

農 薬 抄 録

M P P

(殺虫剤)

昭和 62 年 12 月 5 日作成

平成 22 年 7 月 26 日改訂

バイエルクロップサイエンス株式会社

作成責任者・所属 登録センター部

連絡先	(社名)	(担当部課)	(担当者名)	(TEL)
	バイエルクロップサイエンス(株)			

目 次

	頁
I 開発の経緯	1
II 物理的・化学的性状	5
III 生物活性	15
IV 適用及び使用上の注意	16
V 残留性及び水質汚濁性	19
VI 有用動植物等に及ぼす影響	31
VII 使用時安全上の注意、解毒法等	34
VIII 毒性	毒 - 1
1. 原体	
(1) 急性毒性	毒 - 10
(2) 皮膚及び眼に対する刺激性	毒 - 16
(3) 皮膚感作性	毒 - 18
(4) 急性神経毒性	毒 - 21
(5) 急性遅発性神経毒性	毒 - 29
(6) 90日間反復経口投与毒性	毒 - 33
(7) 21日間反復経皮投与毒性	毒 - 47
(8) 90日間反復吸入毒性	毒 - 48
(9) 反復経口投与神経毒性	毒 - 49
(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒 - 59
(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒 - 61
(9) 繁殖毒性及び催奇形成	毒 - 129
(10) 変異原性	毒 - 158
(11) 生体の機能に及ぼす影響	毒 - 180
2. 代謝物	
(1) 急性毒性	毒 - 186
3. 製剤	
50%乳剤	毒 - 187
5%粒剤	毒 - 200
IX 動植物及び土壌等における代謝分解	運命 - 1
1 動物	運命 - 15
2 植物	運命 - 36
3 土壌	運命 - 50
4 水	運命 - 71
5 土壌吸着	運命 - 84
6 生物濃縮性	運命 - 86
7 JMPRの代謝分解の評価結果	運命 - 88
代謝分解の要約	運命 - 96
代謝分解経路図	運命 - 101
代謝の概要	運命 - 102

I. 開発の経緯

1940年代に有機リン殺虫剤パラチオン、デメトン(シストックス)の合成商品化に成功したドイツバイエル社のシュラーダー博士は、その後、恒温動物に対して毒性が低く、害虫に対しては広範囲に有効で、しかも有益虫には影響のない化合物として、メタシストックスの開発に成功した。

メタシストックスは、有機リン酸エステルの殺虫剤で浸透移行性が認められ、また、恒温動物に対する毒性が比較的 low、非吸汁性昆虫に対しては無害であった。

メタシストックスは、下記の異性体(1)と(2)の混合物である。

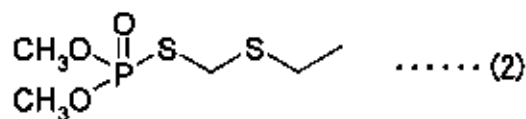
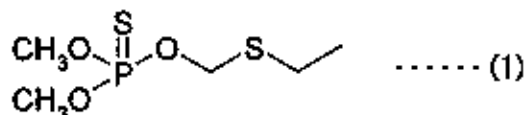
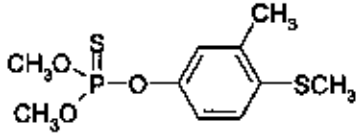


表1 種々有機リン化合物の毒性と殺虫活性

構造式	急性経口毒性 (ラット) LD50 (mg/kg)	殺虫力			
		ソラマメのアブラムシ		イエバエ幼虫	
		供試濃度 (ppm)	死虫率 (%)	供試濃度 (ppm)	死虫率 (%)

表 2 MPP(フェンチオン)及び有機リン化合物の毒性と殺虫活性

構造式	急性経口毒性 (ラット) LD50 (mg/kg)	殺虫力			
		ソラマメのアブラムシ		イエバエ幼虫	
		供試濃度 (ppm)	死虫率 (%)	供試濃度 (ppm)	死虫率 (%)
 <p>MPP(フェンチオン)</p>	250	10	70	10	100

このようにして、恒温動物に対する毒性が弱く、広範な殺虫スペクトルを有するMPP(フェンチオン)が合成され、開発された。

我が国においては、昭和 34 年に MPP(フェンチオン)がバイエル社より紹介され、水稻害虫等に試験し、当時普及されていたパラチオン剤に優るとも劣らない成績を挙げ、低毒性農薬化への大きなきっかけを作った。昭和 35 年バイジットの商品名で上市され、稲の主要害虫であるニカメイチュウ、ウンカ類、カメムシ類などに卓効を示し、特に米の品質低下の要因とされているカメムシ類の防除に利用されている。また、昭和 51 年に米国より愛知県に侵入したイネミズゾウムシ幼虫の防除に対しても使用されている。更に、土壌害虫剤としてコガネムシの幼虫に対して有効であることから、かんしょ、やまのいも、だいず、あずき、さとうきびを加害するコガネムシ類の幼虫駆除に粒剤が使用されている。

MPP(フェンチオン)の主要諸外国における登録状況及び残留基準値を以下に示す。

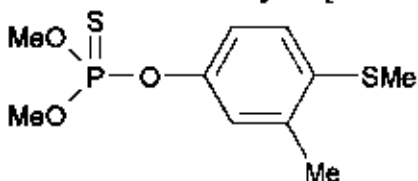
尚、MPP は 1995 年の JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)において安全性に関して評価された。その評価結果では、ヒトに対する 4 週間の経口毒性試験の NOAEL である 0.07mg/kg/日に基づき、MPP の ADI は、0.007mg/kg/日に設定されている。

2008年8月現在

国名	代表的登録作物名	残留基準	
		食品名	基準値(ppm)
オーストラリア	マンゴー	うり科果菜類	3
	マルメロ	うり科以外の果菜類	5
	パパイヤ	かんきつ	2
	なし	ぶどう	2
	かき	熱帯及び亜熱帯果実	5
	ピワ	オリーブ	1
	核果類果実	かき	2
	アボカド	いちじく	2
	りんご	仁果類果実	2
	パイナップル	核果類果実	5
	パッションフルーツ	牛肉	1
	バナナ	牛の内臓等	1
	いちじく	羊肉	0.2
	かんきつ	豚肉	0.5
	ぶどう	豚の内臓等	0.5
	グアバ	乳汁	0.2
	キウイフルーツ	家禽の肉	0.05
	うり類	家禽の内臓等	0.05
	トマト		
	ピーマン		
トウガラシ			
スペイン	かんきつ	かんきつ	0.5
	もも	もも	0.5
		穀類	0.05
韓国	稲	米	0.1
	りんご	りんご	0.2
米国	-	牛肉	0.1
		牛の脂肪	0.1
		牛の内臓等	0.1
		牛乳	0.01
FAO/CODEX	-	かんきつ	2
		おうとう	2
		オリーブ	1

II. 物理的・化学的性状

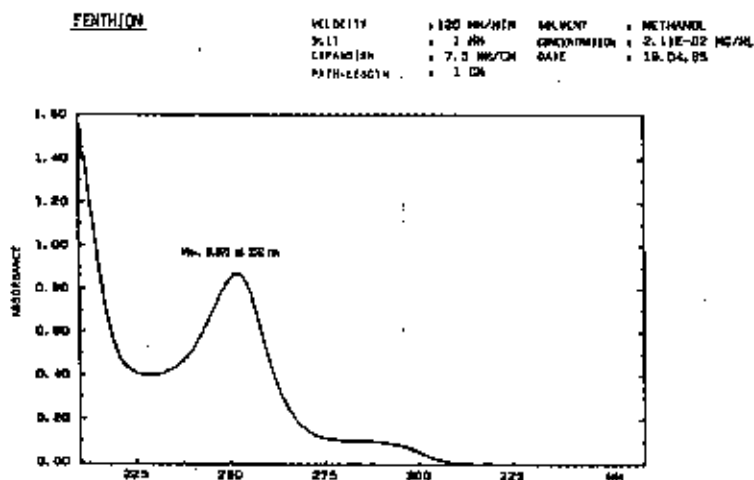
1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名: MPP (MAFF 名)、fenthion (ISO 名)
- 2) 商品名: バイジット
- 3) 化学名
 MAFF 名: *O,O*-ジメチル-*O*-[3-メチル-4-(メチルチオ)フェニル]チオホスフェート
 IUPAC 名: *O,O*-dimethyl *O*-4-methylthio-*m*-tolyl phosphorothioate
 CA 名: *O,O*-dimethyl *O*-[3-methyl-4-(methylthio)phenyl] phosphorothioate
- 4) 構造式:
- 
- 5) 分子式: C₁₀H₁₅O₃PS₂
- 6) 分子量: 278.3
- 7) CAS No.: 55-38-9

2. 有効成分の物理的・化学的性状

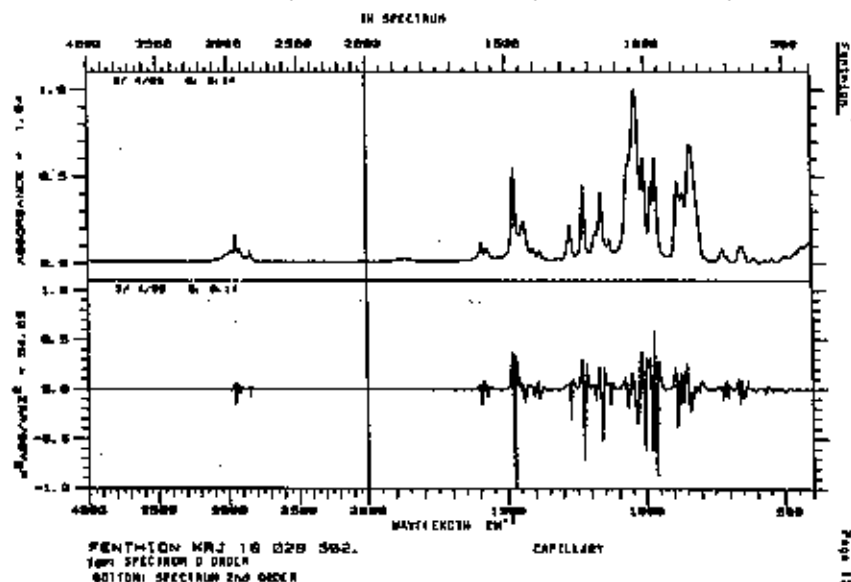
1) 外観・臭気	無色ないし淡黄色液体・官能法 弱い特異臭	、1999年
2) 密度	1.25 g/cm ³ (20°C)	比重瓶法 、1995年、GLP
3) 融点	<-80°C	示差走査熱分析計法 、1994年、GLP
4) 沸点	284°C (101.3kPa)	蒸気圧から算出 、1994年、非 GLP
5) 蒸気圧	7.4×10 ⁻⁴ Pa(20°C)	蒸気圧天秤法 、1996年、非 GLP
6) 溶解度(20°C)		
水	4.2 mg/L	カラム溶出法 、1987年、非 GLP
n-ヘプタン	100 g/L	フラスコ法
キシレン	>250 g/L	、1995年、GLP
1,2-ジクロロエタン	>250 g/L	
酢酸エチル	>250 g/L	
アセトン	>250 g/L	
2-プロパノール	>250 g/L	
1-オクタノール	>250 g/L	

ポリエチレングリコール	>250 g/L	
アセトニトリル	>250 g/L	
ジメチルスルホキシド	>250 g/L	
7) 解離定数 (pKa)	水中では酸性も塩基性も示さない	滴定法 、1989年、非 GLP
8) 分配係数 (n-オクタノール/水)	log Pow = 4.84 (20°C)	フラスコ振とう法 、1983年、非 GLP
9) 安定性		
熱	150°C以上で熱分解	示差熱分析及び熱重量分析法/ 、1986年、非 GLP
加水分解性	半減期 (25°C) pH 5 : 8.0 日 pH 7 : 5.9 日 pH 9 : 4.6 日	OECD 法 No.111 、1983年、非 GLP
水中光分解性		
緩衝液(pH 5)	t _{1/2} : 28.8 分 (23°C) (8~20 W/m ² , 300-400 nm)	EPA 161-2 法 1987年、非 GLP
自然水	t _{1/2} : 46.8 分 (23°C) (720 W/m ² , 300-800 nm)	2000年、非 GLP
10) 土壌吸着係数	K _{Foc} = 720.2~2402.7 (25°C)	1990年、非 GLP
11) UV、赤外、MS、NMR 等のスペクトル	次頁以降に、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトルを示す。	
12) 生物濃縮性		
親化合物 ; BCF _{ss} =128 (0.01ppm)	108 (0.1ppm)	1975年、非 GLP
親化合物と酸化代謝物 ;	BCF _{ss} =165 (0.01ppm)	
	140 (0.1ppm)	



被験物質	MPP(フェンチオン)(バッチ: KRJ 18028502)
純度	
日付	1985年4月19日
試験機関	
測定条件	
測定機器	分光光度計 554(Perkin-Elmer)
溶媒	メタノール
濃度	2.11×10^{-2} mg/mL
セル形状(光路長)	1 cm
測定温度	室温
測定結果	
最大吸収波長	252 nm
モル吸光係数	1.1×10^5 cm ² /mmol

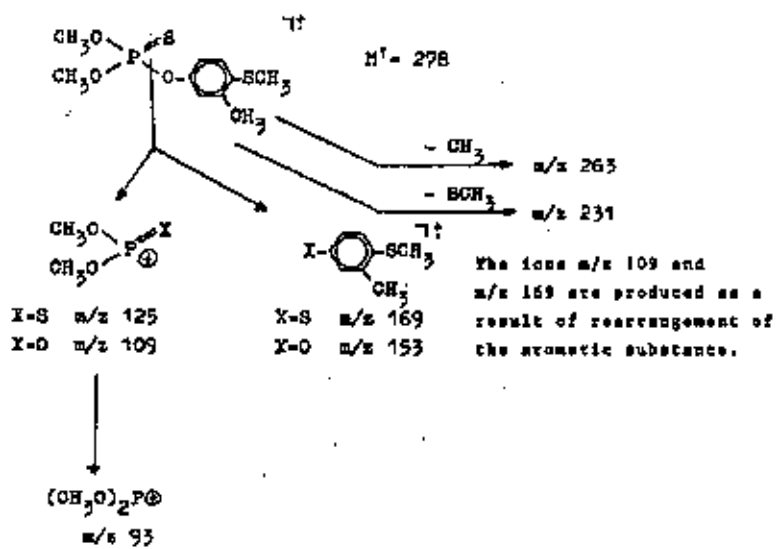
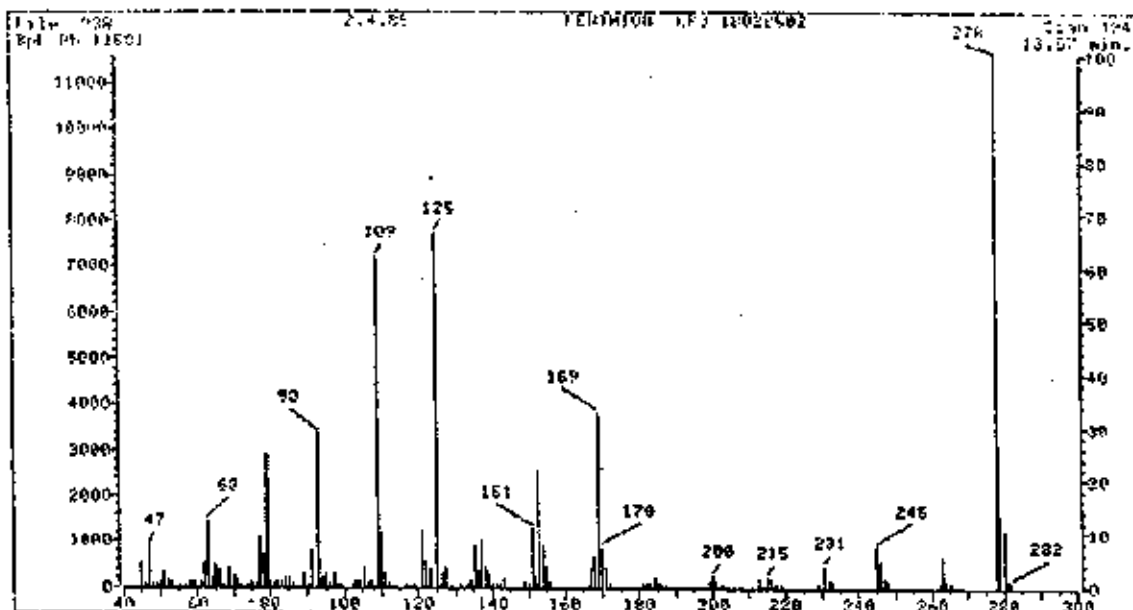
図 1. 紫外可視吸収スペクトル



被験物質	MPP(フェンチオン)(バッチ: KRJ 18028502)	
純度		
日付	1985年4月3日	
試験機関		
測定条件	Perkin-Elmer 580A	
測定機器	キャピラリー法	
測定法		
ピークの帰属	吸収波長(cm ⁻¹)	吸収部位
	2981 2948 2919 2844	CH- aliphatic
	1593 1573 1474	- C = C - aromatic
	1383	- C - CH ₃
	1054 1034 1005	P - O - C
	834	≡ P = S

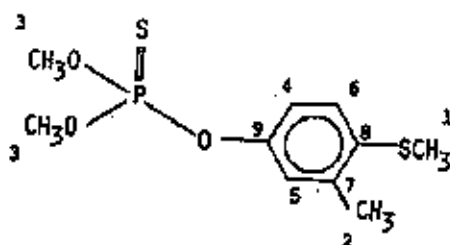
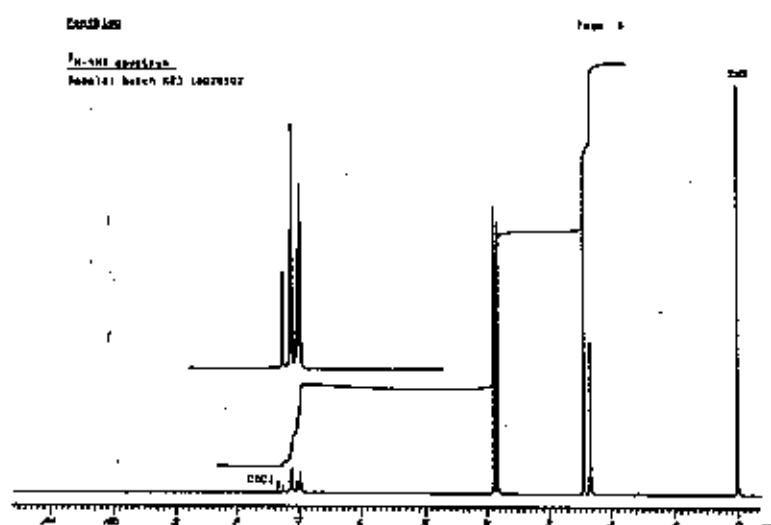
図 2. 赤外吸収スペクトル

Confidential



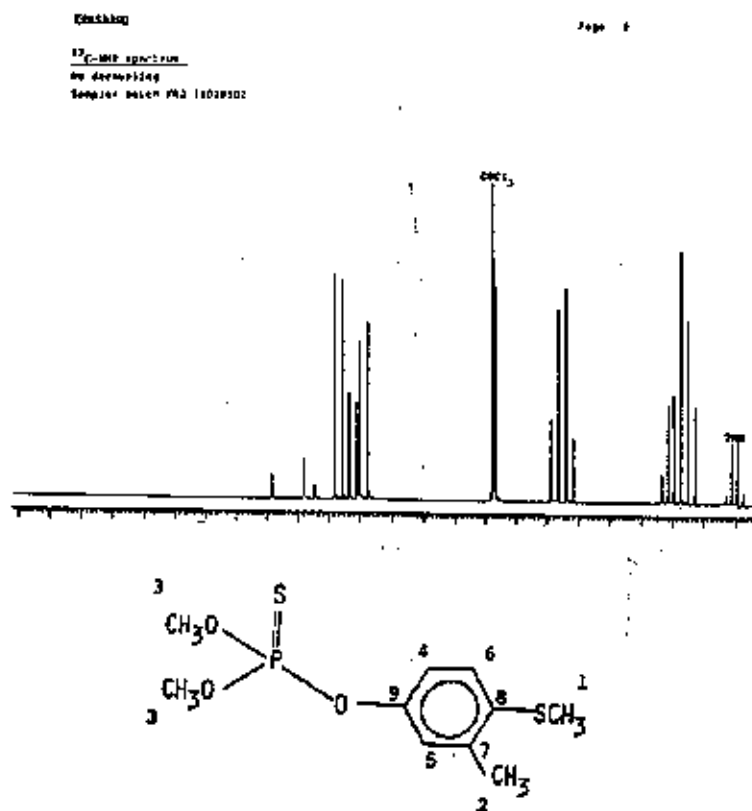
被験物質	MPP(フェンチオン)(バッチ: KRJ 18028502)
純度	-
日付	1985年4月2日
試験機関	
測定条件	
測定機器	HP 5987
導入法	直接導入法
イオン化法	電子衝撃法
イオン化電圧	70 eV
イオン源温度	200°C

図 3. 質量スペクトル



被験物質	MPP(フェンチオン)(バッチ: KRJ 18028502)			
純度				
試験機関				
測定条件	Bruker, model WM 250			
測定機器	250 MHz			
周波数	重クロロホルム			
溶媒	テトラメチルシラン (TMS)			
内部標準	27.1 mg/0.5 mL			
濃度	約 30℃			
測定温度				
ピークの帰属	H-atom	δ /ppm	mult.	relNo.H
	1	2.44	S	3
	2	2.33	S	3
	3	3.85	S, D	6
	4; 5	7.00	M	2
	6	7.12	D	1

