期	雄 (0~1週)	155.4	158.9	158.3	168.0
		雄 (9~10週)	60.6	60.2	61.4	67.0**
	摂 餌 量 (g/kg/日)	雌 (0~1週)	138.4	157.2	150.7	155.0
		雌 (9~10週)	74.9	73.9	75.9	78.2
物	肉 眼 的 病 理 検 査					
	病 理 組 織 学 的 検 査					
	交 尾 率 (%)	29/30(96.7)	30/30(100.0)	28/30(93.3)	28/30(93.3)	
	妊 娠 率 (%)	25/29(86.2)	22/30(73.3)	21/28(75.0)	20/28(71.4)	
	妊 娠 期 間 (日)	23.4	23.3	23.2	23.5	
	新 生 児 数	13.6	13.5	12.6	10.2**	
児	同 腹 生 存 児 数	13.4	13.4	12.5	10.1	
	生 児 産 指 数 (%)	98.5	99.0	99.2	99.0	
	性 比 (雄の割合・%)	52.3	49.3	53.0	47.6	
動	4 日 後 生 存 率 (%)	99.4	99.0	98.8	93.1**	
	21 日 後 生 存 率 (%)	100.0	100.0	99.4	99.3	
	出 産 時 体 重 (g)	6.0	6.1	6.2	6.2	
物	21 日 後 体 重 (g)	48.8	49.7	47.5	44.8*	
	肉 眼 的 病 理 検 査					

\* P≤0.05 で統計学的に有意差あり (Dunnett 多重比較)

空欄は「検体投与に関連した変化なし」

\*\* P≤0.01 で統計学的に有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

世 代		親 : F <sub>1b</sub>		児 : F <sub>2b</sub>		
投 与 量 (ppm)		0	25	50	500	
動 物 数	雄	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	
親	一 般 状 態 軟便・水様便 雄 (日数/総物数)	101/9	75/10	97/12	422/21**	
	死 亡 率 (%)	雄	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)
		雌	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)
動 物	生 育 期	雄 (0~1週)	46.4	44.7	46.0	44.5
		雌 (9~10週)	21.9	21.1	21.8	19.7
	体 重 変 化 (g)	雄 (0~1週)	37.6	39.1	43.4	33.9
		雌 (9~10週)	9.8	9.2	7.5	8.2
	生 育 期	雄 (0~1週)	155.4	158.9	158.3	168.0
		雌 (9~10週)	60.6	60.2	61.4	67.0**
	摂 餌 量 (g/kg/日)	雄 (0~1週)	138.4	157.2	150.7	155.0
		雌 (9~10週)	74.9	73.9	75.9	78.2
物	肉 眼 的 病 理 検 査					
	病 理 組 織 学 的 検 査					
	交 尾 率 (%)	28/30(93.3)	29/30(96.7)	30/30(100.0)	28/30(93.3)	
	妊 娠 率 (%)	16/28(57.1)	19/29(65.5)	21/30(70.0)	16/28(57.1)	
	妊 娠 期 間 (日)	23.2	23.2	23.2	23.4	
児 動 物	新 生 児 数	13.2	13.8	14.3	9.9**	
	同 腹 生 存 児 数	13.2	13.5	14.2	9.9	
	生 児 産 指 数 (%)	100	98.1	99.7	100	
	性 比 (雄の割合・%)	46.8	46.9	50.2	45.8	
	4 日 後 生 存 率 (%)	99.0	97.7	99.3	99.4	
	21 日 後 生 存 率 (%)	100.0	99.3	100.0	98.3	
	出 産 時 体 重 (g)	6.3	6.0	6.0	6.4	
	21 日 後 体 重 (g)	55.0	51.6	53.3	53.9	
物	肉 眼 的 病 理 検 査					

\* P≤0.05 で統計学的に有意差あり (Dunnett 多重比較)

空欄は「検体投与に関連した変化なし」

\*\* P≤0.01 で統計学的に有意差あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

世 代		親 : F <sub>2b</sub>		児 : F <sub>3a</sub>		
投 与 量 (ppm)		0	25	50	500	
動 物 数	雄	30	30	30	30	
	雌	30	29 <sup>a</sup>	30	30	
親	一 般 状 態 軟便・水様便 雄 (日数/総物数)	135/7	171/15**	196/11	509/20**	
	死 亡 率 (%)	雄	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)	0/30(0)
		雌	0/30(0)	0/29(0)	0/30(0)	0/30(0)
	生 育 期	雄 (0~1週)	46.1	44.2	43.3	46.0
		雄 (9~10週)	24.8	24.7	23.2	20.5**
	体 重 変 化 (g)	雌 (0~1週)	38.3	33.4	36.4	36.2
		雌 (9~10週)	6.5	9.1	8.6	8.9
	動 物 生 育 期	雄 (0~1週)	156.8	159.7	159.9	164.4
		雄 (9~10週)	59.1	59.4	60.1	63.7**
	摂 餌 量 (g/kg/日)	雌 (0~1週)	172.5	144.6	150.6	147.1
雌 (9~10週)		71.8	75.0	72.8	76.0	
肉 眼 的 病 理 検 査						
病 理 組 織 学 的 検 査						
物	交 尾 率 (%)	29/30(96.7)	29/29(100.0)	29/30(96.7)	25/30(83.3)**	
	妊 娠 率 (%)	27/29(93.1)	24/29(82.8)	29/29(100.0)	18/25(72.0)**	
	妊 娠 期 間 (日)	22.9	23.1	23.0	23.1	
	着 床 数	14.6	14.5	13.4	11.8*	
児	新 生 児 数	13.9	13.5	12.3*	9.7**	
	同 腹 生 存 児 数	13.8	13.5	12.0	9.5	
	生 児 産 指 数 (%)	99.5	99.7	97.8	98.2	
動 物	性 比 (雄の割合・%)	48.6	49.5	46.2	49.4	
	4 日 後 生 存 率 (%)	98.1	96.8	98.6	95.1	
物	21 日 後 生 存 率 (%)	99.1	98.9	100.0	100.0	
	出 産 時 体 重 (g)	6.0	6.1	6.0	6.2	
	21 日 後 体 重 (g)	53.5	49.9*	50.8	51.4	
	肉 眼 的 病 理 検 査					

\* P≤0.05 で統計学的に有意差あり (Dunnett 多重比較)

空欄は「検体投与に関連した変化なし」

\*\* P≤0.01 で統計学的に有意差あり

a 雌動物 6968 は F<sub>2b</sub> の投与第 22 日に水頭症のため、死亡、替わりの動物は用意しなかった