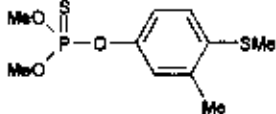
図 4. 核磁気共鳴スペクトル (¹H)



被験物質	MPP(フェンチオン)(バッチ: KRJ 18028502)			
純度				
試験機関				
測定条件	Bruker, model WM 250 62.89 MHz 重クロロホルム テトラメチルシラン (TMS) 108.45 mg/2 mL 約 30°C			
ピークの帰属	C-atom	δ /ppm	mult.	relNoC
	1	15.83	Q	1
	2	20.15	Q	1
	3	55.13	Q	2
	4	118.80	D	1
	5	122.25	D	1
	6	126.47	D	1
	7	134.48	S	1
	8	137.80	S	1
	9	148.15	S	1

図 5. 核磁気共鳴スペクトル (¹³C)

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値又はレンジ
有効成分	MPP (フェンチル)	0,0-ジメチル-O-[3-メチル 4-(メチルチオ)フェニル]チ オホスフェート		C ₁₀ H ₁₃ O ₃ PS ₂	278.3		
原体 成分 混在 物	(1)						
	(2)						
	(3)						
	(4)						
	(5)						
	(6)						
	(7)						
	(8)						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

Confidential

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名	化学名				規格値	通常値又はレンジ
原体 混在物	(9)						
	(10)						
	(11)						
	(12)						

a

4. 製剤の組成

1) 50%乳剤		
	MPP 原体	50.0%
	乳化剤、有機溶剤等	50.0%
2) 5%粒剤		
	MPP 原体	5.0%
	鉍物質等	95.0%
3) 2%粉剤		
	MPP 原体	2.0%
	鉍物質微粉等	98.0%

Ⅲ. 生物活性

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

動物の中樞神経のシナプス部では、アセチルコリンの放出によって興奮の伝達が行われており、このアセチルコリンはコリンエステラーゼによって直ちに分解され、興奮は消去される。本剤を含めた有機リン殺虫剤はアセチルコリンエステラーゼを失活させることでアセチルコリンをシナプスに蓄積させ、神経に異常興奮を起こさせて殺虫作用をあらわすことが知られている。

正常な状態では、アセチルコリンエステラーゼはアセチルコリンと基質酵素複合体を作り、次いでアセチル基が酵素上に転移してコリンが除かれ、更にこのアセチル化酵素は速やかに加水分解されてアセチル基を離し、活性を回復する。

アセチルコリンと類似構造を有する有機リン剤は、酵素と複合体を作り、リン酸を酵素に転移する。この過程はアセチルコリンと同様であるが、酵素がリン酸化された状態が安定なため、容易に活性を回復しないことが阻害作用として働くと考えられている。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

1) バイジット乳剤 (MPP 50.0%)

作物名	適用場所	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	MPPを含む 農薬の総 使用回数
ばれいしょ	—	テトケムシダマシ ナスミハムシ アブラムシ類	1000倍	100～300L /10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
だいず		ダイズキクマバエ ダイズクキマバエ マシクバエ	1000～ 1500倍		収穫45日 前まで	3回以内		3回以内
		カメムシ類	1000倍					
あずき		フキノメイ マホソクサノウムシ マアブラムシ	1000～ 1500倍	収穫21日 前まで	4回以内	4回以内		
		カメムシ類						
さとうきび		アトクガノ幼虫 ハリガネムシ		2L/m ²	収穫200日 前まで	1回	土壌灌注	2回以内 (土壌灌注 は1回以内)
水田作物 畑作物 (休耕田)	ヨシ、オギ、ススキ、 セイカアワタチノコ 等の多年生雑 草が優占して いる休耕田	カメムシ類	1000倍	60～150L /10a	—	2回以内	散布	2回以内
芝	—	コガネムシ類		3L/m ²	発生初期	1回	土壌灌注	1回
すぎ (苗木) ひのき (苗木)		コガネムシ類幼虫			植付前及び 生育期 (発生初期)			

2) バイジット粒剤 (MPP 5.0%)

作物名	適用害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	MPPを含む農薬の総使用回数
かんしょ	トコブイイ幼虫	9 kg/10a	収穫30日前まで	2回以内	定植時又は生育時 作条施用覆土	2回以内
さとうきび	アトコネ幼虫		植付時及び収穫 200日前まで		植付時	作条土壌混和
	トコネ		収穫45日前まで	3回以内		
すぎ(苗木) ひのき(苗木)	トコネ類幼虫	9~12 kg/10a	—	1回	土壌混和	1回

作物名	適用場所	適用害虫名	使用量	本剤の使用回数	使用方法	MPPを含む農薬の総使用回数
ヤシ類	堆肥舎及び バガス集積所	タイソコトコ幼虫	1.5g/kg (薬剤/堆肥量)	—	混和处理	—

2. 使用上の注意事項

1) バイジット乳剤 (MPP 50.0%)

- (1) 若葉の時期のなし、あぶらな科作物、さといも、おうとうには薬害を生ずるおそれがあるので、付近にある場合にはかからないように注意して散布すること。
- (2) 強いアルカリ性農薬との混用はさけること。
- (3) さとうきびのアオドウガネに使用する場合老齢幼虫に対しては効果が劣るので、若齢幼虫の多い時期をねらって 1m² 当り 2L をジョロ等で土壌かん注すること。
- (4) 本剤は自動車に散布液がかかると変色する恐れがあるので、散布液がかからないように注意すること。
- (5) ミツバチに対して影響があるので、以下のことに注意すること。
 - ① ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
 - ② 養蜂が行われている地区では周辺への飛散に注意する等、ミツバチの危害防止に努めること。
- (6) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

2) バイジット粒剤 (MPP 5.0%)

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 手又は散粒機で均一に散布すること。
- (3) さとうきびに対して植付時に使用する場合は、植溝に施用し、軽く土壌と混和してから植付けること。
- (4) さとうきびのアオドウガネ幼虫に対して生育期に使用する場合は、幼虫ふ化期～若齢幼虫期に株元に作条施用して軽く土壌と混和すること。
- (5) 杉、ひのき（苗木）のコガネムシ類幼虫の防除に使用する場合は下記の事項に注意すること。
 - ① 本剤の使用適期は苗木の植付前もしくは新生幼虫の発生時期の7～8月頃である。なお、春季の苗木植付前の処理は越冬幼虫に対して行なうものであるが夏期の新生幼虫に対してまでは効果の持続が得られない場合が多いので、新生幼虫を主に対象とする場合は7～8月頃に処理をすること。
 - ② 処理は苗床全面に散布し、約10cmの深さに土壌（苗の生育期処理の場合は畝間土壌）とよく混和すること。
 - ③ 越冬幼虫に対する植付前処理の場合、地温が低い時には、効果が劣ることがあるので所定範囲の多目の薬量で使用する。
- (6) やまのいものコガネムシ類（幼虫）の防除に使用する場合は成虫の飛来最盛期を中心として株元付近に土壌表面散布すること。
- (7) ミツバチに対して影響があるので、ミツバチの巣箱及びその周辺にかからないようにすること。
- (8) 蚕に対して影響があるので、周辺の桑葉にはかからないようにすること。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

磨砕して均質化した試料をアセトン、またはアセトニトリルで振とう抽出する。溶媒を留去した後、塩化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンに転溶し、溶媒を留去する。必要に応じて、薄層またはカラムクロマトグラフィー（主にシリカゲル）によって、MPP と 5 種酸化代謝物を精製分離し、ガスクロマトグラフ法 (FPD) で定量する。このとき、酸化代謝物は、硫酸マグネシウム存在下、過マンガン酸カリウムで P=S 体は MPP スルホンに、また、P=O 体は MPP オキシンスルホンに酸化し、その 2 成分を分離定量する。

(2) 分析対象化合物

○フェンチオン (MPP) (P=S, S)

化学名：0,0-ジメチル 0-[3-メチル-4-(メチルチオ)フェニル]チオホスフェート

分子式： $C_{10}H_{16}O_3PS_2$

分子量：278.32

代謝経路図での番号：I

○酸化代謝物

全 P=S 体：MPP (P=S, S, I) と MPP スルホキシド (P=S, SO, II) と MPP スルホン (P=S, SO₂, III) の合計値 (MPP への換算係数=0.90)

全 P=O 体：MPP オキシソ (P=O, S, IV) と MPP オキシンスルホキシド (P=O, SO, V) と MPP オキシンスルホン (P=O, SO₂, VI) の合計値 (MPP への換算係数=0.95)

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析単位)	剤型 (有効成分) 殺菌剤名又は 使用濃・使用法	材料 調剤 種類	検出 回数	経過 日数	分析結果 (ppm)																
					公的評価標準						合計		社内評価標準								
					MFP		①全P<5年 (MFPを含む)		②全P<0年		①+②		MFP		①全P<5年 (MFPを含む)		②全P<0年		合計		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
分析標準名																					
稲 (立米) 青刈 平成6年 (稲わら)	9%粒剤 + 4kg/10a 散布	岐阜県防 草剤	0	-	<0.005	<0.008	<0.004	<0.004	<0.005	<0.008	<0.009	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010			
			2	60	<0.005	<0.006	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010			
			2	62	<0.005	<0.006	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010			
			0	-																	
			2	60																	
			0	-																	
2	62																				
稲 (立米) 青刈 平成5年 (稲わら)	50%乳剤 1000倍 150L/10a + 散布	岐阜県防 草剤	0	-	<0.005	<0.008	<0.004	<0.004	<0.005	<0.008	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010			
			2	21	<0.005	<0.006	0.007	0.007	<0.005	<0.005	0.012	<0.005	<0.005	0.015	0.010	0.010	0.009	0.025			
			0	-	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
			2	21	<0.008	<0.006	0.005	0.005	<0.008	<0.008	0.010	<0.008	<0.008	0.011	0.011	0.008	0.008	0.017			
			0	-																	
			2	21																	
稲 (稲わら)	20%粒剤 4kg/10a 散布	岐阜県防 草剤	0	-								<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04			
			2	21								<0.02	<0.02	0.48	0.48	0.18	0.14	0.60			
			0	-									<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
			2	21									<0.02	<0.02	0.97	0.92	0.47	0.48	1.08		
			0	-																	
			2	21																	
稲 (立米) 青刈 平成5年 (稲わら)	20%粒剤 4kg/10a 散布	防草剤	0	-	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010			
			2	21	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	0.006	0.005	0.005	0.005	0.008	0.010		
			2	30	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010		
			0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.009	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010		
			2	21	<0.006	<0.005	0.030	0.030	0.011	0.010	0.040	<0.005	<0.005	0.075	0.070	0.018	0.018	0.068			
			2	30	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	0.006	0.005	<0.006	<0.006	0.010			
稲 (稲わら)	20%粒剤 4kg/10a 散布	防草剤	0	-								<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04			
			2	21								<0.02	<0.02	0.13	0.13	0.08	0.08	0.21			
			2	30									<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.03	0.03	0.08		
			0	-									<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04		
			2	21									<0.02	<0.02	0.22	0.20	0.20	0.20	1.10		
			2	30									<0.02	<0.02	0.25	0.25	0.07	0.08	0.31		
分析標準名																					
稲 (立米) 青刈 平成5年 (稲わら)	50%乳剤 100倍 3kg/10a + 散布	長野県防 草剤 松代研光所	0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010				
			4	30	<0.006	<0.005	0.038	0.038	0.014	0.014	0.052	<0.006	<0.006	0.048	0.044	0.027	0.026	0.088			
			4	44	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
			7	30									<0.006	<0.006	0.046	0.044	0.028	0.027	0.071		
			0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
			4	30	<0.006	<0.005	0.007	0.007	<0.006	<0.005	0.012	<0.006	<0.005	0.017	0.016	0.011	0.010	0.028			
稲 (稲わら)	50%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	岐阜県防 草剤	4	45	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010			
			7	30								<0.006	<0.006	0.011	0.010	0.008	0.008	0.018			
			0	-									<0.02	<0.02	0.08	0.08	0.03	0.03	0.08		
			4	30									0.02	0.02	3.17	3.12	1.01	0.82	4.04		
			4	44									0.02	0.02	0.47	0.47	0.21	0.20	0.87		
			7	30									0.03	0.03	3.38	3.34	1.12	1.10	4.44		
稲 (稲わら)	50%乳剤 1000倍 150L/10a + 散布	防草剤	0	-								<0.02	<0.02	0.05	0.04	0.04	0.04	0.08			
			4	30								<0.02	<0.02	2.10	2.03	0.70	0.69	2.71			
			4	45									<0.02	<0.02	0.13	0.12	0.08	0.07	0.19		
			7	30									<0.02	<0.02	1.03	1.00	0.81	0.80	1.60		
			分析標準名																		
			稲 (立米) 青刈 平成6年 (稲わら)	9%粒剤 4kg/10a + 20%粒剤 4kg/10a 散布	三重県防 草剤	0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.006	<0.006	<0.009	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	<0.010
2	20	<0.006				<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
0	-	<0.005				<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
2	21	<0.005				<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
0	-	<0.006				<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
2	28	<0.006				<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
稲 (立米) 青刈 平成6年 (稲わら)	4%粒剤 4kg/10a + 50%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	三重県防 草剤		0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
				2	30	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				2	20	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				2	21	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
稲 (立米) 青刈 平成6年 (稲わら)	20%粒剤 4kg/10a + 散布	三重県防 草剤		0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010		
				2	20	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				2	21	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				0	-	<0.006	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	
				2	20	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.006	<0.009	<0.005	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010	<0.010	

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析単位) 平 産	用 量 (有効成分量) ※希釈液又は 使用量・使用方法	試 験 場 所	使 用 回 数	分析結果 (ppm)															
				① 分析機関								② 社内分析機関						合計 ①+②	
				MPP		① 2F-5体 (MPPを含む)		② 全F0体		MPP		① 2F-5体 (MPPを含む)		② 全F0体					
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	①+②	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
分析機関名																			
稲 (玄米) 露地 平成6年	45粒剤 4kg/10a + 25粒剤 4kg/10a 散布	和歌山農試	0 -																
			2 21																
		宮崎農試	0 -																
			2 21																
		鹿児島県畜 産試験所	0 -																
			2 21																
	高知農試 センター	0 -																	
		2 21																	
	45粒剤 4kg/10a + 50%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	和歌山農試	0 -																
			2 30																
		宮崎農試	0 -																
			2 30																
		鹿児島県畜 産試験所	0 -																
			2 30																
	高知農試 センター	0 -																	
		2 30																	
	50%乳剤 1000倍 150L/10a + 25粒剤 4kg/10a 散布	和歌山農試	0 -																
			2 21																
宮崎農試		0 -																	
		2 21																	
鹿児島県畜 産試験所		0 -																	
		2 21																	
高知農試 センター	0 -																		
	2 21																		
①25粒剤 3kg/10a ②25粒剤 4kg/10a 散布	①和歌山 農試	0 -																	
		2 21																	
	②宮崎農試	0 -																	
		2 21																	
	③鹿児島県 畜産試験所	0 -																	
		2 21																	
高知農試 センター	0 -																		
	2 21																		
分析機関名																			
稲 (玄米) 露地 平成6年	45粒剤 4kg/10a + 25粒剤 4kg/10a 散布	福井農試	0 -																
			2 21																
	福井農試	0 -																	
		2 21																	
	45粒剤 4kg/10a + 50%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	福井農試	0 -																
			2 29																
	福井農試	0 -																	
		2 21																	
	25粒剤 4kg/10a 散布	福井農試	0 -																
			2 21																
	福井農試	0 -																	
		2 21																	
分析機関名																			
小豆 (乾燥子)露地 昭和47年	50%乳剤 1000倍 100L/10a 散布	青森県作 園試験場	0 -																
			0 21																
分析機関名																			
小豆 (乾燥子)露地 昭和46年	50%乳剤 1000倍 100L/10a 散布	北海道立 十勝農試	0 -																
			4 30																
分析機関名																			
小豆 (乾燥子)露地 平成6年	50%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	北海道補防	0 -																
			4 14																
		福井農試 野山試農地	0 -																
			4 14																
分析機関名																			
大豆 (乾燥子)露地 昭和55年	50%乳剤 1000倍 150L/10a ②空中散布 20倍 30L/10a	茨城県 水戸市	0 -																
			3 45																
		茨城県 竜崎	0 -																
			3 48																
分析機関名																			

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析単位)	剤量 (有効成分又は 希釈濃度又は 使用量・使用方法)	試験 圃場	使用 回数	分析結果 (ppm)														
				①的分析圃場				②的分析圃場										
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値							
分析圃場名																		
大豆 (収穫子実) 青刈 平成8年	80%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	北海道防衛 官東町 センター	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
		埼玉農試	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
分析圃場名																		
ぼれいし (焼窯) 露地 平成6年	100%乳剤 1000倍 150L/10a 散布	北海道防衛 官東町 センター	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004							
			2	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004							
		口野防衛 官崎	0	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			2	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			2	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
			2	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004						
分析圃場名																		
やまのいも (焼窯) 露地 昭和64年	50%剤 50g/10a 散布	鳥取県防衛 官	0	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			1	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			1	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			1	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			1	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			1	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
		鳥取県防衛 官	2	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			2	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			2	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			2	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			2	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
			2	<0.004	<0.004	<0.008	<0.008	<0.02	<0.02	<0.028								
分析圃場名																		
やまのいも (焼窯) 露地 平成6年	50%剤 50g/10a 散布	鳥取県防衛 官	0							<0.008	<0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010		
			3								<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
		群馬県防衛 官	0									<0.008	<0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
			3									<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
			3									<0.008	<0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
			3									<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
分析圃場名																		
さとうきび (焼窯) 露地 昭和63年	①粒剤 50g/10a 散布 ②粒剤 50g/10a 散布又は 土壌混和	静岡県防衛 官	① 0	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015		
			① 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.008	<0.01	<0.01	<0.015	
			① 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.008	<0.01	<0.01	<0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	0.004	0.004	0.008	0.008	<0.01	<0.01	<0.01	0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.005	<0.005	<0.008	<0.01	<0.01	<0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.005	<0.005	<0.008	<0.01	<0.01	<0.015	
		群馬県防衛 官	① 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	
			① 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	
			② 1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004	<0.008	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.015	
分析圃場名																		
さとうきび (焼窯) 露地 平成3年	20%剤 4kg/10a 散布	千葉県防衛 官	0	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010			<0.004	<0.008	<0.008	<0.010		
			2	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010			<0.006	<0.006	<0.006	<0.005	<0.010	
		群馬県防衛 官	0	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.006	<0.010			<0.003	<0.006	<0.006	<0.008	<0.010	
			2	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.006	<0.010			<0.003	<0.006	<0.006	<0.008	<0.010	
分析圃場名																		
さとうきび (蒸) 露地 昭和61年	20%剤 5kg/10a 生育前作業 農用土 散布	千葉県防衛 官	0	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010			<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010	
			2	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010			<0.003	<0.006	<0.006	<0.005	<0.010	
			2	<0.003	<0.003	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010			<0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
		群馬県防衛 官	① 2	<0.0008	<0.0008					<0.0008	<0.002	<0.002					<0.002	
			① 2	<0.0008	<0.0008					<0.0008	<0.002	<0.002					<0.002	
			① 2	<0.0008	<0.0008					<0.0008	<0.002	<0.002					<0.002	
群馬県防衛 官	② 1	<0.0008	<0.0008					<0.0008	<0.002	<0.002					<0.002			
	② 1	<0.0008	<0.0008					<0.0008	<0.002	<0.002					<0.002			
	② 1	<0.0008	<0.0008					<0.0008	<0.002	<0.002					<0.002			
	② 1	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022	<0.002	<0.002	<0.002				<0.002			
	② 2	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022	<0.002	<0.002	<0.002				<0.002			
	② 2	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.022	<0.002	<0.002	<0.002				<0.002			

(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位)	剤量 (有効成分量) 登録許容又は 年 度	試料 調製 場所	使用濃 度 区 分	分析結果 (ppm)																
				公的分析機関						社内分析機関						合計 ①+②				
				MPP		①全P-6体 (MPP全量)		②全P-0体		MPP		①全P-6体 (MPP全量)		②全P-0体						
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	①+②	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値								
分析機関名																				
古とうきび (番) 産地	①50%乳剤500倍 200L/10a 散布	仲間町吉 虫防除所 名瀬市	①	0	-			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.006	<0.005	<0.006	<0.006	<0.010			
				2	90			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010		
				2	100			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.006	<0.005	<0.006	<0.005	<0.005	<0.010		
				②	2	90			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010	
				②	2	100			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010	
				②	2	100			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.006	<0.010	
平成1年	①50%乳剤500倍 2L/m ² 散布	仲間町吉 虫防除所 黒瀬市	①	0	-			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	<0.010			
				2	90			0.006	0.005	<0.01	<0.01	0.015	<0.006	<0.005	<0.006	<0.005	<0.005	<0.010		
				2	100			0.009	0.009	<0.01	<0.01	0.019	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010		
				②	2	90			0.024	0.024	<0.01	<0.01	0.034	<0.005	0.033	0.032	0.010	0.010	0.042	
				②	2	100			0.043	0.042	<0.01	<0.01	0.062	<0.006	<0.005	0.062	0.060	0.010	0.010	0.040
				②	2	100			<0.004	<0.004	<0.01	<0.01	<0.014	<0.006	<0.005	<0.006	<0.005	<0.005	<0.010	

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

土壌にアセトンを加えて振とう抽出する。溶媒を留去後、塩化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンに転溶し、ガスクロマトグラフ法（FPD）により定量する。

酸化代謝物は、ガスクロマトグラフの供試液を過マンガン酸カリウムでMPPスルホン（全P=S体）とMPPオキソンスルホン（全P=O体）に酸化してガスクロマトグラフ法（FPD）にて定量する。

(2) 試験結果

次頁

① 圃場試験

分析機関

試料調製及び採取場所 (特性等)	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	薬剤使用 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)						合計
					MPP		全 P=S 体		全 P=O 体		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
京都農試	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
洪積土壌 (壤土) (水田)	3%粉剤 4kg/10a	47/6/26	1	0	0.346	0.342	0.36	0.34	<0.05	<0.05	0.34
		47/7/3	3	0	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	47/7/10	3	3	3	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		3	7	3	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		3	10	3	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		3	20	3	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		3	30	3	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
3	107	3	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05		
静岡農試	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
沖積土壌 (埋土) (水田)	4%粉剤 4kg/10a	47/7/7	1	0	2.285	2.154	2.44	2.30	<0.05	<0.05	2.30
		47/8/25	4	0	3.391	3.088	3.82	3.76	<0.05	<0.05	3.76
	47/9/1	4	3	3	0.888	0.852	1.10	1.07	<0.05	<0.05	1.07
		4	7	4	1.604	1.383	2.13	1.88	<0.05	<0.05	1.88
		4	10	4	0.695	0.644	0.90	0.78	<0.05	<0.05	0.78
		4	17	4	1.182	0.905	1.86	1.56	<0.05	<0.05	1.56
		4	20	4	0.605	0.514	1.21	1.17	<0.05	<0.05	1.17
4	30	4	0.471	0.460	0.61	0.61	<0.05	<0.05	0.61		
4	57	4	0.160	0.144	0.21	0.20	<0.05	<0.05	0.20		
青森畑作園試	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
火山灰土壌 (壤土)	50%乳剤 1000倍	47/6/29	1	0	0.068	0.064	0.21	0.20	<0.05	<0.05	0.20
		47/7/10	4	0	0.466	0.438	1.04	1.00	<0.05	<0.05	1.00
	1000/10a	47/7/20	6	0	0.293	0.199	0.80	0.78	<0.05	<0.05	0.78
(畑地)	47/7/31	6	3	3	0.108	0.106	0.52	0.52	<0.05	<0.05	0.52
		6	7	6	0.076	0.075	—	0.43	—	0.10	0.53
		6	10	6	0.080	0.071	0.47	0.39	<0.05	<0.05	0.39
半減期	47/9/11	6	10	6	0.044	0.044	0.23	0.23	<0.05	<0.05	0.23
①約4日	6	21	6	0.044	0.041	0.23	0.21	<0.05	<0.05	0.21	
②約10日	6	30	6	0.044	0.041	0.23	0.21	<0.05	<0.05	0.21	
6	60	6	60	0.040	0.040	0.17	0.17	<0.05	<0.05	0.17	

①：MPPの半減期 ②：酸化代謝物を含む半減期

全 P=S 体：MPP、MPP スルホキシドおよび MPP スルホンの合計値

全 P=O 体：MPP オキソン、MPP オキシンスルホキシドおよび MPP オキシンスルホンの合計値

① 圃場試験

試料調製及 び採取場所 (特性等)	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	薬剤使用 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)						合計
					MPP		全 P=S 体		全 P=O 体		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
神奈川圃試 紙府川分場 秩積火山灰 土壌 (畑地) (畑地)	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	50%乳剤	47/6/21	1	0	1.076	0.980	2.60	2.37	<0.05	<0.05	2.37
	1000 倍	47/8/29	3	0	3.412	3.309	7.66	7.49	<0.05	<0.05	7.49
	600l/10a	47/9/11	3	3	2.456	2.355	5.78	5.59	<0.05	<0.05	5.59
			3	7	0.537	0.537	1.69	1.69	<0.05	<0.05	1.69
			3	10	0.457	0.427	1.71	1.65	<0.05	<0.05	1.65
	半減期		3	22	0.399	0.366	1.42	1.42	<0.05	<0.05	1.42
①約 2 日		3	30	0.322	0.312	1.24	1.20	<0.05	<0.05	1.20	
②約 4 日		3	66	0.116	0.111	0.22	0.21	<0.05	<0.05	0.21	
愛知農総試	無散布	—	0	—	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
湖沼堆積 土壌 (畑地) (水田)	3%微粒剤	47/7/5	1	0	1.29	1.16	1.30	1.17	<0.02	<0.02	1.17
	4kg/10a	47/7/17	3	0	0.168	0.154	0.30	0.28	<0.02	<0.02	0.28
		47/7/24	3	3	0.379	0.354	0.42	0.41	<0.02	<0.02	0.41
			3	7	0.110	0.095	0.16	0.15	<0.02	<0.02	0.15
			3	11	0.087	0.086	0.11	0.11	<0.02	<0.02	0.11
	半減期		3	21	0.095	0.086	0.13	0.12	<0.02	<0.02	0.12
	①約 6 日		3	31	0.066	0.050	0.08	0.07	<0.02	<0.02	0.07
②約 6 日		3	98	0.046	0.043	0.06	0.06	<0.02	<0.02	0.06	

①：MPP の半減期 ②：酸化代謝物を含む半減期

全 P=S 体：MPP、MPP スルホキシドおよび MPP スルホンの合計値

全 P=O 体：MPP オキソン、MPP オキシンスルホキシドおよび MPP オキシンスルホンの合計値

② 容器内試験

分析機関

試料調製及び採取場所 (特性等)	供試薬剤の 濃度・量・ 回数	薬剤使用 年月日	使用 回数	経過 日数	分析値 (ppm)						合計
					MPP		全P=S体		全P=O体		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
埼玉県熊谷市	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
沖積土壌 (水田)	原体 10ppm (乾土重当り)	47/6/6	1	0	9.485	9.440	9.48	9.44	<0.05	<0.05	9.44
			1	1	6.792	6.688	8.45	8.30	<0.05	<0.05	8.30
			1	3	7.330	7.183	8.20	8.07	<0.05	<0.05	8.07
			1	6	7.710	7.672	8.38	8.34	<0.05	<0.05	8.34
			1	13	6.463	6.346	7.11	7.08	<0.05	<0.05	7.08
			1	20	3.563	3.541	4.08	4.03	<0.05	<0.05	4.03
半減期 ①約 18 日			1	30	2.884	2.652	—	2.80	—	0.37	3.17
②約 19 日			1	45	1.048	0.901	1.23	1.15	<0.05	<0.05	1.15
埼玉県桶川市	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
火山灰土壌 (水田)	原体 10ppm (乾土重当り)	47/6/6	1	0	9.261	8.990	9.26	8.99	<0.05	<0.05	8.99
			1	1	7.444	7.061	9.39	9.00	<0.05	<0.05	9.00
			1	3	7.013	6.780	9.07	8.73	<0.05	<0.05	8.73
			1	6	7.362	7.327	8.44	8.31	<0.05	<0.05	8.31
			1	13	6.935	6.806	7.66	7.64	<0.05	<0.05	7.64
			1	20	4.347	4.233	5.10	5.05	<0.05	<0.05	5.05
半減期 ①約 25 日			1	30	4.843	4.205	—	4.38	—	0.16	4.54
②約 32 日			1	60	2.181	2.150	2.45	2.39	<0.05	<0.05	2.39
			1		1.194	1.164	1.19	1.16	<0.05	<0.05	1.16
愛知県徳島市	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
紅質土壌 (畑地)	原体 10ppm (乾土重当り)	47/6/6	1	0	8.093	8.858	9.09	8.86	<0.05	<0.05	8.86
			1	1	6.815	6.215	9.18	8.86	<0.05	<0.05	8.86
			1	3	4.560	4.504	7.60	7.54	<0.05	<0.05	7.54
			1	6	3.420	3.289	7.73	6.89	<0.05	<0.05	6.89
			1	13	0.821	0.810	2.77	2.54	<0.05	<0.05	2.54
			1	20	0.402	0.381	0.99	0.91	<0.05	<0.05	0.91
半減期 ①約 5 日			1	30	0.256	0.251	0.63	0.52	<0.05	<0.05	0.52
②約 9 日			1								
埼玉県桶川市	無散布	—	0	—	<0.005	<0.005	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
火山灰土壌 (畑地)	原体 10ppm (乾土重当り)	47/6/6	1	0	9.275	9.144	9.26	9.14	<0.05	<0.05	9.14
			1	1	6.014	5.450	9.40	8.93	<0.05	<0.05	8.93
			1	3	3.292	3.206	8.46	8.37	<0.05	<0.05	8.37
			1	6	1.524	1.506	7.87	7.62	<0.05	<0.05	7.62
			1	13	0.352	0.347	4.84	4.57	<0.05	<0.05	4.57
			1	20	0.162	0.161	1.75	1.68	<0.05	<0.05	1.68
半減期 ①約 2 日			1	30	0.159	0.159	0.85	0.82	<0.05	<0.05	0.82
②約 13 日			1								

①：MPPの半減期 ②：酸化代謝物を含む半減期

全P=S体：MPP、MPPスルホキシドおよびMPPスルホンの合計値

全P=O体：MPPオキソン、MPPオキシンスルホキシドおよびMPPオキシンスルホンの合計値

3. 水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料に塩化ナトリウム及びアセトン、ジクロロメタンを加えて振とう抽出した後、ジクロロメタン層を分取する。残った水層は同様の操作を行う。ジクロロメタン層を合わせ無水硫酸ナトリウムにて脱水後、ガスクロマトグラフ法 (FPD) により定量する。

酸化代謝物は、ガスクロマトグラフの供試液を硫酸マグネシウム及び過マンガン酸カリウムでMPPスルホン (全P=S体) とMPPオキソンスルホン (全P=O体) に酸化した後、ガスクロマトグラフ法 (FPD) により定量する。

(2) 分析対象化合物

全P=S体 : MPP (P=S, S, I)、
MPPスルホキシド (P=S, SO, II) 及び
MPPスルホン (P=S, SO₂, III) の合計値
(MPPへの換算係数=0.90)

全P=O体 : MPPオキソン (P=O, S, IV)、
MPPオキソンスルホキシド (P=O, SO, V) 及び
MPPオキソンスルホン (P=O, SO₂, VI) の合計値
(MPPへの換算係数=0.95)

(3) 試験結果

次頁

(3) 残留試験結果

分析機関：

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数 (日)	測定値 (mg/L)				合計
				全P=S体		全P=0体		
				最高値	平均値	最高値	平均値	
埼玉農試 (灰色低地土) 土性:砂壤土	MPP 2%粉剤DL	0	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	1時間	0.399	0.393	0.0076	0.0074	0.400
	4kg/10a 1回散布	1	1	0.196	0.191	0.0106	0.0106	0.202
		1	3	0.124	0.121	0.0071	0.0070	0.128
		1	7	0.0215	0.0210	0.0032	0.0031	0.0241
		1	14	0.0023	0.0023	0.0003	0.0003	0.0026
1	21	0.0005	0.0005	0.0001	0.0001	0.0006		
埼玉農試 (多湿黒ぼく土) 土性:砂壤土	MPP 2%粉剤DL	0	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	1時間	0.224	0.222	0.0025	0.0025	0.225
	4kg/10a 1回散布	1	1	0.128	0.126	0.0035	0.0034	0.129
		1	3	0.0830	0.0806	0.0052	0.0052	0.0858
		1	7	0.0155	0.0154	0.0031	0.0030	0.0184
		1	14	0.0019	0.0019	0.0003	0.0003	0.0022
1	21	0.0004	0.0004	<0.0001	<0.0001	0.0005		

①田面水

分析機関：

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数 (日)	測定値 (mg/L)						合計
				MPP		全P=S体		全P=0体		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(財)残留農薬 研究所 (灰色低地土) 土性:軽埴土 平成12年 (2000年)	MPP	0	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	3時間	0.409	0.400	0.447	0.446	0.0051	0.0050	0.4510
	5%粒剤	1	1	0.287	0.283	0.382	0.379	0.0060	0.0058	0.3848
		1	3	0.144	0.143	0.315	0.312	0.0102	0.0101	0.3221
	4kg/10a	1	7	0.0151	0.0149	0.131	0.128	0.0050	0.0050	0.1330
		1	14	0.0013	0.0013	0.0455	0.0454	0.0015	0.0015	0.0469
1	21	0.0005	0.0005	0.0140	0.0140	0.0007	0.0007	0.0147		
(財)残留農薬 研究所 (多湿黒ぼく土) 土性:埴壌土 平成12年 (2000年)	MPP	0	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	3時間	0.275	0.271	0.323	0.319	0.0039	0.0038	0.3228
	5%粒剤	1	1	0.245	0.242	0.373	0.370	0.0058	0.0058	0.3758
		1	3	0.122	0.122	0.392	0.386	0.0086	0.0086	0.3936
	4kg/10a	1	7	0.0035	0.0034	0.165	0.164	0.0045	0.0044	0.1684
		1	14	0.0004	0.0004	0.0502	0.0492	0.0016	0.0016	0.0508
1	21	0.0003	0.0003	0.0207	0.0207	0.0008	0.0008	0.0215		

②浸透水

分析機関：

試料調製 及び 採取場所	被験物質の 処理方法 濃度・量	使用 回数	経過 日数 (日)	測定値 (mg/L)						合計
				MPP		全P=S体		全P=0体		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(財)残留農薬 研究所 (灰色低地土) 土性:軽埴土 平成12年 (2000年)	MPP	0	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	7	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	14	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	21	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
(財)残留農薬 研究所 (多湿黒ぼく土) 土性:埴壌土 平成12年 (2000年)	MPP	0	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	7	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	14	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002
		1	21	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0002

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

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	試験方法	試験水温(°C)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ 値(ppm)				試験機関(報告年)
						24時間	48時間	72時間	96時間	
1 GLP	魚類急性毒性試験原体	コイ	(7尾/群)	半止水式	21.9 ~ 22.2	3.1	2.8	2.4	2.4*	
2 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験原体	ミジンコ	(20頭/群)	半止水式	19.1 ~ 20.0	0.0017*	0.00087*	—	—	
3 GLP	藻類生長阻害試験原体	藻類 [#]	初期濃度 10 ⁴ cell/ mL	振とう培養法	23.8 ~ 24.8	ErC ₅₀ : (0h-72h) 1.60*				
4 GLP	魚類急性毒性試験原体 5%粒剤	コイ	(10尾/群)	止水式	25± 0.5	52	52	46	42	
5 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 5%粒剤	ミジンコ	(20頭/群)	半止水式	20.7 ~ 20.8	0.056	0.12	—	—	
6 GLP	藻類生長阻害試験 5%粒剤	藻類 [#]	初期濃度 10 ⁴ cell/ mL	振とう培養法	22.9 ~ 23.0	ErC ₅₀ : (0h-72h): 26.8				
7 GLP	魚類急性毒性試験原体 50%乳剤	コイ	(7尾/群)	止水式	21.9 ~ 22.3	6.0	5.0	5.0	5.0	
8 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害試験 50%乳剤	ミジンコ	(20頭/群)	半止水式	19.7 ~ 20.2	0.072	0.019	—	—	
9 GLP	藻類生長阻害試験 50%乳剤	藻類 [#]	初期濃度 10 ⁴ cell/ mL	振とう培養法	22.9 ~ 23.0	ErC ₅₀ : (0h-72h): 1.26 NOEC _r : (0h-72h): 0.5				

* 結果の数値は分析値に基づく

[#] *Selenastrum capricornutum*, ^{*} *Pseudokirchneriella subcapitata*

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕

番号	供試生物 (齢期)	1群あたり 供試数	被検物質	処理量/試験方法	結果	試験機関 (報告年)
1	蚕 春嶺 x 鐘月 4 齡起蚕	20 頭	原体	各濃度の原体希釈液に桑葉を浸漬し、風乾した後給餌した。	死虫率 >1000ppm : 100% 500ppm : 42.5% <250ppm : 0%	
2	蚕 春嶺 x 鐘月 4 齡起蚕	20 頭 2 反復	50%乳剤	各濃度の希釈液に桑葉を浸漬し、風乾した後給餌した。	死虫率 >1000ppm : 100% 500ppm : 35% 250ppm : 5% <125ppm : 0%	
3	蚕 錦秋 x 鐘和 4 齡起蚕	20 頭 2 反復	原体	1000 倍液を桑葉に散布。散布後、所定日数が経過した後、処理葉を給桑。	安全日数 15 日	

2-2 ミツバチ

番号	供試生物 (齢期)	1群あたり 供試数	被検物質	処理量/試験方法	結果	試験機関 (報告年)
4	ミツバチ (羽化 3~5 日齢)	接触毒性 10 頭 3 反復	原体 アセトンに溶解	接触毒性; $\mu\text{g}/\text{頭}$ 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4	LD_{50} ($\mu\text{g}/\text{頭}$) 48 時間: 0.071	
		経口毒性 10 頭 3 反復	原体 界面活性剤で 乳化後、しよ 糖液で希釈	経口毒性; ppm 0.025, 0.25, 2.5, 25, 250	LC_{50} (ppm) 24 時間: 15.61 48 時間: 11.98	

2-3 天敵

番号	供試生物 (齢期)	1群あたり 供試数	被検物質	処理量/試験方法	結果	試験機関 (報告年)
5	タイリクメイナカメ ムシ (1 齡幼虫)	10 頭 4 反復	50%乳剤	1000 倍 $2\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 散布 (ドライフィルム法)	48 時間後死亡率: 100%	
6	ヤマトカガク (1 齡幼虫)	30 頭 (反復無 し)	50%乳剤	1000 倍 $2\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 散布 (ドライフィルム法)	48 時間後死亡率: 100%	
7	チカブリガニ (第 1 若虫)	2~10 頭 6 反復	50%乳剤	1000 倍 $4.2\text{mg}/\text{cm}^2$ 散 布 (リーフディスク法)	48 時間後死亡率: 92.6%	

2-4 鳥類

番号	試験の種類・被験物質	供試生物	1群当たりの供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 又はLC ₅₀ 及び無影響量 (mg/kg)	観察された影響等	試験機関 (報告年)
8 GLP	急性経口毒性試験 原体	コリン ウズラ	雌雄各 5羽/群	強制 経口	0, 0.75, 1.5, 3.0, 6.0, 24.0	LD ₅₀ : 7.2 NOEL: 1.5	運動失調, 低反応性, 振せん, 流涎, 痙攣および死亡	
9 GLP	5日間混餌投与試験 原体	コリン ウズラ	雌雄各 10羽/群	混餌	0, 31, 62, 131, 263, 469, 1079, 2031ppm	LC ₅₀ : 60ppm NOAEL: <31ppm	運動失調, 翼脱臼, 低反応性, 流涎, 下痢, 振せん, 痙攣および死亡	

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

1) バイジット乳剤 (MPP 50.0%)

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐かせないで、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤の解毒剤としては、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) 原液は眼に対して刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。

また散布液も眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。

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) 原液は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。

付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(5) 散布の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除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、うがいをするとともに洗眼すること。

2) バイジット粒剤 (MPP 5.0%)

(1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。

誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。

本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。

(2) 本剤の解毒剤としては、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) 散布の際は農業用マスク、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、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。

2. 解毒法及び治療法

解毒剤としては、硫酸アトロピン製剤及びPAM製剤が有効である。

3. 製造時、使用時等における事故例

他の有機リン化合物と同様、抗コリンエステラーゼ活性を有するため、散布時に適切な服装をせず、注意が払われない場合には、頭痛、嘔吐、腹痛などの典型的な抗コリンエステラーゼ作用に基づく症状を見る例がある。

なお、製造時、使用時等における事故例については、現在まで報告はない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

VIII 毒性

1. 原体を用いた試験成績

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	マウス	♂♀各15	経口	♂♀: 0, 25, 50, 78, 100, 130, 170, 220, 280, 360, 460	♂: 272 ♀: 273		毒 - 10
				腹腔	♂♀: 0, 10, 25, 50, 78, 100, 130, 170, 220, 280, 360	♂: 215 ♀: 227		
				皮下	♂♀: 0, 25, 50, 100, 130, 170, 220, 280, 360, 460	♂: 224 ♀: 252		
				経皮	♂♀: 0, 100, 200, 500, 1000, 2000,	♂♀: 約 2000		
		ラット	♂♀各15	経口	♂: 0, 25, 50, 100, 200, 220, 280, 360, 460, 600, 780 ♀: 0, 50, 100, 200, 220, 280, 360, 460, 600, 780, 1000	♂: 320 ♀: 509		
				腹腔	♂: 0, 10, 25, 50, 100, 200, 280, 360, 460, 600, 780, 1000, 1300 ♀: 0, 25, 50, 100, 200, 280, 360, 460, 600, 780, 1000, 1300	♂: 479 ♀: 672		
				皮下	♂♀: 0, 50, 100, 200, 280, 360, 460, 600, 780, 1000, 1300	♂: 658 ♀: 757		
				経皮	♂♀: 0, 100, 200, 500, 1000, 2000,	♂: 2000 ♀: ≥2000		
2	<u>急性毒性</u> (14日間観察)	ラット	♂♀: 各10	吸入流動式	1時間暴露 ♂♀: 272, 834, 1197 (mg/m ³)	LC ₅₀ ♂♀: >1197 (mg/m ³)		毒 - 14
					4時間暴露 ♂: 53, 291, 331, 369, 567, 813, 844, 1149, 2208, 2472 ♀: 53, 291, 331, 567, 813, 844, 1149, 2472 (mg/m ³)	♂: 約 1200 ♀: 約 800 (mg/m ³)		
					4時間/日×5回暴露 ♂♀: 0, 11, 55, 212 (mg/m ³)	♂: 約 212 ♀: >55, <212 (mg/m ³)		

アンダーライン; 薬事・食品衛生審議会にて評価済み

Confidential

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
3	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	6	塗布 (24時間)		軽微刺激性		毒 - 16	
	眼刺激性 (21日間観察)	ウサギ	6	滴下		刺激性なし			
4 GLP	皮膚感作性 Maximization	モルモット	感作群 ♂20 無感作群 ♂10	感作：皮内0.2%液 貼付 50%液 惹起：貼付 12.5%液		皮膚感作性なし		毒 - 18	
5 GLP	急性神経毒性	ラット	♂♀各 12+6	経口	♂：0, 1, 50, 125 ♀：0, 1, 75, 225	コリンエステラーゼ阻害 ♂：1 ♀：0.7 神経毒性 ♂：125 ♀：225 神経毒性なし		毒 - 21	
6 GLP	急性遅発性神経毒性	ニワトリ	♀40, (対照, TOCP:各 群♀13)	経口	0, 40	遅発性神経毒性なし		毒 - 29	
7	反復経口投与毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀各 10	飼料混入	0, 1, 3, 12, 50, 200ppm ♂：0, 0.077, 0.228, 1.002, 4.042, 18.93 ♀：0, 0.088, 0.256, 1.139, 4.667, 20.03 mg/kg/日	♂♀3ppm ♂：0.228 ♀：0.256 mg/kg/日		毒 - 33	
7 続き	反復経口投与毒性 (3ヶ月)	マウス	♂♀各 10	飼料混入	0, 1, 3, 12, 50, 200ppm ♂：0, 0.153, 0.304, 1.868, 7.892, 30.13 ♀：0, 0.175, 0.553, 2.158, 8.608, 38.67 mg/kg/日	♂♀3ppm ♂：0.304 ♀：0.553 mg/kg/日		毒 - 39	
8	反復経口投与毒性 (16週間)	ラット	♂♀各 12	飼料混入	♂♀：0, 2, 3, 5, 25, 100 ppm	♂♀5ppm		毒 - 44	
9	反復経口投与毒性 (12週間)	イヌ	♂♀各 2	飼料混入	♂♀：0, 2, 5, 50 ppm	♂♀5ppm		毒 - 46	
10 除外	21日間反復経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められることから試験除外							毒 - 47

アンダーライン;薬事・食品衛生審議会での評価済み

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)	LD50値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11 除外	90日間反復吸入毒性							毒 - 48
	急性吸入毒性に関する試験成績の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外							
12 GLP	反復経口投与神経毒性 (90日間)	ラット	♂♀各 12+6	飼料混入	♂♀: 0, 2, 25, 125 ppm ♂: 0, 0.13, 1.63, 8.50, ♀: 0, 0.17, 2.19, 12.62 mg/kg/日	コリンエステラーゼ阻害 2ppm ♂: 0.13 ♀: 0.17 mg/kg/日 神経毒性 125ppm ♂: 8.50 ♀: 12.62 mg/kg/日		毒 - 49
13	30日間反復投与遅発性神経毒性 (投与終了後30日間観察)	ニワトリ	♀8	飼料混入	0, 10, 25, 50, 100 ppm	神経毒性なし		毒 - 59
14	反復経口投与毒性 (1年)	ラット	♂♀各 25	飼料混入	♂♀: 0, 2, 3, 5, 25, 100 ppm	♂♀3ppm 0.15mg/kg/日		毒 - 61
15	反復経口投与毒性 (2年)	ラット	投与群: ♂♀各 50 対照群: ♂♀各 100	飼料混入	♂♀: 0, 3, 15, 75 ppm ♂: 0, 0.14, 0.72, 3.74, ♀: 0, 0.19, 0.93, 4.64 mg/kg/日	3ppm ♂: 0.14 ♀: 0.19 mg/kg/日		毒 - 64
16 GLP	1年間反復経口投与毒性/発がん性	ラット	1年間 ♂♀各 20 発がん性 ♂♀各 50	飼料混入	♂♀: 0, 5, 20, 100 ppm ♂: 0, 0.2, 0.8, 5.2 mg/kg/日 ♀: 0, 0.3, 1.3, 7.3 mg/kg/日 1年間投与群の用量設定は下線のみ	♂♀: <5ppm ♂: <0.2 ♀: <0.3 mg/kg/日		毒 - 76
17	反復経口投与毒性 (2年)	イヌ	♂♀各 4	飼料混入	♂♀: 0, 3, 10, 30 (50, 60) ppm ♂: 0, 0.09, 0.31, 1.23 ♀: 0, 0.10, 0.33, 1.25 mg/kg/日	♂♀: 3ppm ♂: 0.09 ♀: 0.10 mg/kg/日		毒 - 96

アンダーライン; 薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
18 GLP	反復経口投与毒性 (1年)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	♂♀ : 0, 2, 10, 50 ppm ♂ : 0, 0.056, 0.258, 1.288 ♀ : 0, 0.056, 0.262, 1.182 mg/kg/日	♂♀ : 10ppm ♂ : 0.258 ♀ : 0.262 mg/kg/日		毒 - 100
19	反復経口投与毒性 (2年)	サル	♂♀各5	経口	♂♀ : 0, 0.02, 0.07, 0.2 mg/kg/日	♂♀ : 0.07 mg/kg/日		毒 - 108
20 GLP	発がん性 (2年)	マウス	♂♀各80	飼料混入	♂♀ : 0, 0.1, 1, 5, 25 ppm ♂ : 0, 0.03, 0.40, 1.95, 9.42 ♀ : 0, 0.03, 0.47, 2.25, 10.63 mg/kg/日	5ppm ♂ : 1.95 ♀ : 2.25 mg/kg/日		毒 - 110
21	ヒトに対する安全性 (4週間)	男性	4名	経口	0, 0.02, 0.07 mg/kg/日	0.07mg/kg/日		毒 - 124
22	ヒトの中毒の治療	男性	50%乳剤	経口	主にアトロピン治療	後遺症なく退院		毒 - 126
		男性	50%乳剤	経口	アトロピンで治療	後遺症なく退院		毒 - 127
		女性	40%水和剤	経口	アトロピンと PAM で治療	血清 ChE 阻害はあるが、中毒症状発現せず		毒 - 128
23	繁殖性 (3世代)	ラット	♂各10 ♀各20	飼料混入	♂♀ : 0, 3, 15, 75ppm	親動物 : 15ppm 新生児 : 75ppm 繁殖性 : 75ppm 次世代に及ぼす影響なし		毒 - 129
24 GLP	繁殖性 (2世代)	ラット	♂♀各30	飼料混入	♂♀ : 1, 2, 14, 100 ppm	親動物 : 2ppm ÷ 0.16mg/kg/日 新生児 : 14ppm 繁殖性 : 14ppm ÷ 1.12mg/kg/日		毒 - 132
25	催奇形性	ラット	♀各19~20	経口 (妊娠6~15日)	0, 1, 3, 10 mg/kg/日	催奇形性なし 母動物、胎児 : 10mg/kg/日		毒 - 139
26 GLP	催奇形性	ラット	♀各33	経口 (妊娠6~15日)	0, 1, 4.2, 18 mg/kg/日	催奇形性なし 母動物 : <1 胎児 : 18 mg/kg/日		毒 - 141

アンダーライン;薬事・食品衛生審議会での評価済み

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
27	催奇形性	ウサギ	♀各 20	経口 (妊娠6~18日)	0, 2, 6, 18 mg/kg/日	催奇形性なし 母動物; 2mg/kg 日 胎児; 6mg/kg 日		毒 - 149
28 GLP	催奇形性	ウサギ	♀各 17	(妊娠6~18日)	1, 2.75, 7.5 mg/kg/日	催奇形性なし 母動物; 1mg/kg 日 胎児; 2.75mg/kg 日		毒 - 151
29	Rec Assay Ames 試験 復帰変異	Rec Assay H-17, M-45 Ames TA100, TA98, TA1535, TA1537 WP2uvrA	2プレート/ 群	in vitro	Rec Assay 0.02mL/disc 0, 1, 5, 10, 25, 50, 100 (V/V)% Ames S-9 Mix 無添加, 添加 0, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000µg/プレート	DNA 損傷作用 なし。 TA1535 株に S-9Mix 存在下 で弱い変異原性 あり。		毒 - 158
30	Rec Assay Ames 試験 復帰変異	Rec Assay H-17, M-45 Ames TA100, TA98, TA1535, TA1537	2プレート/ 群	in vitro	Rec Assay 3, 30, 300µg/disk Ames S-9 Mix 無添加 0, 1000µg/プレート 添加 0, 0.1, 10, 1000µg/ プレート	DNA 損傷作用 なし。 変異原性作用 なし。		毒 - 162
31 GLP	Ames 試験 復帰変異	TA100, TA98, TA1535, TA1537	4プレート/ 群 2回繰り 返し	in vitro	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 8, 40, 200 1000, 5000µg/プレート	変異原性作用 なし。		毒 - 165
32 GLP	優性致死	マウス	♂各 50 (60mg/kg 60匹) ♀: 600	経口	0, 30, 60	変異原性作用 なし。		毒 - 169
33 GLP	染色体異常 in vitro	チャイニーズ ハムスター肺 由来 CHL 細胞	2プレート/ 濃度	1 直接法 2 代謝活性化法	0, 23.5, 47.0, 94.0µg/mL	陰性		毒 - 172
34 GLP	染色体異常 in vivo	マウス 骨髓細胞	♂各 6	腹腔内	0, 43.8, 87.5, 175	染色体異常誘 発性なし		毒 - 174
35 GLP	小核試験	マウス	♂各 5 40mg/kg 4例追加 80mg/kg 5例追加	腹腔内	0, 20, 40, 80 投与回数 2回 (24時間間隔)	染色体異常誘 発性なし		毒 - 177

アンダーライン; 薬事・食品衛生審議会にて評価済み

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
36	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状 (Irwin)	マウス	♂各6	腹腔内	0, 5, 10, 20, 50, 100, 200	5	
		体温	ウサギ	各3	静脈	0, 50, 100, 150, 200	150		
	呼吸循環系	血圧	ウサギ	各3~5	静脈	0, 100, 150, 200, 300	100		
		呼吸		各5		0, 100, 150, 200, 250	-		
		心電図		各3~5		0, 100, 150, 200, 250	100		
	自律神経系	ウサギ	各5	静脈	0, 50, 100, 150, 200	-			
	消化器系	腸管運動	ウサギ	各3~5	静脈	0, 100, 150, 200, 250	100		
	腎機能	ラット	♂各6	皮下	0, 25, 50, 100, 200, 250	200			
	血液系	溶血	ウサギ		血液浮遊液	0, 1, 10, 100 µg/mL 1, 10, 100 mg/mL	100mg/mL		
		血液凝固		各5	静脈	0, 50, 100, 150, 200	150		
ChE 阻害	ウサギ	各6	静脈	0, 50, 100, 150, 200	-				

アンダーライン: 薬事・食品衛生審議会で評価済み

2. 代謝物を用いた試験成績

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1	代謝物*の 急性毒性 代謝物II 代謝物III 代謝物IV 代謝物V 代謝物VI 代謝物VII 代謝物VIII 代謝物IX	ラット		経口 腹腔		経口 II♂ : 125 ¹⁾ III♂ : 125 ¹⁾ IV♂ : 125 ¹⁾ V♂ : 50 ¹⁾ VI♂ : 30 ¹⁾ VII♀ : 6500 ³⁾ VIII♀ : 3500 ³⁾ IX♀ : 7000 ³⁾ 腹腔 II♀ : 250 ²⁾ III♀ : 250 ²⁾ IV♀ : 26 ²⁾ V♀ : 22 ²⁾ VI♀ : 9 ²⁾		毒 - 186

* 巻末の代謝分解物一覧を参照

- 1) 雄ラット, Francis and Barnes, 1963 年による, 2) 雌ラット, Dubois and Kinoshita, 1964 年による,
3) 雌ラット, Nelson, 1967 年による
アンダーライン; 薬事・食品衛生審議会にて評価済み

3. 製剤を用いた試験成績

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1	急性毒性 (50%乳剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各 15	経口	♂: 0.15, 0.20, 0.26, 0.34, 0.44, 0.57 ♀: 0.30, 0.39, 0.42, 0.46, 0.51, 0.66, 0.86 mL/kg	♂:0.29 ♀:0.48 mL/kg		毒-187	
2 GLP	急性毒性 (50%乳剤) (14日間観察)	マウス	♂♀各 10~20	経口	♂: 270, 350, 450, 590, 770, 1000 ♀: 210, 270, 350, 450, 590, 770, 1000	♂:520 ♀:490		毒-189	
3	急性毒性 (50%乳剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各 15	経皮	♂: 0.89, 1.17, 1.52, 1.67, 2.31, 3.00 ♀: 0.89, 1.15, 1.49, 1.67, 1.95, 2.52 mL/kg	♂:1.68 ♀:1.54 mL/kg		毒-191	
4 除外	急性吸入 (50%乳剤) (14日間観察)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外							毒-193
5 GLP	皮膚刺激性 (50%乳剤) (14日間観察)	ウサギ	♂♀6	背部に貼布	原液, 30倍希釈液 0.5mL/パッチ	原液; 軽度刺激物 30倍希釈液; 非刺激物		毒-194	
6 GLP	眼刺激性 (50%乳剤) (21日間観察)	ウサギ	非洗眼群: ♀6 洗眼群: ♀3 希釈群 ♀6	片側眼に強制投与	原液, 30倍希釈液 0.1mL	原液; 重度刺激物 洗眼効果あり 30倍希釈液: 軽度刺激物		毒-196	
7 GLP	皮膚感作性 (50%乳剤) Maximization	モルモット	♀20	皮内感作: 貼布感作: 貼布惹起:	0.17% 5% 0.5%, 5%	皮膚感作性なし		毒-198	

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)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8 GLP	急性毒性 (5%粒剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 3500, 4900, 6860	♂♀:>6860		毒-200
9 GLP	急性毒性 (5%粒剤) (14日間観察)	マウス	♂♀各6	経口	♂: ♀ 3500, 4900, 6860	♂:6000 ♀:5800		毒-202
10 GLP	急性毒性 (5%粒剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀:2000	♂♀:>2000		毒-204
11 除外	急性吸入 (5%粒剤) (14日間観察)	本剤はくん蒸剤、くん煙剤等当該農薬の成分物質を気化させて使用する農薬以外の農薬であることから試験除外						毒-206
12 GLP	皮膚刺激性 (5%粒剤) (72時間観察)	ウサギ	♀6	背部に貼布	500mg	無刺激物		毒-207
13 GLP	眼刺激性 (5%粒剤) (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群: ♀6 洗眼群: ♀3	片側眼に強制投与	100mg	軽微刺激性あり 洗眼効果あり		毒-208
14 GLP	皮膚感作性 (5%粒剤) Buehler (約6週間観察)	モルモット	♀10	貼付感作:100% 貼布惹起:4, 10, 40, 100%		皮膚感作性なし		毒-210

1. 原体

(1) 急性毒性

MPP の急性毒性試験

(毒性資料 No. 原体-1)

試験機関:

報告書作成年月日:

検体の純度 : %
試験動物 : ICR 系マウス(試験開始時;4.5 週齢), 1 群雌雄各 15 匹
 SD 系ラット(試験開始時;7 週齢), 1 群雌雄各 15 匹
観察期間 : 14 日間

【試験方法】

1) 検体調製

本検体を所定量秤量後、乳化剤(Emulgator W)0.5%を含む蒸留水(経口投与時)または生理食塩水(腹腔内、皮下投与時)にて各濃度乳化液を調製した。また、経皮投与時にはアセトンで検体を希釈調製し、これを塗布液とした。

2) 投与方法

上記乳化液をマウスでは体重 10g あたり 0.1mL、ラットでは 100g あたり 0.5mL を投与容量とし、経口、腹腔内、皮下にそれぞれ投与した。

経皮投与に際しては、剃毛部皮膚に上記アセトン溶液をマウス体重 10g あたり、0.04mL、ラット 100g あたり 0.2mL を塗布し、24 時間ガーゼで固定した後、塗布面を微温湯で洗浄した。以上の各投与経路とも対照群には担体のみを同様に処理した。

【試験結果】

動物種	ICR系マウス		ICR系マウス	
投与方法	経口		腹腔内	
投与量(mg/kg)	♂♀ 0, 25, 50, 78, 100, 130, 170, 220, 280, 360, 460		♂♀ 0, 10, 25, 50, 78, 100, 130, 170, 220, 280, 360	
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	♂:272 (248~298)	♀:273 (248~300)	♂:215 (195~237)	♀:227 (205~254)
最小致死量(mg/kg)	♂:170	♀:170	♂:130	♀:130
最大無作用量(mg/kg)	♂:25	♀:25	♂:10	♀:10
死亡開始時間及び 終了時間	♂ 1時間~4日 ♀ 1時間~4日		♂ 3時間~3日 ♀ 3時間~3日	
症状発現時間及び 消失時間	♂ 10分~5日 ♀ 10分~5日		♂ 10分~5日 ♀ 10分~5日	

動物種	ICR系マウス		ICR系マウス	
投与方法	皮下		経皮	
投与量(mg/kg)	♂♀ 0, 25, 50, 78, 100, 130, 170, 220, 280, 360, 460		♂♀ 0, 100, 200, 500, 1000, 2000	
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	♂:224 (206~244)	♀:252 (228~278)	♂:約2000	♀:約2000
最小致死量(mg/kg)	♂:170	♀:170	♂:2000	♀:2000
最大無作用量(mg/kg)	♂:25	♀:25	♂:100	♀:100
死亡開始時間及び 終了時間	♂ 6時間~3日 ♀ 6時間~2日		♂ 1日~3日 ♀ 1日~2日	
症状発現時間及び 消失時間	♂ 15分~4日 ♀ 15分~4日		♂ 2時間~5日 ♀ 2時間~4日	

動物種	SD系ラット		SD系ラット	
投与方法	経口		腹腔内	
投与量(mg/kg)	♂ 0, 25, 50, 100, 200, 220, 280, 360, 460, 600, 780	♀ 0, 50, 100, 200, 220, 280, 360, 460, 600, 780, 1000	♂ 0, 10, 25, 50, 100, 200, 280, 360, 460, 600, 780, 1000, 1300	♀ 0, 25, 50, 100, 200, 280, 360, 460, 600, 780, 1000, 1300
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	♂:320 (291~353)	♀:509 (452~575)	♂:479 (424~537)	♀:672 (599~753)
最小致死量(mg/kg)	♂:220	♀:280	♂:280	♀:460
最大無作用量(mg/kg)	♂:25	♀:50	♂:10	♀:25
死亡開始時間及び 終了時間	♂ 6時間~5日 ♀ 1日~5日		♂ 12時間~3日 ♀ 12時間~5日	
症状発現時間及び 消失時間	♂ 15分~7日 ♀ 20分~7日		♂ 10分~7日 ♀ 10分~7日	

動物種	SD系ラット		SD系ラット	
投与方法	皮下		経皮	
投与量(mg/kg)	♂ ♀ 0, 50, 100, 200, 280, 360, 460, 600, 780, 1000, 1300		♂ ♀ 0, 100, 200, 500, 1000, 2000	
LD50(mg/kg) (95%信頼限界)	♂:658 (583~743)	♀:757 (678~847)	♂:2000	♀:≥2000
最小致死量(mg/kg)	♂:360	♀:460	♂:2000	♀:2000
最大無作用量(mg/kg)	♂:50	♀:50	♂:100	♀:100
死亡開始時間及び 終了時間	♂ 1日~7日 ♀ 12時間~12日		♂ 2日~9日 ♀ 3日~5日	
症状発現時間及び 消失時間	♂ 30分~14日 ♀ 30分~14日		♂ 3時間~14日 ♀ 6時間~11日	

1) 中毒症状

経口、腹腔内、皮下、経皮のいずれの投与経路においても活動性の低下、振せん、流涎、流涙(ラットでは紅涙)、呼吸数の減少などの中毒症状を示し、重篤な個体は呼吸困難を伴って死亡した。

2) 種差および性差

急性毒性値および一般症状観察から、ラットに比してマウスで本検体の毒性が強くあらわれ種差を認めた。また、ラットでは明らかな性差が認められ、雄ラットのほうが本検体に対し高い感受性を示した。

3) 剖検

死亡および14日間生存した動物について剖検を行ったが、マウス、ラット共いずれの投与経路においても本検体に起因すると思われる特記すべき肉眼的異常所見は認められなかった。

MPP のラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-2)

試験機関:

報告書作成年月日:

検体の純度 : %
 試験動物 : ウィスター系ラット(試験開始時;雄 187g, 雌 182g)、
 1 群雌雄各 10 匹
 観察期間 : 14 日間

【試験方法】

試験には流動式吸入装置を用い、検体をエタノールとルトロールの 1:1 の混液に溶解し、エアロゾル化してチャンパー内に噴霧した。

吸入時間は 1 時間、4 時間暴露および 4 時間/日×5 回暴露とし、その気中の検体濃度を化学分析により測定した。結果の記載は分析値を用いた。暴露後 14 日間の中毒症状および動物の死亡を観察し、最終日に動物を屠殺し剖検した。また、4 時間/日×5 回暴露では体重とコリンエステラーゼ値も測定した。

【試験結果】

投与方法	吸入	吸入	吸入
投与量(mg/m ³)	♂♀ : 272, 834, 1197	♂ : 53, 291, 331, 369, 567, 813, 844, 1149, 2208, 2472 ♀ : 53, 291, 331, 567, 813, 844, 1149, 2472	♂♀ : 0, 11, 55, 212
暴露時間	1 時間暴露	4 時間暴露	4 時間/日×5 回暴露
LC ₅₀ (mg/m ³)	♂♀ : >1197	♂ : 約 1200 ♀ : 約 800	♂ : 約 212 ♀ : >55, <212
最小致死量	♂♀ : >1197	♂ : 331 ♀ : 567	♂♀ : 212
最大無作用量*	♂♀ : 272	♂♀ : -	♂♀ : 55
死亡開始時間および終了時間	♂♀ : -	♂ : 1~3 日 ♀ : 2~4 日	♂ : 6~8 日 ♀ : 2~6 日

*:一般症状の観察で検体に起因した変化が認められなかった最大投与量

1) 一般症状

各試験とも行動抑制とコリンエステラーゼの抑制症状が認められ、高濃度では呼吸の抑制も認められた。

2) 体重

4時間/日×5回の暴露後の観察期間に、体重を測定した時、212mg/m³群では、体重の抑制が認められたが、雌では死亡率が増加したため、平均体重値を算定できなかった。

3) コリンエステラーゼ (ChE) 活性

4時間/日×5回を吸入させた試験で、暴露期間中と暴露後72時間に血漿と血球 ChE 値を各濃度雌雄5匹について、眼窩静脈叢より採血し測定した。

その結果、血漿 ChE 値は全濃度群で可逆性の抑制を示した。血球 ChE 値は最高濃度の 212mg/m³で雌雄とも中程度に抑制され、暴露後3日では回復の徴候はなかった。

Confidential

(2)皮膚及び眼に対する刺激性

MPP のウサギの皮膚と眼に対する一次刺激性試験

(毒性資料 No. 原体-3)

試験機関：

報告書作成年月日：

検体の純度 : %
 試験動物 : ニュージーランド雌雄白ウサギ, 試験開始時 ; 3~4kg
 観察期間 : 皮膚刺激試験は 24 時間暴露後 72 時間観察
 眼刺激試験は 24 時間暴露後 21 日間観察

【試験方法】

皮膚刺激試験 ; 米国の農務省によって勧告されている指針 (Fed. Reg. Vol. 38, 187, 27019, 1973) に従って試験を実施した。

眼刺激試験 ; 米国の省間規制連絡グループによって勧告されている指針 (1981 年 1 月) に従って試験を実施した。

【試験結果】

1) 皮膚刺激試験

動物 番号	症状	毒性所見				一次刺激値
		無損傷皮膚		損傷皮膚		
		24 時間	72 時間	24 時間	72 時間	
1	紅斑	0	1	0	1	8 匹の平均値を 合計して 4 で 割った値
	浮腫	0	0	0	0	
2	紅斑	0	1	0	1	
	浮腫	0	0	0	0	
3	紅斑	0	0	0	0	
	浮腫	0	0	0	0	
4	紅斑	0	0	0	0	
	浮腫	0	0	0	0	
5	紅斑	0	2	0	2	
	浮腫	0	0	0	0	
6	紅斑	0	1	0	1	
	浮腫	0	0	0	0	
平均	紅斑	0	0.8	0	0.8	0.4
	浮腫	0	0	0	0	

従って、本検体にはウサギの皮膚に軽微な刺激性が認められた。

2) 眼刺激性試験

眼結膜囊に本検体を 24 時間暴露した時、次の結果が得られた。

番号	検査部位	観察時期							動物の 反応	試験 結果
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日	21 日		
1	角膜	0	0	0	0	0	0	0	陰性	陰性
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜 紅斑	1	0	0	0	0	0	0		
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0		
2	角膜	0	0	0	0	0	0	0	陰性	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜 紅斑	1	0	0	0	0	0	0		
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0		
3	角膜	0	0	0	0	0	0	0	陰性	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜 紅斑	1	0	0	0	0	0	0		
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0		
4	角膜	0	0	0	0	0	0	0	陰性	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜 紅斑	0	0	0	0	0	0	0		
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0		
5	角膜	0	0	0	0	0	0	0	陰性	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜 紅斑	1	0	0	0	0	0	0		
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0		
6	角膜	0	0	0	0	0	0	0	陰性	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜 紅斑	1	0	0	0	0	0	0		
	腫脹	0	0	0	0	0	0	0		
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0		

従って、本検体にはウサギの眼に対して一次刺激性はなかった。

(3) 皮膚感作性

MPP のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法)

(毒性資料 No. 原体-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日:

検体の純度 : %
試験動物 : DHPW 系雄モルモット、1 群 20 匹 (対照群 10 匹)
試験開始時 : 5 ~ 7 週齢 (288 ~ 295g)
試験期間 : 約 3 週間

【試験方法】

MAGNUSSON と KLIGMAN の Maximization 法により行った。

1. 皮内感作

a 試験群 (感作群)

第一注射部位 (上部 両側)

Freund の完全アジュバントと滅菌生理食塩水の 1 : 1 の等量混合液

第二注射部位 (中間部 両側)

0.2% 検体液 (溶媒 : クレモホア EL (最終濃度 2% v/v) 滅菌生理食塩水)

第三注射部位 (尾部 両側)

2% クレモホア EL 滅菌生理食塩水で調製した検体液と Freund の完全アジュバントとの等量混合液で、検体の濃度は 0.2% とした。

b) 対照群 (無感作群)

対照群動物は試験群と同様に処置したが、第二と第三注射部位の調製液には検体が含まれていなかった。

2. 貼付感作 (皮内注射 1 週間後)

貼付部位には貼付感作 24 時間前にパラフィン油で調整した 10% ラウリル硫酸ナトリウムを塗布し、以下のように処理した非アレルギー性ろ紙 (2×4 cm) を注射部位の上または間に貼付し、アルミホイルで覆い、Fermoflex の粘着性テープで皮膚に 48 時間固定した。

非アレルギー性ろ紙は以下のように処理した。

a) 試験群 : 50% 検体液 (溶媒 : 2% クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水)

b) 対照群 : 溶媒 (2% クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水)

3. 貼付惹起（皮内注射から3週間後）

貼付感作後2週目の投与24時間前に動物を刈毛し、Pilicaクリームで脱毛した。試験群と対照群では、12.5%の検体調製液(2%クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水で調製した溶液で調製)に浸した非アレルギー性ろ紙を左腹側部に置き Saniplast 閉塞包帯で24時間皮膚に固定した。比較のため、同様の担体ろ紙を右腹側部に処理した。これには溶媒(2%クレモホア EL 含有滅菌生理食塩水)が浸してあった。

4. 反応の評価

投与部皮膚のろ紙を除去し、除去後24時間と48時間の皮膚反応を、肉眼的に評価した。

5. 感作性の有無の評価

結果は、検体処理部に反応している動物数から担体処理部に刺激反応を示した動物数を減じて評価した(24時間後と48時間後の観察時間はここでは無関係である。)。この方法は試験群および対照群の両者に使用し各群の結果を調整し比較した(調整値)。

【試験結果】

1) 一般検査

試験期間中、少なくとも1日2回(週末と休日は1回)、一般状態を観察したが、動物は何ら副作用を示さず全例が生存した。

2) 体重

体重を試験開始時と週毎および試験開始後25日目(惹起の最終評価時点)に測定したが、試験群動物は対照群と同様の増体重を示した。

3) 感作性の有無

惹起(12.5%液)陽性反応動物数

試験群(20匹)		対照群(9匹*)	
検体処理部	担体処理部	検体処理部	担体処理部
0	0	0	0
調整値 0(0%)		0(0%)	

*:1匹は処理ミスにより評価不能

以上の結果から本検体には感作性は認められなかった。

Confidential

なお、既知の皮膚感作性陽性物質 について、別に実施した Maximization 法による試験結果を次に示す。

皮膚反応を示した動物数
皮内感作濃度：5%
貼付感作濃度：5%

第1回惹起(2%液使用)陽性反応動物数

試験群(18匹)		対照群(10匹)	
検体処理部	担体処理部	検体処理部	担体処理部
9	1	0	0

第2回惹起(0.2%液使用)陽性反応動物数

試験群(18匹)		対照群(10匹)	
検体処理部	担体処理部	検体処理部	担体処理部
3	0	0	0

上記に示す様に、既知の皮膚感作性陽性物質 には明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

(4)急性神経毒性

MPP のラットにおける急性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：

検体の純度： %

試験動物： ウィスター系雌雄ラット

主群各 12 匹

衛星群各 6 匹(コリンエステラーゼ測定用)

試験開始時；雄 8~9 週齢 (平均体重：雄 219g)

雌 9~10 週齢 (平均体重：雌 154g)

試験期間： 14 日間観察

【試験方法】

検体調製

検体を所定量秤量し、コーン油に混和させた。

投与方法

投与前一晚絶食させたラットに、雄には 0(担体)、1、50、および 125、雌には 0(担体)、1、75、および 225mg/kg の用量で強制的に単回経口投与した。

投与容量は、いずれも体重 100g あたり 0.5mL とした。

【試験項目及び結果】

1) 臨床症状の観察及び体重の測定

ケージサイド観察は少なくとも1日2回（休日及び週末は1日1回）行い、死亡又は瀕死の臨床症状について観察を行った。

体重は、機能観察検査(FOB)の一環として週1回測定した。

中用量および高用量の雌雄で、投与日に歩行失調、痙性歩行、跳躍痙攣、一時的振戦、一時的な咀嚼運動、流涙（赤）、流涎、流涙による汚れ、口周囲の赤色の汚れ、下痢、立毛、運動減少、反応性低下、努力呼吸、筋緊張低下及び低体温などがみられた。これらは急性的なコリン作動性の毒性によるものであった。更に高用量の225mg/kg群の雌4例は重篤となり投与後3日以内に死亡した。生存例で認められたこれらの症状は臨床症状は遅い例で投与後5日まで持続したがその後は完全に消失した。低用量である1mg/kgでは何ら症状は認められなかった。

これらの結果に基づけば、臨床所見及び死亡に関する無影響量(NOEL)は雌雄とも1mg/kgであった。

体重では、高用量群の雌雄で以下のような体重増加抑制がみられた。すなわち、高用量の雄では、対照群に比較して7日目に体重が明らかに減少し、この体重減少は14日目まで部分的にしか回復しなかった。高用量群の雌では7日目のみに対照群に比べわずかに体重が減少した。これらの結果に基づけば、体重に関するNOELは雄では50mg/kg、雌では75mg/kgのいずれも中間用量であった。

2) 機能観察検査(FOB)

本試験に割り当てられた動物について、投与の1週間前、投与の約5時間後（最低限）、投与の7日後及び14日後の4回、FOBを行った。このFOBは、Moser¹による一連の試験に準拠した。着地開脚幅及び握力の測定には、確立されている方法²を用いた。

機能観察検査(FOB)の結果から、検体と関係のある作用はすべて急性的なコリン作動性の毒性に伴うものであった。

投与当日(0日目)に中間用量群と高用量群の雌雄で投与及び用量と関係のある作用が認められた。それらの所見は、歩行異常、不随意性間代性運動、努力呼吸、ケージ及びオープンフィールド中の活動性の低下、筋緊張低下(雄のみ)、自律神経徴候(縮瞳、流涙(雄のみ)、流涎(雄のみ)、下痢)、軽度の正向反射の乱れ、接触に対する反応の軽度亢進(雄のみ)、体温低下、握力低下(下記の表参照)及び高用量群の雄における後肢足伸展の低下(-17%)などであった。これらの所見の発現率ないしは重症度は一般に用量と共に増大した。

尚、低用量群の雄における統計学的に有意な0日目の後肢握力増大は、雄に限られており、また一般的な被験物質による雌雄の握力減少とは逆なため、偶発的変動で投与とは無関係と考えられる。

前肢、後肢の握力(0日)(対照群との差%)				
用量群	前肢握力		後肢握力	
	雄	雌	雄	雌
低	103	98	↑113	93
中	↓70	↓80	↓78	↓84
高	↓19	↓58	↓29	↓71

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

↑↓：対照群に比べ統計学的に有意($p \leq 0.05$, ANOVA), 下線：投与に関連した変化と考える。

7日目に、高用量群の雌雄の活動性がわずかに増加し(姿勢及び立ち上がりの発現率の差によって示される)、高用量群の雄ではこの作用は14日目まで持続した。また、対照群と比べ、高用量群で軽微から軽度の前肢及び後肢の握力低下が認められた。既存の試験で、体重増加と握力の増加の相関関係が無処置のウィスター系ラットで認められていることから、この用量群で認められた握力の低下は、体重増加遅延によるものであり、一次的機能障害とは考えられなかった。

14日目には高用量群の雄で活動性がわずかに増加していたほかは、全て回復していた。この影響も、検体の亜致死量の単回投与後約4週間を要することが知られているコリンエステラーゼ活性の回復に伴って消失するものと予想される。

これらの結果に基づけば、FOBに関するNOELは雌雄とも1mg/kgである。

3)運動能試験

運動能試験は、8の字型迷路法を用いた自動活動性測定装置で行い、運動能(MA)と移動運動能(LMA)について検査した。運動能及び移動運動能は、各々10分間隔で

Confidential

70 分間の試験を行った。運動能は、試験時間中に赤外線ビームを遮断する回数を計測して測定し、移動運動能は、ラットが迷路中で新しい場所に移動し、別のビームの一つを遮断する回数を計測した。70 分間のセッション間の経時的な活動性の減少を順応性として評価した。運動能、移動運動能に関する試験の結果は以下のとおりであった。

運動及び移動運動量の投与前値を雌雄の 4 群の間で比較によってそれぞれの個体の変動の指標が得られ、生物学的に有意な差の大きさを推定する手段が得られる。運動量では、検体投与群の投与前値は、雄では対照より 1~23%低く、雌では対照より 2%低値から 8%高値であった。移動運動では、検体投与群の投与前値は、雄では対照より 23%低値から 2%高値までの範囲、雌では対照より 15%低値から 2%高値までの範囲であった。一般的指針として、これらの結果は、各用量群雌雄各 12 匹における約 25%より小さい差は当研究室の正常変動範囲内であり、したがって生物学的に意味がないことを示す以前の試験の結果と一致した。

全運動及び移動運動の比較を示す。

セッションでの MA および MLA (対照群との差%)#								
用量 (mg/kg)	投与前		0 日		7 日		14 日	
	MA	LMA	MA	LMA	MA	LMA	MA	LMA
雄								
1	-1	+2	+12	+8	+3	+9	-11	-10
50	-23	-23	-62	-75	-16	-23	-25	-21
125	-20	-14	-76	-94	-34	-42	-33	-27
雌								
1	+8	-6	-15	-1	-5	+5	-12	-4
75	+8	-15	-41	-53	-26	-33	-26	-33
225	-2	+2	-64	-69	-27	-30	-29	-33

#:対照群より高い(+), 低い(-), 下線:投与に関連した変化と考える。
統計処理(ANOVA)

8 字型迷路で投与と関係のある運動量及び移動運動量の減少が中間用量群と高用量群の雌雄で 0 日目に認められた。これらの減少は 7 日目の次回検査日までほとんど回復していたが、高用量群の雄と中高用量群の雌では、14 日目の最後の検査時までわずかに残っていた。中間用量群と高用量群の雌雄の一部のラットが 0 日目に同じビームを反復して遮断したが、恐らくこれはビームの縁にとどまっていたラットに現れたコリン作動性の作用(例えば、振戦)によるものであった。

以上、これらの結果に基づけば、運動量及び移動運動量の測定に関する NOEL は雌雄とも 1mg/kg である。

尚、投与と関係のある運動の指標に対する影響は、コリン作動性の毒性の徴候とコリンエステラーゼ活性の強い阻害を生じた用量のみで認められ、コリンエステラーゼ活性の回復に伴って完全に回復すると予想される。このような一過性の運動量減少は、各種の非神経毒性物質の投与で起こり、したがって神経毒性自体に起因するものではないものと考えられた。

4) コリンエステラーゼ活性測定

赤血球 (CHE/E) および血漿コリンエステラーゼ (CHE) 活性の測定を行うため、投与後約 5 時間 30 分にジエチルエーテル深麻酔下で、絶食下の衛星群 6 匹の動物について、心臓から血液サンプルを採取した。次に、脳コリンエステラーゼ (CHE/B) 測定のため、放血致死させたラットから脳を採取した。

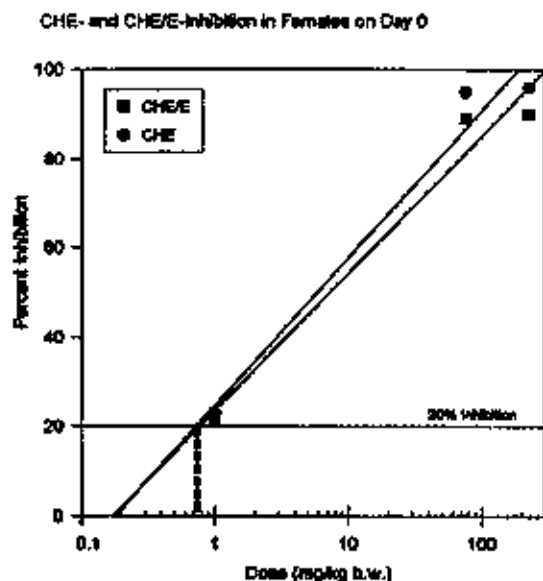
用量	雄			雌		
	血漿 (CHE)	赤血球 (CHE/E)	脳 (CHE/B)	血漿 (CHE)	赤血球 (CHE/E)	脳 (CHE/B)
低	90	92	96	77	↓78	↓91
中	↓10	↓11	↓20	↓5	↓11	↓24
高	↓10	↓8	↓14	↓4	↓10	↓19

adjusted Welsh test; ↓; p ≤ 0.05, ↓↓: p ≤ 0.01)

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

下線: 投与に関連した変化と考える。

用量に相関する血漿 (CHE)、赤血球 (CHE/E)、及び脳 (CHE/B) のコリンエステラーゼ活性低下が中間用量及び高用量衛星群の雄及び雌で主群の 0 日目の行動試験の時点に認められた。さらに、CHE 活性及び CHE/E 活性は低用量群の雌ではわずかに阻害された。低用量群の雌の脳におけるわずかな低い (9%) コリンエステラーゼ活性は統計学的有意差は認められたが、生物学的に意味のある毒性であるとは考えられなかった。一方、半対数グラフを用いて、雌の CHE 及び CHE/E に関する結果から無影響量推定値を得た (次頁参照)。20%阻害を生物学的に意味のある阻害の指標として用いた場合、これらのデータから得られる 20%阻害用量は 0.7mg/kg であり、この用量が雌における血漿及び赤血球のコリンエステラーゼ阻害に関する NOEL であることを示していた。



これらの結果に基づいて、コリンエステラーゼ阻害に関する NOEL は雄では 1mg/kg、雌では 0.7mg/kg であると判断した。

5) 剖検

主群の各性各群から 6 匹を選択し、最終体重を屠殺直前に測定し、フェノバルビタール (50mg/kg) の腹腔内投与により深麻酔を施し、全身を剖検した。剖検ではすべての臓器、体腔、切断面、外部開口部及び外表を検査し、認められた肉眼的異常を全て記録した。これらの動物にはいずれも左心室から亜硝酸ナトリウム (リン酸緩衝液に溶解) で灌流した後、リン酸緩衝液で調製した汎用固定液 (2%グルタルアルデヒド (w/v) 及び電顕用グレードの 2%ホルムアルデヒド (w/v)) にて in situ で固定した。各動物から脳全体 (視神経を含む)、脊髓を含む脊柱、両側眼球、両側の前肢・後肢 (両側の骨格筋および末梢神経を含む)、ガッサー神経節を含む頭蓋骨、物理的識別子 (尾) 及び肉眼的病変を各動物から採取し、汎用固定液で後固定した。

神経病理学的検査に使用せず、試験終了時まで生存した動物については、灌流処理せずにジエチルエーテルの吸入により屠殺した。これらの動物から肉眼的異常部位および可能であれば識別部位 (耳) を摘出して Davidson 液で固定し、肺 (固定液注入) および肝葉の 1 つを、4%緩衝ホルムアルデヒド液で固定保存した。

投与と関係のある肉眼病変は、屠殺前に死亡した高用量群の雌 4 例のるい瘦のみであった。

これらの結果に基づけば、剖検に関する無影響量は雄では 125mg/kg、雌では 75mg/kg である。

6) 脳重量

脳は頭蓋骨からの除去時に重量を測定し、観察期間終了時体重を用いて脳：体重比を算出した。

脳重量には、投与に関連した影響は認められなかった。

7) 病理組織学的検査

次に示すように標本を作製し、対照群と最高投与群の雌雄について病理組織学的検査に供した。

1. パラフィン包埋：

- 脳の冠状断面 6 部位（嗅覚野、前脳、中脳、吻側の橋を含む小脳、橋の尾部を含む小脳および延髄）
- 脊髓の横断および縦断面（頸部、胸部および腰部）
- 眼球および視神経
- 肉眼的異常部位（剖検中に破損した眼球を除く）

2. 樹脂包埋：

- 脳の冠状断面 2 部位（中脳および延髄を含む小脳）
- 脊髓神経節（脊髓の頸膨大部および腰膨大部の左右各 2 箇所）
- 左右ガッセル神経節
- 左右坐骨神経の横断面および縦断面
- 左右腓腹筋の横断面および縦断面
- 左右脛骨神経および腓腹神経の縦断面

パラフィン包埋組織をマイクロームで薄切して厚さ約 2~5 μ m の切片を作製した。また、樹脂包埋組織から厚さ約 1~2 μ m の準超薄切片を作製した。パラフィン包埋組織の切片にはすべてヘマトキシリン・エオシン (H&E) 染色を施し、脳および脊髓の切片については Novotny and Novotny による銀染色またはルクゾール・ファーストブルー (LFB) 染色を施した。また、脳および筋組織の樹脂包埋切片には HE 染色 (Gill の方法) を施し、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、脊髓およびガッセル神経節には LFB 染色を施した。更に、坐骨神経、脛骨神経および腓腹神経の切片には別途に Bielschowsky による銀染色を、脳の切片にはクレシルバイオレット染色を施した。

高用量群のラットでは検体の投与に起因する顕微鏡上の変化はなかった。このため、低用量群及び中間用量群のラットからの組織は検査しなかった。したがって、病理組織学的所見に関する NOEL は、雄では 125mg/kg、雌では 225mg/kg であり、これらは試験に用いた最高用量と判断した。

以上のことから、本試験ではコリン作動性の毒性徴候が用量相関的に増加することを立証した。雄では 125mg/kg、雌では 225mg/kg の高用量では、雌の死亡を含む強い毒性が現れた。低用量の 1mg/kg は雄の全般的無影響量であるが、雌では暴露の唯一の徴候としてわずかなコリンエステラーゼ阻害を生じた。コリンエステラーゼの結果の外挿によって、雌では 0.7mg/kg が全般的無影響量であることが示されている。

また、本試験では急性的なコリン作動性の毒性の行動的証拠及び臨床生化学的証拠が得られたが、それに伴う顕微鏡的病理所見は認められなかった。神経行動作用は、コリンエステラーゼ活性阻害が強くみられた用量のみで現れ、投与後 14 日目には完全な回復はみられなかった。約 4 週間を要することが知られているコリンエステラーゼ活性の回復に伴って、本検体では全ての毒性徴候が完全に消失すると予想される。コリン作動性反応を除けば、神経毒性に関する無影響量は雄では 125mg/kg、雌では 225mg/kg であった（試験に用いた最高用量）。

(5) 急性遅発性神経毒性

MPP の雌鶏を用いた経口投与による急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体 - 6)

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年月日 :

検体 : %
試験動物 : L S L系産卵鶏, 検体群 20羽、陰性対照及び陽性対照群各 13羽
試験開始時 ; 35週齢(1.25~1.89kg)
試験期間 : 約3週間

【投与方法】

検体(40mg/kg)を2% Cremophor® ELを含有する水溶液に懸濁し投与した。検体投与群には、検体投与直前および投与日の午後に1回、硫酸アトロピンの10%水溶液0.5ml/kgを皮下注射した。その後は更に、投与翌日の午前、午後の2回に5%硫酸アトロピンを投与し、解毒処置を施した。

陽性対照群(400mg TOCP/kg)には、2% Cremophor® ELを含有する水溶液で調製したTOCP溶液を単回経口投与した。

陰性対照には2% Cremophor® ELを含有する水溶液のみを与えた。

投与容量は、投与群、陰性対照群、陽性対照群ともに5ml/kgであった。

【観察、検査項目及び結果】

1. 臨床観察

外観及び行動について少なくとも毎日1回観察を行い、投与後3週間観察した。

検体投与群では下痢、痙攣状態、活動性および運動性の低下、横臥位、努力呼吸が投与から1または2日後に発生した。全般的に、これらの一般状態の変化は投与から1週間以内に消失した。

2. 死亡

検体投与により 20 羽中 5 羽が死亡し（試験 2～4 日目）、TOCP 投与後には 13 羽中 2 羽が死亡した（試験 9 日目または 12 日目）。対照群に死亡例は認められなかった。

3. 体重測定

体重は投与開始前、その後週 1 回測定した。

検体投与群では、統計学的に有意な体重減少が認められ、投与後の観察期間の終了時点ではほぼ回復していた。TOCP 投与群では体重減少が継続し、最終体重は著しい低値で対照群に比べ有意であった。

群平均体重 (kg)				
群	0 日	7 日	14 日	21 日
溶媒対照	1.54	1.57	1.57	1.57
検体	1.54	1.27++	1.39+	1.44
TOCP	1.68+	1.57	1.45	1.12++

Dunnett 検定 (+:p<0.05, ++:p<0.01)

4. 強制運動能

0、2、6、9、13、16、20 日目に 12～13m²の広さの敷地を 2～3 分走らせることによって強制運動能試験を実施した。

検体を投与した雌鶏には、OPIDP（有機リン誘発性遅発性多発神経障害）で典型的な歩行異常は認められなかった。一方、TOCP 群では OPIDP の典型的な症状（初期の軽度の歩行異常が次第に運動失調へと進行し、最終的には麻痺に到る）が試験 6 日目から観察された。

5. 神経障害標的エステラーゼ (NTE)

NTE 活性測定用の神経組織（脳、脊髄、坐骨神経）は最終投与 24 時間後及び 48 時間後に断頭により雌鶏を屠殺して摘出した。脳は縦断面で（頭部より尾部方向に）切開し、右半分を NTE 測定に使用した。NTE 測定前に全ての組織は重量を測定した。

40mg/kg 体重の検体投与では、神経毒性標的エステラーゼに生物学的に有意な阻害は認められなかった。

400mg/kg 体重の TOCP を投与して 1 日および 2 日後、調べた全神経組織において、NTE は著しく阻害された（阻害率： $\geq 80\%$ ）。この結果から、使用した試験系の感受性が確認された。

種々の雌鶏の神経組織における検体および TOCP による NTE の阻害				
投与量	投与後の日数	平均 NTE 阻害率 (対照群に対する阻害%)		
		脳	脊髄	坐骨神経
検体 40mg/kg	1	0	18	0
	2	0	0	5
TOCP 400mg/kg	1	97	96	93
	2	83	85	80

6. 脳アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性

脳 AChE 活性の測定には、5. NTE の項目で記載したように切断した頭部の左半分を使用した。測定前に左半分の脳の重量を秤量した。

検体の投与後、コリンエステラーゼ活性の阻害率が約 80% と有意に低下した。TOCP 投与ではコリンエステラーゼ活性に有意な影響はなかった。

検体および TOCP による脳 AChE の阻害		
投与群	投与後の日数	平均 AChE 阻害率 対照群に対する阻害%
検体 40mg/kg	1	83
	2	78
400mg TOCP/kg 体重	1	32
	2	16

7. 剖検所見

死亡した雌鶏は剖検し、肉眼的病理変化の有無を調べた。

生存している雌鶏はすべて、観察期間の終了時に 6% Nembutal® (ペントバルビタール) で麻酔し、肉眼的に評価した。

生存例、死亡例ともに検体に起因した変化は認められなかった。

8. 病理組織学的所見

剖検後、リン酸緩衝液の灌流により放血し、固定のため 10% 緩衝ホルマリン溶液で灌流した。この後以下の組織を摘出し、10% 緩衝ホルマリンに固定した：脛骨と側方腓骨神経との分岐部を含む坐骨神経、脳および脊髄（3 部分に切断）。

全組織はパラプラスチックに包埋(全群)し、マイクロトームで切片を作製した。切片は、MARSLAND, GLEES and ERIKSONの方法をE. and G. E. K. NOVOTNY (1974) が修正した方法により、ヘマトキシリン・エオシン (H&E)、ルクソール・ファースト・ブルー (ミエリン染色するため)、鍍銀染色(軸索染色)を施し病理組織学的検査を行った。

陽性対照の TOCP 群の雌鶏の坐骨神経及び中枢神経系では両側性の神経線維の変性が、小脳ではミエリン鞘の崩壊が観察され、遅発性神経毒性に典型的な形態学的変化を示した。

検体投与群および対照群の雌鶏は、検査したさまざまな臓器 (特に脳および坐骨神経) に、主に片側性の軽度なリンパ球浸潤 (主に血管周囲) を示した。さらに、坐骨神経に極く軽度の限局性神経線維変性 (ミエリンおよび軸索消失、ならびにシュワン細胞の活性化、限局性グリオシス) が観察された。これらの変化は、これまでの試験で使用した対照動物において既知のものであり、検体投与群の神経組織には遅発性神経毒性に典型的な形態学的変化はみられなかった。

以上の結果から、検体には遅発神経毒性誘発性はないものと判断された。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

MPP のラットおよびマウスを用いた飼料混入投与による 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-7)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度： %

I. ラット

試験動物：Donryu 系ラット

1 群雌雄各 10 匹(投与開始時体重 70~110 g)

投与期間：3 ヶ月間 (1972 年 3 月 25 日~1972 年 6 月 25 日)

投与方法：検体を 0(対照群)、1、3、12、50 および 200ppm の濃度で飼料に混合し、3 ヶ月間投与した。

検査項目および結果

1. 一般症状

投与期間中毎日、動物の中毒症状の有無について観察した。

その結果、軽度の振せんが 200ppm 群、雄において 3 日目から 13 日まで、雌ではやや遅れて発現し、24 日まで観察された。さらに、これらの群では有機りん剤投与による特徴的な所見が認められた。その症状は雄では 12~26 日、雌では 12~78 日に著しかったが、その後雌雄各 1 例を除き正常に回復した。

2. 死亡

投与期間中、雌 12ppm 1 例 (73 日目)、雄 200ppm 1 例 (18 日目) が死亡した。剖検の結果、検体投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

3. 摂餌量および検体摂取量

投与期間中、摂餌量は週 3 回測定した。

その結果、雌雄 200ppm において試験初期 (2~3 週) のみに摂餌量が減少した。これらの群のその後の摂餌量は対照群と同等であった。また、その他の投与群の摂餌量に変化はみられなかった。

検体摂取量を次表に示した。

表：検体摂取量 (mg/kg/日)

試験群	雄	雌
0ppm (対照群)	-	-
1	0.077	0.088
3	0.228	0.256
12	1.002	1.139
50	4.042	4.667
200	18.93	20.03

4. 体重

投与2週目までは週3回、以降週1回体重を測定した。

投与期間を通し、雌50ppmおよび雌雄200ppmの増体重は有意に低下した。

5. 血液学的検査

投与終了時に全動物を心穿刺により採血し、全血比重、血漿比重、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、白血球分画比(雌雄各群5例)、血色素量、ヘマトクリット(Ht)値を測定した。

その結果、雄200ppm群の血漿比重の減少や雌50ppm以上の群で赤血球数の増加などいくつかの検査項目に有意差が散見されたが、いずれも明瞭な用量相関性がないことから検体投与による変化とは考えられなかった。また、白血球分画比には全投与群ともに対照群に比較し有意な変動は認められなかった。

表：血液学的検査結果(統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。)

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
全血比重									↑100	
血漿比重					↓99					
RBC			↑106	↑104					↑108	↑106
WBC									↑118	
Ht 値									↑106	

↑↓：対照群に比べ統計学的に有意(p<0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

6. 生化学的検査

投与終了時に全動物を心穿刺により採血し、血漿について、総たんぱく質(Prot)、コレステロール値(Cho)、血糖(Glu)、尿素窒素、アルカリホスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニ

ンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、ビリルビン(Bil)、チモール混濁試験(TTT)、硫酸亜鉛混濁試験(ZTT)を測定した。

その結果、200ppm 群では総たんぱく質の減少(雌雄)、コレステロールの減少(雄)、血糖値の減少(雌)、GPT の増加(雌) がみられ、検体投与に伴ってみられた増体重抑制との関連が示唆された。その他にみられた統計学的有意な変動は偶発的なものと考えられた。

表：生化学的検査結果(統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。)

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
Prot					↓92					↓93
Cho					↓84					
Glu										↓75
ALP					↓89					
ALAT										↑140
Bil					↓78					

↑↓：対照群に比べ統計学的に有意(p≤0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

7. コリンエステラーゼ (ChE) 活性

投与終了時に全動物を心穿刺により採血・屠殺し、その血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。

その結果、雌雄 12ppm 以上の用量群の血漿、赤血球および脳 ChE は用量相関的に有意に阻害された。

表：コリンエステラーゼ活性(統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。)

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
血漿 ChE			↓73	↓51	↓37			↓61	↓43	↓31
赤血球 ChE			↓62	↓30	↓12			↓74	↓36	↓11
脳 ChE			↓70	↓41	↓22			↓60	↓32	↓20

↓：対照群に比べ統計学的に有意(p≤0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

8. 尿検査

投与終了時に全動物の尿を採取し、たんぱく質、糖、pH、ウロビリノーゲンを尿試験紙を用いて判定した。

その結果、全ての検査項目において統計学的有意差は認められなかった。

9. 臓器重量

投与終了時に全動物について、下記の臓器重量を測定した。

肝、腎、脾、脳、肺、心、副腎、胸腺、顎下腺、耳下腺、精巣または卵巣

その結果、統計学的に有意な差が見られたのは、50ppm では雌の脳、耳下腺の増加、200ppm 群では雌雄とも、腎臓、脳、心臓、および耳下腺の対体重比、雌で肝臓、雄で精巣の対体重比のいずれも増加であった。耳下腺は実重量も増加した。他の臓器は実重量に変化が認められなかったことから、これらの変動は同雌雄群の増体重抑制の結果に起因したものと考えられた。

表：臓器重量（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。）

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
肝 対体重比										↑ 107
腎 対体重比					↑ 114					↑ 118
脳 対体重比					↑ 125				↑ 110	↑ 117
心 対体重比					↑ 109					↑ 116
精巣 対体重比					↑ 113					
耳下腺 実重量					↑ 107					↑ 139
耳下腺 対体重比					↑ 122				↑ 120	↑ 162

↑：対照群に比べ統計学的に有意 ($p \leq 0.05$)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

10. 病理組織学的検査

雌雄 1ppm 群を除く全動物の肝、腎、脾、脳、肺、心、副腎、胸腺、顎下腺、耳下腺、精巣または卵巣、胃、小腸、大腸、甲状腺および骨髄（右大腿骨）について病理組織学的検査を実施した。

その結果、臓器・組織に検体投与に起因したと考えられる病理組織学的変化は何ら認められなかった。

以上のように、検体のラットにおける3ヶ月間投与の結果、雌雄12ppm以上の群でChEの阻害、雌50ppm以上と雄200ppmで増体重抑制、200ppmで振せん(雌雄)、血漿たんぱく質(雌雄)、コレステロール(雄)、血糖値(雌)の減少やALAT(雄)の増加、さらに雌雄200ppmにおいて耳下腺重量の増加、また体重減少に伴う肝、腎、心、脳などの対体重比の増加が認められた。

従って、本試験における無毒性量は3ppm(雄:0.228、雌:0.256mg/kg/日)であった。

表：病理組織学的検査結果

性 組織／所見／動物数 用量	雄					雌				
	0	3	12	50	200	0	3	12	50	200
肝	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
小肉芽	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
小円形細胞浸潤	0	0	1	0	3	2	4	1	3	2
胆管増生	1	3	2	1	0	0	0	1	4	5
うっ血	1	1	3	2	0	1	0	2	2	2
腎	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血	0	0	1	1	0	1	2	0	0	0
小円形細胞浸潤	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
尿管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肉芽様細胞集簇	1	0	0	0	0	1	2	0	1	3
肺泡壁肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性出血	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
うっ血	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
脾	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血	1	2	3	2	0	3	3	0	3	3
胸腺	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
うっ血	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0
骨髓	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
軽度低形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
耳下腺	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腺空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
心	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
小肉芽	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
皮質リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮小体	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腺拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
軟膜小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

II. マウス

試験 動物：ICR系マウス

1群雌雄各10匹(投与開始時体重 70~110g)

投与 期間：3ヶ月間(1972年3月25日~ 1972年6月25日)

投与方法：検体を0(対照群)、1、3、12、50および200ppmの濃度で飼料に混合し、3ヶ月間投与した。

検査項目および結果

1. 一般症状

投与期間中毎日、動物の中毒症状の有無について観察した。

その結果、全ての投与群に特記すべき臨床症状は認められなかった。

2. 死亡

投与期間中、死亡例は認められなかった。

3. 摂餌量および検体摂取量

投与期間中、摂餌量は週3回測定した。

その結果、雌雄200ppmにおいて摂餌量が減少した。その他の投与群の摂餌量に変化はみられなかった。

検体摂取量は以下に示した。

表：検体摂取量 (mg/kg/日)

試験群	雄	雌
0ppm (対照群)	-	-
1	0.153	0.175
3	0.304	0.553
12	1.868	2.158
50	7.892	8.608
200	30.13	38.67

4. 体重

投与2週目までは週3回、以降週1回体重を測定した。

投与期間を通し、200ppm雌雄群の増体重は有意に低下した。

5. 血液学的検査

投与終了時に全動物を心穿刺により採血し、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、白

血球分画比(雌雄各群5例)、血色素量、ヘマトクリット(Ht)値を測定した。

その結果、雄 200ppm と 50ppm 群で赤血球数が増加し、雌 200ppm 群で白血球数が減少したが、毒性学的に意味のある変動とは考えられた。白血球分画比には全投与群ともに対照群に比べ有意な変動は認められなかった。

表：血液学的検査結果（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。）

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
RBC				↑106	↑112					
WBC										↓81

↑↓：対照群に比べ統計学的に有意(p≤0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

6. 生化学的検査

投与終了時に全動物を心穿刺により採血し、血漿について、総たんぱく質(Prot)、血糖(Glu)、尿素窒素(BUN)、アルカリホスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)を測定した。

その結果、雄 50 および 200ppm 群で血糖値の有意な減少、雄 200ppm 群で BUN の減少と ASAT の増加、雌 200ppm 群で ALP の減少が認められたが、これらの変動には明瞭な用量相関性はなく、他の検査項目との関連性も無いことから偶発的なものと考えられた。

表：生化学的検査結果（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。）

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
Glu				↓71	↓75					
BUN					↓84					
ALP										↓60
ASAT					↑134					

↑↓：対照群に比べ統計学的に有意(p≤0.05)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

7. コリンエステラーゼ (ChE) 活性

投与終了時に全動物を心穿刺により採血・屠殺し、その血漿、赤血球および脳のコリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。

その結果、血漿 ChE は雌雄 12ppm 以上で、赤血球 ChE は雄では 50ppm 以上と雌では 12ppm 以上で、さらに脳 ChE は雌雄 12ppm 以上の用量群では用量相関的に有意に阻害された。

表：コリンエステラーゼ活性 (統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。)

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
血漿 ChE			↓21	↓15	↓14			↓12	↓11	↓10
赤血球 ChE				↓32	↓8			↓28	↓23	↓13
脳 ChE			↓73	↓42	↓25			↓55	↓48	↓26

↓：対照群に比べ統計学的に有意 ($p \leq 0.05$)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

8. 尿検査

投与終了時に全動物の尿を採取し、たんぱく質、糖、pH、ウロビリノーゲンを尿試験紙を用いて判定した。

その結果、全ての検査項目において統計学的有意差は認められなかった。

9. 臓器重量

投与終了時に全動物を屠殺し、下記の臓器重量を測定した。

肝、腎、脾、脳、肺、心、副腎、胸腺、顎下腺、耳下腺、精巣または卵巣

その結果、雄 50ppm 群の脳対体重比の増加、雄 200ppm 群の脳、精巣、耳下腺対体重比の増加および雌 200ppm 群の脳対体重比の増加が有意に認められた。これらの変動は同雌雄群の増体重抑制の結果に起因したものと考えられた。また、雌 50ppm 群の副腎対体重比が有意に減少したが、最高用量群において変動が見られていないことから偶発所見と考えられた。

表：臓器重量（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。）

	雄					雌				
	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm	1ppm	3ppm	12ppm	50ppm	200ppm
脳 対体重比				↑ 109	↑ 120					↑ 114
副腎 対体重比									↓ 79	
精巣 対体重比					↑ 112					
耳下腺 対体重比					↑ 150					

↑：対照群に比べ統計学的に有意 ($p \leq 0.05$)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

10. 病理組織学的検査

雌雄 1 ppm 群を除く全動物の肝、腎、脾、脳、肺、心、副腎、胸腺、顎下腺、耳下腺、精巣または卵巣、胃、小腸、大腸、甲状腺および骨髄（右大腿骨）について病理組織学的検査を実施した。

その結果、雌 200ppm 群の肝に胆管増生の頻度が増加し、検体投与の影響が示唆された。その他の臓器・組織に検体投与に起因したと考えられる病理組織学的変化は何ら認められなかった。

以上のように、検体のマウスにおける 3 ヶ月間投与の結果、雌雄 12ppm 以上の群で ChE の阻害、雌雄 200ppm で増体重抑制、雌雄 200ppm において脳、さらに雄 200ppm の精巣、耳下腺の対体重比の増加が認められた。

従って、本試験における無毒性量は 3ppm（雄：0.304、雌：0.553mg/kg/日）であった。

表：病理組織学的検査結果

性	組織/所見/動物数	用量	雄					雌				
			0	3	12	50	200	0	3	12	50	200
肝		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
肝細胞変性		0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
小肉芽		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
小円形細胞浸潤		0	4	1	3	2	1	3	3	6	0	
胆管増生		0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	
うっ血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
小円形細胞浸潤		3	1	1	0	2	0	1	2	2	1	
小肉芽		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
肺		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
肉芽様細胞集簇		0	0	1	0	1	0	0	2	0	2	
小円形細胞浸潤		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
肺炎		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
脾		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
うっ血		0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	
耳下腺		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
小円形細胞浸潤		0	4	2	1	2	0	0	0	0	2	
副腎		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
皮質腺腫		2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	
皮質小円形細胞集簇		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
顎下腺		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
変性		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
小円形細胞浸潤		0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	

MPP のラット用いた飼料混入投与による 16 週間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-8)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度： %

試験 動物：SD 系ラット 1 群雌雄各 12 匹

投与開始時体重 52~94g

投与期間：16 週間

投与方法：検体を飼料に 0、2、3、5、25 および 100ppm の濃度になるように添加し、16 週間投与した。

検査項目および結果

1) 一般症状

週に 1 回(体重測定時)、中毒症状について検査した。

その結果、100ppm 群雌雄では、投与開始 2 週間内に下痢と、2、3 匹の動物が流涎、流涙を示したが、その後は全ての動物共に中毒症状は認められなかった。

2) 飼料摂取量

週に 2 回飼料摂取量を測定した。

その結果、全ての試験群とも、飼料摂取量に有意差はなかった。

3) 体重

週 1 回体重を測定した。

全ての試験群の雌は正常の増体重を示した。雄では 100ppm 群が試験開始後 2、3 週間に増体重の減少を示したが、試験終了時は対照群と同様の体重であった。

4) コリンエステラーゼ (ChE) 活性

16 週間の投与終了時に、1 群雌雄各 5 匹の血液をエーテル麻酔下で心臓穿刺により採血し、血液(血清、血球)、顎下腺、脳の ChE 活性を測定した。

その結果、2~3ppm 群では全ての ChE 活性に対照群との差を認めなかった。5ppm 群の雌では血清と血球の ChE 値が軽度に低下(約 15%)した。25ppm 群では雌雄の血清と血球 ChE 値がほぼ 50%低下し、顎下腺と脳の ChE 値は約 25%低下した。100ppm 群では、血清と血球 ChE 値が約 70%低下し、顎下腺と脳の ChE 値は 50%低下した。血清と

血球 ChE 値に対する本検体の作用は、雄より雌の方が大きい傾向を示した。

5) 剖検および臓器重量

試験終了時に全ての動物をエーテル麻酔下で心穿孔により屠殺し、1 群雌雄各 5 例について剖検を行い、臓器重量を測定した。

剖検では一部の動物に肺の硬化や、5ppm 群雌 1 例に化膿性肺炎が認められたが、検体に起因すると思われる所見はなかった。

臓器重量については、以下の臓器を測定した。

脳、肝、腎、脾、心、肺、胸腺、副腎、精巣。

その結果、実重量、対体重比重量ともに検体に起因する変化は認められなかった。

6) 病理組織学的検査

剖検後、対照群、25ppm 群および 100ppm 群の 1 群の雌雄各 5 例の以下の組織を検査した。

心、腎、肝、脳、脾、胸腺、肺、性腺、膀胱、副腎、顎下腺、胃、十二指腸、回腸、結腸、胸腺、骨格筋、腸間膜リンパ節。

各群にいくつかの変化が認められたが、検体に起因する変化ではなかった。

本試験では、ChE 活性に関する所見が、検体に起因する変化として明白に認められ、5ppm 群雌では軽度の血清と血球 ChE 値の低下(約 15%)が認められたが、生物学的に有意な阻害と考えられる 20%以下であり、また雄では影響はなく、この用量が ChE 活性に影響を与えない閾値であると判断された。25ppm 以上では明らかな ChE 活性の低下が認められた。

従って、本試験における無毒性量は 5ppm であった。

MPP のイヌ用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-9)

試験機関：

報告書作成年

検体の純度： %

試験 動物：ビーグル犬 1 群雌雄各 2 匹

投与開始時体重 5~7kg

投与期間：12 週間

投与方法：検体を飼料に 0、2、5 および 50ppm の濃度になるように添加し、12 週間投与した。

検査項目および結果

1) 一般症状

毎日一般症状について観察した。

その結果、外観の変化、明らかな中毒症状は認められなかった。

2) 体重

週 1 回体重を測定した。

全ての試験群とも正常の増体重を示した。

3) コリンエステラーゼ (ChE) 活性

試験開始前 2 週間に少なくとも 5 回伏在静脈から採血し、血清と赤血球 ChE を測定し、投与後 1 週間間隔で測定したそれらの値と比較した。

その結果、5ppm 群以上では 6 週後以降に雌雄の血清 ChE 値が著しく阻害され、50ppm では赤血球 ChE も阻害された。

従って、ChE 活性への影響から検体の無影響量は雌雄ともに 2ppm であった。

[申請者註]

1995 年の JMPR の評価において、赤血球 ChE の阻害作用により、無毒性量が 5ppm と評価されており、申請者はこれを採用する。

Confidential

(7)21 日間反復経皮投与毒性

MPP の 21 日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-10)

試験成績の提出除外

本薬についての 21 日間反復経皮投与毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑩イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性は認められていない。

このようなことから、21 日間反復経皮投与毒性試験の提出は不要であると判断した。

Confidential

(8)90日間反復吸入毒性

MPPの90日間反復吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-11)

試験成績の提出除外

本薬についての90日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2)㊸イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。

このようなことから、90日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

(9) 反復経口投与神経毒性

MPP のラットにおける反復経口投与神経毒性試験 (13 週間混餌投与)

(毒性資料 No. 原体-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日:

検体の純度 : %

試験動物 : Wistar 系ラット、1 群雌雄各 12 匹

試験開始時: 雌雄 7 週齢(平均体重 雄 192g, 雌 131g)

投与期間 : 13 週間(1996 年 1 月~5 月)

【投与方法】

検体を 0(対照群)、2、25 及び 125ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって投与した。

【試験項目及び結果】

1) 臨床観察及び死亡

ケージサイド観察は少なくとも 1 日 2 回 (休日及び週末は 1 日 1 回) 行い、死亡又は瀕死の臨床症状について観察を行った。詳細な身体的観察は 1 週間に 1 回行った。

いくつかの軽度なコリン作動性の症状が、高用量群の雄 (非協調性および痙性歩行、跳躍痙攣、立毛、反応性低下、下痢) および雌 (痙性歩行、跳躍痙攣、振せん) にみられた。主な所見 (痙性歩行、跳躍痙攣、振せん) の群別発現頻度は、概して雄よりも雌で高かった (雄では振せんはみられなかった)。振せん、立毛、反応性の低下および非協調性歩行は主に投与 2~3 週まで、痙性歩行は試験の中期

までみられ、跳躍痙攣は投与期間のほぼ全期間にわたって認められた。

計画屠殺前の死亡例は認められなかった。

これらの結果に基づき、臨床症状に関する無作用量(NOEL)は、雌雄とも 25ppm であった。

2) 体重

毎週、個体毎に体重の測定を行った。屠殺日にも体重を測定した。

体重増加量では、最高用量の 125ppm 群の雌雄に増加抑制が認められた。増加抑制は、雄において投与期間を通じて明らかにみられ、対照群と比較した場合、投与 8 週および 9 週にその差は最大を示し(-11%)、投与終了時の 13 週では対照群に比べ 8%の減少であった。125ppm 群の雌では、主に投与 7 週まで明らかな増加抑制がみられ、対照群に比べた場合、投与 1 週および 2 週に体重差は最大を示し(-10%)、投与終了時では 4%の差であった。また、中用量の 25ppm 群の雌では、投与期間の大部分を通じてわずかな体重増加抑制(対照群との最大差は投与 6 週の 7%)が認められた。これらの結果に基づき、体重増加量に関する無作用量(NOEL)は、雄で 25ppm、雌で 2ppm であった。

3) 摂餌量及び検体摂取量

個体毎の摂餌量の測定を週 1 回行った。

摂餌量 (g/匹) では、高用量の 125ppm 群の雌で試験期間前半にわずかな減少がみられ、その結果、投与期間中の総摂餌量が減少(-4%)した。同群の雌では投与 2 週に明らかな減少(-18%)が認められたが、以降の週では摂餌量が増加した結果、総摂餌量は 12%増加した。体重あたりの摂餌量 (g/kg 体重) では、125ppm 群の雌雄ともに投与期間の大部分で増加がみられ、総摂餌量は雄で 6%、雌で 20%増加した。これらの体重あたりの摂餌量の 125ppm 群における増加と、1 匹あたりの摂餌量の高用量群の雌における増加は、動物が体重増加の遅れを取り戻そうとしたためと考えられ、これが高用量群の雌では投与期間の後半にある程度達成されたものと考えられた。これらの結果に基づき、摂餌量に関する NOEL は、雌雄とも 25ppm であった。

表 1. 検体摂取量(mg/kg/日)

用量	2ppm	25ppm	125ppm
雄	0.13	1.63	8.50
雌	0.17	2.19	12.62

4)機能観察検査(FOB)

投与前1週、投与4、8及び13週の4回、主群の全動物についてFOBを行った。

このFOBは、Moser¹により記述された一連の試験に準拠した。なお、着地開脚幅及び握力の測定には、確立されている方法²を用いた。

オープンフィールドにおいて、125ppm群では、異常歩行（軽度な協調運動障害性または強直性歩行）、慢性的な不随意運動（軽度な筋肉の線維束性攣縮、軽度な振戦（雌のみ））、活動性の低下、正向反射の軽度な協調性低下、および軽度の体温低下（投与8週に雌のみ）が認められた。これらは、概して投与4週（雄）または投与4週および8週（雌）に最も明確に認められた。投与13週では、変化の発現頻度が雌雄とも明らかに減少し、投与8週以降に累積的な影響はみられなかった。25ppm群では、わずかな活動性の低下（通常立位よりも座位か横臥位、立ち上がり行動の減少）が、雄（投与4週）および雌（投与8週）にみられたのみであった。これらの検体に関連した影響は、いずれもコリン作動性の毒性徴候と考えられた。

ホームケージ内では姿勢にラット固有のばらつきが認められ、投与との関連性のあると考えられる所見は認められず、偶発的所見と考えられた。

前・後肢握力および開脚着地幅については、本試験施設での正常値の範囲[雄および雌でそれぞれ6%および7%（前肢握力）、9%および7%（後肢握力）並びに10%および9%（開脚着地幅）以内の差]および本試験での投与前値の値[投与前値の背景値の最大変動は、雄および雌でそれぞれ11%および13%（前肢握力）、14%および13%（後肢握力）並びに16%および15%（開脚着地幅）]から、以下のように評価した(表2)。

表2. 検体の影響と考えられた項目

体重(BW), 握力(GS); 前肢(F), 後肢(H), 開脚着地幅(FS)												
用量	4週				8週				13週			
(ppm)	BW	GS F	H	FS	BW	GS F	H	FS	BW	GS F	H	FS
雄												
2												
25												
125	94	↓74	86	93	↓90	↓77	↓84	92	↓92	↓79	↓87	
雌												
2												
25	95				95				95			
125	↓92	↓69	↓79	87	94	↓63	↓78	88	96	↓59	↓85	↓82

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

↓: 対照群に比べ統計学的に有意 ($p \leq 0.05$, ANOVA)

体重、前・後肢握力および開脚着地幅が、最高用量である125ppmの雄雌（雄：投与13週の開脚着地幅を除く）で投与期間を通じて減少し、その減少は雌でより強く認められた（体重を除く）。

125ppm群の動物における前・後肢握力の減少は、体重減少に加えて、明らかに本検体のコリン作動性の毒性によるものであった。握力の低下は後肢より前肢で顕著であった。この傾向は遠位端軸索変性症を引き起こす薬物の影響（アクリルアミドは主に後肢の開脚幅を増加させ、後肢の握力を低下させる³⁾）とは明らかに異なっていた。したがって、高用量群の動物にみられた握力低下、着地幅の減少に関する影響も、神経毒性ではなくコリンエステラーゼ阻害に起因するものと考えられる。また、最高用量群においてこれらのパラメータ値は投与4、8および13週で同程度であり、13週間の投与期間中、累積的な影響は認められなかった。

25ppm群では、投与前値の平均背景値の変動範囲を超えた（統計学的に有意ではない）握力の低下が2回認められた（雄の前肢で投与8週に、また雌の後肢で投与4週に）。これらの変化はこの用量群の雄雌いずれにおいても他の測定時に認められない散発的なものであることから、検体投与に関連しない偶発的变化と考えられた。更に、これらの変化は投与前値の背景値の最大変動範囲内であった。

最低用量である2ppm群で影響は何ら認められなかった。

これらの結果に基づき、FOBに関するNOELは雄雌とも2ppmであった。

5) 運動能及び移動運動能試験

投与前1週、投与4、8及び13週の4回、全動物について行った。

運動能及び移動運動能は、8の字型迷路を用い、70分間のセッション及び各々10分間のインターバルで運動能自動測定装置により評価した。70分間のセッション間中の経時的な活動性の減少を順応性として評価した。

本試験施設の背景データと本試験の対照群の運動量の差(表3)および本試験で使用された動物の固有変動(表4: 検体投与群の投与前値を参考)を考慮して、運動量、移動運動量を評価した。

表3. 運動量(MA)および移動運動量(LMA)/70分間のセッション
-本試験の対照群平均値と対照背景値(平均値)との差(%)*

投与前		4週		8週		13週	
MA	LMA	MA	LMA	MA	LMA	MA	LMA
雄							
-14	-7	-13	-16	-16	-25	-27	-28
雌							
+4	-2	+12	+10	+1	+10	+32	+24

*: 対照背景値(本試験前にこの試験施設で実施された全ての亜急性神経毒性試験での対照群の値)の平均より高い(+)%、低い(-)%

表4. 運動量(MA)および移動運動量(LMA)の対照群との差(%)/70分間のセッション

用量 (ppm)	投与前		4週		8週		13週	
	MA	LMA	MA	LMA	MA	LMA	MA	LMA
雄								
2	+20	+8	+12	+18	+15	+35	↑+31	↑+41
25	+12	-4	+19	+10	+20	+31	+27	+27
125	+6	+3	<u>-13</u>	<u>-10</u>	<u>-19</u>	-7	-4	+13
雌								
2	-4	+1	+1	-2	-9	-20	-10	-9
25	+2	+6	-18	-18	-17	-25	-26	-25
125	+13	+7	-18	<u>-25</u>	<u>-21</u>	<u>-38</u>	↓-38	↓-46

表中の数値は、変動の目安として対照群を基準とした場合、対照群より高い(+), 低い(-)%

↑↓: 統計学に有意な差(ANOVA; p<0.05)

投与に関連した変化と考えたものを下線で示した。

表4に示した様に、運動量および移動運動量への影響(わずかな減少)は最高用量の125ppm群の雄(投与4および8週)および雌(投与4、8および13週)のみにみられると判断された。

最低用量の2ppmおよび中用量の25ppm群の雄で投与8および13週にみられた

運動量の増加は、ラット固有のばらつきの範囲を超えており、一部の値は統計学的に有意であったが、この変動は明らかに本試験の対照群の運動量が例外的に低いことに関連する変化と考えられた。更に、本試験の雌における FOB および運動量・移動運動量測定のパラメータでは、本検体の急性神経毒性試験における FOB および運動量・移動運動量測定のそれと同様に、投与に関連した運動量の減少が一樣に認められたため、本試験の運動量の増加が投与に関連したものと考えられなかった。対照的に、最高用量の 125ppm 群の雄で唯一みられた投与 4 および 8 週の軽度な運動量の減少は、統計学的には有意ではなかったが、実際にはラット固有のばらつきの範囲を超えており、投与に関連して減少したものとみなすべきと考えた。一方、雌の対照群では運動量が例外的に高いことから、125ppm 群の投与 8 週（移動運動量のみ）および 13 週に測定した雌の運動量の減少は、実際にはみかけの算出値より小さい値を示すものと推察される。したがって、この群の運動量の減少は、125ppm 群の雌で投与 4 週並びに同群の雄で投与 4 および 8 週に測定された減少と同程度であるとも考えられた。また 25ppm 群の雌で投与 8 および 13 週にみられた変化は、対照群値が高いため投与に関連したものではないと考えられた。以上より、MA および LMA に対する投与に関連した影響は、125ppm 群の動物に認められた軽度な減少のみであり、この変化は雄では投与 13 週には回復し、雌では投与 4、8 および 13 週で同程度であるとみなされることから投与 4 週以降の累積的な影響がないことが示唆された。

10 分間隔のインターバルでの測定結果から、順応性は投与に関連して影響されなかった。

以上、運動量および移動運動量の減少は、投与 4 週以降に累積傾向がみられず、コリン作動性の毒性およびコリンエステラーゼ活性の高度な阻害が発現する最高用量の 125ppm 群においてのみ認められた。したがって運動量および移動運動量に対する影響はコリン作動性の毒性に関連したものであり、投与の停止後には速やかに回復することが予測される。

これらの結果に基づき、運動量および移動運動量に関する NOEL は、雌雄とも 25ppm であった。

6) 眼科学的検査

投与開始前および投与期間終了前（投与 13 週）に、全例について眼科学的検査を実施した。試験は暗室で実施した。動物を暗さに順応させた後に、瞳孔反射を検査し、眼球周囲の状態を観察した。両側の瞳孔を Roche® Mydriaticum 点眼剤により散瞳させた後、眼の光回折部および眼底をスリットランプ (Zeiss) および間接検眼鏡 (Zeiss) で検査した。試験結果に影響を及ぼす可能性のある眼科学的な異常がみられた動物は試験に使用しなかった。

投与に関連した所見は認められなかった。

7) コリンエステラーゼ活性

赤血球 (CHE/E) および血漿コリンエステラーゼ (CHE) 活性の測定を行うため、投与 4 週および 14 週に非絶食下で眼窩静脈叢より採血した。採血時、動物をジェテルエーテルで麻酔し、該当する眼を記録した。また、脳中コリンエステラーゼ (CHE/B) 活性を試験終了時（投与 14 週）に測定した。神経病理学的検査（1 群雌雄各 6 匹）に使用しなかった動物の全例を、本検査に供した。

表 5 コリンエステラーゼ活性

性別	用量 (ppm)	第 4 週		第 14 週 (試験終了時)		
		CHE	CHE/E	CHE	CHE/E	CHE/B
雄	2	183		↓84		
	25	↓43	↓43	↓44	↓35	↓52
	125	↓17	↓4	↓20	↓4	↓17
雌	2					
	25	↓19	22	↓14	↓22	↓42
	125	↓6	↓3	↓5	↓3	↓15

adjusted Welsh test; ↓; $p \leq 0.05$, ↓↓; $p \leq 0.01$)

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

投与に関連した変化と考えたものを下線で示した。

CHE、CHE/E および CHE/B 活性の投与量に関連した減少が、中用量の 25ppm および最高用量の 125ppm 群の雌雄で明らかに認められた。活性の阻害は、概して雄よりも雌でわずかに強かった。CHE、CHE/E の阻害の程度は、いずれの用量でも投与 4 週と 14 週で同程度であり、このことから累積的な影響はないことが示された。最低用量である 2ppm 群では、統計学的に有意な減少 ($p \leq 0.05$) が雄の血漿 CHE で投与 4 および 14 週に認められた。これらはその程度が小さい (<20%) ことから、生物学的に有意な変化ではないと判断した。

これらの結果から、コリンエステラーゼ阻害に関する NOEL は、雌雄とも 2ppm であった。

8) 剖検

主群の各性各群から 6 匹を選択し、最終体重を屠殺直前に測定し、全身を剖検した。剖検ではすべての臓器、体腔、切断面、外部開口部及び外表を検査し、認められた肉眼的異常を全て記録した。剖検に供した動物にはいずれもフェノバルビタール (50mg/kg) の腹腔内投与により深麻酔を施し、左心室から亜硝酸ナトリウム (リン酸緩衝液に溶解) で灌流した後、リン酸緩衝液で調製した汎用固定液 (2%グルタルアルデヒド (w/v) 及び電顕用グレードの 2%ホルムアルデヒド (w/v)) にて in situ で固定した。各動物から脳全体 (視神経を含む)、脊髄を含む脊柱、両側眼球、両側の前肢・後肢 (両側の骨格筋および末梢神経を含む)、三叉神経節、識別部位 (耳) および肉眼的異常部位を摘出し、汎用固定液で後固定した。

神経病理学的検査に使用せず、試験終了時まで生存した動物については、全例を投与14週の灌流処理した動物の剖検後に、灌流処理せずにジエチルエーテルの吸入により屠殺した。これらの動物から肉眼的異常部位および可能であれば識別部位 (耳) を摘出して Davidson 液で固定し、肺 (固定液注入) および肝葉の 1 つを、4%緩衝ホルムアルデヒド液で固定保存した。

試験終了時の剖検では、雌雄いずれにも肉眼的病変は観察されなかった。

9) 脳重量の測定

脳は前項に示した様に、灌流固定した 6 例の動物についてホルマリンによる後固定前の頭蓋骨から切り離した後に重量を測定し、体重比重量を求めた。尚、屠殺前に動物の最終体重を測定した。

脳重量に対する投与の影響は雌雄いずれにも認められなかった。

10) 病理組織学的検査

対照群と最高投与群の雌雄について、次に示すように標本作製し、病理組織学的検査に供した。尚、中間用量群については、最高投与群に検体投与に起因した病変が見られなかったことから評価しなかった。

1. パラフィン包埋:

- 脳の冠状断面 6 部位 (嗅覚野、前脳、中脳、吻側の橋を含む小脳、橋の

尾部を含む小脳および延髄)

- 脊髄の横断および縦断面 (頸部、胸部および腰部)
- 眼球および視神経
- 肉眼的異常部位 (剖検中に破損した眼球を除く)

2. 樹脂包埋:

- 脳の冠状断面 2 部位 (中脳および延髄を含む小脳)
- 脊髄神経節 (脊髄の頸膨大部および腰膨大部の左右各 2 箇所)
- 左右ガッセル神経節
- 左右坐骨神経の横断面および縦断面
- 左右腓腹筋の横断面および縦断面
- 左右脛骨神経および腓腹神経の縦断面

パラフィン包埋組織をマイクロームで薄切して厚さ約 2~5 μ m の切片を作製した。また、樹脂包埋組織から厚さ約 1~2 μ m の準超薄切片を作製した。

パラフィン包埋組織の切片にはすべてヘマトキシリン・エオシン(H&E)染色を施し、脳および脊髄の切片については銀染色またはルクソール・ファーストブルー染色(LFB)を施した。また、脳および筋組織の樹脂包埋切片にはHE染色を施し、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、脊髄およびガッセル神経節にはLFB染色を施した。更に、坐骨神経、脛骨神経および腓腹神経の切片には別に銀染色を、脳の切片にはクレシルバイオレット染色を施した。

中枢神経系、末梢神経、骨格筋、眼球(視神経を含む)などの組織に投与に関連した変化は認められなかった。したがって、病理組織学的検査に関する NOEL は、雌雄とも最高用量の 125ppm であった。

以上より、本試験では、用量に依存したコリン作動性の毒性が明らかとなった。検体に関連した一般状態および神経行動学的影響は、高用量の 125ppm で明らかに認められた。中用量の 25ppm では、FOB における運動量のわずかな減少、体重増加のわずかな抑制（雌のみ）およびコリンエステラーゼの明らかな阻害が、投与によるわずかな徴候として認められた。これらの影響に基づき、総合的な NOEL は、雌雄とも 2ppm(雄：0.13mg/kg/日、雌：0.17mg/kg/日)であった。

また、これらの影響はコリンエステラーゼ活性の回復とともに回復する完全な可逆性のものと考えられる。従ってコリン作動性の反応を除けば、神経毒性に関する NOAEL は雌雄いずれも 125ppm（本試験における最高用量(雄：8.50mg/kg/日、雌：12.62mg/kg/日)）であった。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

MPP の雌鶏を用いた飼料混入投与による 30 日間反復投与 (30 日間の回復期間) による遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-13)

試験機関 :

報告書作成年月日 :

検体 :
試験動物 : HNL 系鶏 (18~20 ヶ月齢), 各群 8 羽、
試験期間 : 30 日間投与+30 日間観察

【投与方法】

検体を飼料中に 0、10、25、50、100ppm の用量で 30 日間投与し、投与終了後 30 日間観察した。

【試験結果】

1. 中毒症状

10ppm 群と 25ppm 群のニワトリは検体投与期間中、対照群と同様に影響は見られなかった。50ppm 群と 100ppm 群では、典型的なコリン作動性の中毒症状が認められ、100ppm 群の 1 例のニワトリが試験期間中に死亡した。検体投与終了後の観察期間中に全ての例は回復し、神経毒性障害の症状は検体投与期間中も、検体投与後の観察期間中も認められなかった。

2. 体重および摂餌量

試験期間中に週 1 回体重を測定し、検体投与期間中に週 1 回飼料摂取量を測定した。

100ppm 群の体重は、投与期間中著しく低下し、総摂餌量も明らかに低下した。

他の群は対照群に比し差は認められなかった。

3. 血中コリンエステラーゼ (ChE) 活性

試験開始前、検体投与終了 1 日後、観察期間終了時に血中の ChE を測定した。

25ppm 以上の群では、検体投与終了 1 日後に低下を示した。検体投与終了 4 週間後には回復していた。

ChE 活性の残存活性 (%)

用量 (ppm)	投与終了 1 日後	検体投与終了 4 週間後
10	92.4	100
25	56.6	98
50	18.2	100
100	20.8	100

4. 病理組織学的検査

各群 2 例を投与終了 1 日後に、残りのニワトリは観察期間終了 1 日後にそれぞれと殺し、頸髄、胸髄、腰髄と坐骨神経を組織学的に検査した。

その結果、検体に起因する神経組織の変化は何ら認められなかった。

以上のことから、本剤は遅発性神経毒性を有さないものと判断された。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

MPPのラットにおける1年間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-14)

試験機関:

報告書作成年月日:

検体の純度 : %
試験動物 : SD系ラット 約5週齢(体重46~98g)
1群雌雄各25匹
投与期間 : 1年間

【投与方法】

検体を飼料中に0、2、3、5、25および100ppmの濃度に添加し、1群雌雄各25匹のラットに1年間投与した。

【試験結果】

1. 一般症状および死亡率

試験開始1ヶ月間は週に2回、それ以降は週に1回、中毒症状について検査した。

本試験では対照群を含め各群雌雄共に著しく高い死亡率を示した。対照群では雄の50%生存期間(ST₅₀)が28週であり、雌は約40週であった(背景データでは雄は平均18ヶ月である)。これらは、伝染性の肺炎に起因するものと判断されたが、この対照群と比較しても100ppm群雌雄ラットは有意なST₅₀を示し、雄の場合約25%の短縮率であった。25ppmでは雄ラットのみ有意な低下を示し、その他の群では対照群と差はないか、またはより長い生存期間であった。

2. 摂餌量

試験開始1ヶ月間は、週2回、それ以降は週1回の割合で測定した。

100ppm群雌雄ラットは、試験開始2週間は摂餌量が減少したが、以後は対照群と比し有意差は認められなかった。

3. 体重

週に1回の体重を測定した。

100ppm群雌雄ラットの増体重は、試験の前半、対照群に比し減少し、特に雄において顕著であったが、後半になると対照群と差は認められなかった。

4. コリンエステラーゼ (ChE) 活性

雌は各群 5 匹、1 年間の投与終了後に、雄は死亡率が高かったため、各群 5 匹を 48 週に心臓穿刺によって採血し、血液(血清、赤血球)、脳および顎下腺の ChE 活性を測定した。

その結果、3ppm 群以下では対照群に比しいずれの組織においても毒性学的に有意な低下*を認めなかった。

5ppm 群では対照群に比べ、赤血球 ChE 活性は雄で 33%、雌で 26%低下し、脳 ChE 活性は雄で 3%、雌で 12%の低下であった。尚、血清 ChE 活性は対照群の雄で 8%、雌で 21%低下したが、血清 ChE 活性については毒性学的な指標とは考えなかった。顎下腺では雌雄ともに毒性学的に有意な阻害は認められなかった。25ppm 群と 100ppm 群の雌雄では、全ての組織の ChE 活性が著しく低下し、毒性学的に有意なものであった。

*: 申請者注 ; JMPR(1995 年)の評価において、脳 ChE 活性は 10%を超える低下、その他の組織の ChE 活性は 20%を超える低下を毒性学的に有意と評価していた。また動物種にかかわらず血漿 ChE および血清 ChE 活性については毒性学的指標としてとらえていなかった。

ChE 活性(残存活性)

	雄					雌				
	2ppm	3ppm	5ppm	25ppm	100ppm	2ppm	3ppm	5ppm	25ppm	100ppm
血清	90	101	92	67	55	101	93	79	51	22
赤血球	95	85	67	45	35	84	90	74	31	30
脳	95	91	97	66	47	94	91	88	69	43
顎下腺	100	109	90	63	50	98	99	84	67	41

5. 剖検および臓器重量

1 年間の投与終了後(前述したように雄では 48 週後)、4) で用いた動物とは異なる雌雄 5 匹を用いて検査した。

その結果、各群共に肺炎による実質の硬化を認めた以外、特記すべき所見は認められなかった。

臓器重量は脳、肝、腎、脾、心、肺、胸腺、副腎、精巣について測定した。

対照群を含め、各群とも肺重量が著しく増加したが、群間に差はなく、検体に起因する臓器重量の変化は認められなかった。

6. 病理組織学的検査

剖検に供した動物の 0、25、100ppm 群雌雄 5 匹について、以下の組織を検査した。

心、腎、肺、脳、肝、脾、胸腺、生殖腺、副腎、腸間膜リンパ節、膀胱、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、胸髄

その結果、検体に起因すると思われる変化は認められなかった。

従って、5ppm 以上では ChE 活性の低下、25ppm 以上では生存期間の短縮(25ppm は雄のみ)、100ppm では摂餌量の一過性の低下、増体重の低下が認められたことから、無毒性量は 3ppm(0.15mg/kg/日*)であった。

*:1ppm を 0.05mg/kg/日として換算した結果に基づく

MPP のラットにおける 2 年間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-15)

試験機関：

ハンチントン研究所

報告書作成年月日：

検体の純度： %

試験動物：ウイスター系ラット

1 群雌雄各 50 匹 (対照群は雌雄各 100 匹)

試験開始時 約 28~32 日齢

投与期間：24 ヶ月間 (1973 年 5 月 ~ 1975 年 5 月)

投与方法：検体を Wessalon S と混ぜて 50% プレミックスにした後、粉末飼料中に 0, 3, 15 および 75ppm の用量に混合し、各用量 1 群雌雄各 50 匹 (対照群は 1 群雌雄各 100 匹) のラットに 24 ヶ月間投与した。

試験項目および結果

1. 外観と行動

投与期間中毎日、中毒症状の有無について検査した。

その結果、投与群の動物は対照群に比して何ら相違するところは認められなかった。

2. 飼料および検体摂取量

飼料摂取量は、給餌量に対する残餌量を週 1 回測定して調べた。

その結果、全投与群の雌雄ラットの飼料摂取量は対照群のそれとほぼ同等であった。各用量群の試験期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) を以下に示した。

表：検体摂取量 (mg/kg/日)

投与用量 ppm	雄	雌
3	0.14	0.19
15	0.72	0.93
75	3.74	4.64

3. 体重

試験開始 26 週目までは週 1 回、その後は 2 週間間隔で体重を測定した。

対照群に比べ、75ppm 投与群の雄ラットにおいて投与期間を通じて増体重抑制が認められた。この群の最終体重は対照群の 94.7% であった。

その他の投与群の体重には対照群に比して差は認められなかった。

4. 死亡率

試験期間中の死亡率を以下に示した。

このように、2年間の投与終了時において雌雄 75ppm 群の死亡率は対照群に比してわずかに増加した。

表：死亡率

投与量 ppm	期間	死亡動物数 (雄) %	死亡動物数 (雌) %
0 対照群	一年後	0/100	0
3		0/ 50	0
15		2/ 50	4
75		2/ 50	4
0 対照群	二年後	13/100	10
3		5/ 50	10
15		9/ 50	18
75		13/ 50	26

5. 臨床検査

試験開始後、1、3、6、12 ヶ月後に1群雌雄 5 匹を用いて、また投与終了時には1群雌雄 10 匹を用いて臨床化学的検査を実施した。採血は後眼窩静脈叢より行った。

1) 血液検査

ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、平均血球色素量 (MCH)、平均血球容積 (MCV)、網状赤血球数、血小板数、白血球百分率を測定した。

その結果、血小板数、好中球数、ヘモグロビン量、白血球数に統計学的有意な変動が認められたが、これらの変動には用量相関性あるいは経時的な一貫性が見られていないことから、偶発的な変動と考えられた。

表：血液検査結果（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す）
（6ヶ月）

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
ppm						
血小板					↑133	↑130
好中球			↓78			

（12ヶ月）

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
ppm						
Hb			↑108			
白血球						↑139
好中球	↑185					
リンパ球	↓91					

↑↓：P<0.05（Bartlettの後にDunnett、申請者により実施）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものを。

2) 肝機能検査

血漿を用いて以下の酵素を測定した。

アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）、ビリルビン、総たんぱく質

その結果、1、3、6、12および24ヶ月後のこれらの測定値に検体投与に起因した変動は何ら認められなかった。

3) 血糖値およびコレステロール値

血糖値およびコレステロール値（Chol）を1、3、6、12および24ヶ月後に測定した。

その結果、12ヶ月に測定したコレステロール値に統計学的有意な変動が認められたが、これらの変動には用量相関性あるいは経時的な一貫性が見られていないことから、偶発的な変動と考えられた。

表：血液生化学検査結果（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す）
（12ヶ月）

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
ppm						
Chol	↑135			↓81		

↑↓：P<0.05（Bartlettの後にDunnett、申請者により実施）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものを。

4) コリンエステラーゼ活性

血漿および血球のコリンエステラーゼ (ChE) 活性について 1 群雌雄各 5 匹を用いて試験開始後 1、2、4、8、13、26、52、78 および 105 週で測定した。

その結果、雌雄 15、75ppm で血漿、血球 ChE に統計学的有意で用量相関性のある阻害が認められ、検体の影響と考えられた。なお、雌雄 3ppm 群において血漿あるいは血球 ChE に統計学的有意な阻害が認められたが、いずれも残存活性が 80%以上であったことから、生物学的な変動幅にあるものと考えられ、検体の悪影響とは判断しなかった。

表：コリンエステラーゼ検査結果 (統計学的有意差の認められた項目を下表に示す)
(2 週)

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
血漿	↓81	↓64	↓41		↓63	↓40
血球		↓72	↓35		↓54	↓18

(3 ヶ月)

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
血漿			↓53		↓48	↓21
血球		↓87	↓33	↑112	↓76	↓28

(6 ヶ月)

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
血漿			↓55	↓83	↓42	↓27
血球			↓35		↓77	↓33

(12 ヶ月)

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
血漿			↓66	↓86	↓50	↓27
血球		↓80	↓31		↓80	↓24

(24 ヶ月)

項目	雄			雌		
	3	15	75	3	15	75
血漿			↓50		↓47	↓26
血球			↓29	↓83	↓74	↓31

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Bartlett の後に Dunnett、申請者により実施)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

5) 尿検査および腎機能検査

尿検査および腎機能検査は試験開始後 1、3、6、12 および 24 ヶ月に実施した。

尿検査は各測定時の 16 時間の蓄尿を用い、糖、潜血、pH、ケトン体、ビリルビ

ン、尿蛋白、尿沈渣について調べた。また、腎機能検査は血漿を用い、尿素とクレアチニン量を測定した。

その結果、全ての検査項目に検体投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。

6. 剖検

投与期間中に死亡した動物と、投与終了時に屠殺した動物を剖検した。

その結果、検体投与に起因した変化は認められなかった。

7. 臓器重量

投与終了時に屠殺した動物の甲状腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、性腺について重量を測定した。

その結果、対照群との比較において以下に示すような変動が認められたが、いずれも用量相関性はなく、検体投与との関連はないものと考えられた。

表：臓器実重量（統計学的有意差の認められた項目を下表に示す）

性	用量 ppm	体重	甲状腺	心	肺	肝	脾	腎	副腎	性腺
雄	0									
	3									
	15			↑107		↓96		↓96		
	75	↓95	↓92	↓95			↓91	↓93		
雌	0									
	3			↑107	↑109					
	15									
	75	↑108		↑107					↑102	

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

表：臓器体重比重量

性	用量 ppm	体重	甲状腺	心	肺	肝	脾	腎	副腎	性腺
雄	0									
	3			↑106						
	15			↑112	↑109				↑110	
	75	↓95	↓92							↑108
雌	0									
	3									
	15									
	75	↑108					↓95	↓93		

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

8. 病理組織学的検査

病理組織学的検査はハンチントン研究所で実施した。脳、肺、副腎、下垂体、肝、精巣、甲状腺、脾、卵巣、心、腎、眼、膝、リンパ節、膀胱、大動脈、精巣上体、唾液腺、前立腺、気管、精囊、食道、大腿骨、骨格筋、胃、胸骨、腸管(4部位)、子宮、坐骨神経および肉眼的異常部位について検索した。

その結果、検体投与に起因した非腫瘍性病変は認められなかった。また、認められた腫瘍の発現率には用量相関性はなく、腫瘍の種類も本系統のラットで通常認められるものであった。

表：腫瘍発生動物数

性	用量 (ppm)	腫瘍総数/検査数	悪性腫瘍数	担腫瘍動物数	2個以上の腫瘍を持つ動物数
雄	0	26/100	5	24	2
	3	20/50	3	15	5
	15	17/50	2	14	2
	75	11/50	1	11	0
雌	0	33/100	8	28	5
	3	19/50	7	18	1
	15	17/50	6	16	1
	75	15/50	8	14	1

注) 本試験を実施した当時(1977年)、子宮間質ポリープは非腫瘍性病変として取り扱われていたため、本表にはこの病変の発生数は集計されていない。ただし所見頻度表には腫瘍性病変として記載した。

以上の結果のように、検体をラットに2年間にわたって投与した結果、投与に起因すると考えられる変化は雄75ppmでみられた増体重の抑制、雌雄75ppmでみられた死亡率のわずかな増加ならびに雌雄15ppm以上の群でみられた血球ChEの阻害であった。

この結果に基づき、検体の無毒性量は雌雄とも3ppm(雄:0.14mg/kg/日、雌:0.19mg/kg/日)と考えられた。

表：非腫瘍性病変

用量 (ppm)	0	3	15	75	0	3	15	75
組織および病変/動物数	雄				雌			
腎	13	5	9	13	10	8	6	10
糸球体腎炎	4	1	4	3	1	0	0	0
水腎症 (片側)	0	0	0	0	1	0	0	0
尿細管過形成	0	2	0	0	0	0	0	0
精巣	13	5	9	13	/	/	/	/
精細管萎縮	2	0	1	1	/	/	/	/
子宮	/	/	/	/	10	8	6	10
子宮内膜炎	/	/	/	/	1	0	2	3
肝	13	5	9	13	10	8	6	10
炎症性細胞浸潤	1	0	0	1	0	1	0	0
胆管過形成	0	0	0	7**	0	0	0	0
肝細胞変性	3	0	0	0	2	0	0	0
甲状腺・上皮小体	13	5	9	13	10	8	6	10
傍ろ胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	13	5	9	13	10	8	6	10
色素嫌性細胞過形成	1	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	13	5	9	13	10	8	6	10
髓外造血	1	0	2	0	1	0	2	1
心	87	45	41	37	90	42	44	40
線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
血管周囲炎	0	1	0	0	2	1	1	0
腎	87	45	41	37	90	42	44	40
糸球体腎炎	30	14	16	9	5	1	1	5
間質性腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
尿細管過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	87	45	41	37	/	/	/	/
精細管萎縮	18	11	10	6	/	/	/	/
間質過形成	1	0	1	1	/	/	/	/
卵巣	/	/	/	/	90	42	44	40
卵胞性嚢腫	/	/	/	/	8	3	4	1
膿瘍	/	/	/	/	2	0	1	0

Fisher 直接確率計算法 (片側検定、*:P<0.05, **:P<0.01)

表：非腫瘍性病変（続き）

用量 (ppm)		0	3	15	75	0	3	15	75
組織および病変/動物数		雄				雌			
最終屠殺動物	子宮	/	/	/	/	90	42	44	40
	子宮内膜炎	/	/	/	/	36	20	18	13
	子宮内膜過形成	/	/	/	/	14	4	8	5
	子宮腺拡張	/	/	/	/	7	4	4	3
	乳腺	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	87	45	41	37	90	42	44	40
	細気管支過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
	部分肺気腫	3	1	0	0	2	0	1	0
	鉍質沈着	2	1	0	0	0	0	0	0
	肝	87	45	41	37	90	42	44	40
	炎症性細胞浸潤	54	21	16*	20	34	19	15	12
	肝細胞結節性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管過形成	14	9	15*	8	17	12	10	4
	肝細胞変性	3	3	0	1	0	0	0	0
	甲状腺・上皮小体	87	45	41	37	90	42	44	40
	傍ろ胞細胞過形成	16	1**	7	5	13	5	10	7
	ろ胞細胞過形成	0	0	1	0	2	0	0	0
	ろ胞拡張	3	0	0	0	4	0	0	1
	動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎	87	45	41	37	90	42	44	40	
髓質細胞限局性過形成	3	2	1	0	0	0	0	0	
皮質細胞限局性過形成	2	2	1	0	2	0	0	2	
下垂体	87	45	41	37	90	42	44	40	
色素嫌性細胞過形成	13	6	8	5	8	8	4	6	
のう胞	4	3	1	0	2	0	0	0	
脾臓	87	45	41	37	90	42	44	40	
髓外造血	0	2	4**	0	6	4	2	1	
全動物	心	87	45	41	37	90	42	44	40
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管周囲炎	0	1	0	0	2	1	1	0
	腎	100	50	50	50	100	50	50	50
	糸球体腎炎	34	15	20	12	6	1	1	5
	間質性腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	水腎症（片側）	0	0	0	0	1	0	0	0
尿細管過形成	0	3*	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率計算法（片側検定、*:P<0.05、**:P<0.01）

表：非腫瘍性病変（続き）

用量 (ppm)		0	3	15	75	0	3	15	75
組織および病変/動物数		雄				雌			
全動物	精巣	100	50	50	50	/	/	/	/
	精細管萎縮	20	11	11	7	/	/	/	/
	間質過形成	1	0	1	1	/	/	/	/
	卵巢	/	/	/	/	100	50	50	50
	卵胞性囊腫	/	/	/	/	8	3	4	1
	膿瘍	/	/	/	/	2	0	1	0
	子宮	/	/	/	/	100	50	50	50
	子宮内膜炎	/	/	/	/	37	20	20	16
	子宮内膜過形成	/	/	/	/	14	4	8	5
	子宮腺拡張	/	/	/	/	7	4	4	3
	乳腺	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	100	50	50	50	100	50	50	50
	細気管支過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
	部分肺気腫	3	1	0	0	2	0	1	0
	鉍質沈着	2	1	0	0	1	0	0	0
	肝	100	50	50	50	100	50	50	50
	炎症性細胞浸潤	55	21	16**	21	34	20	15	12
	肝細胞結節性過形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆管過形成	14	9	15*	8	17	12	10	4
	肝細胞変性	6	3	0	1	2	0	0	0
	甲状腺・上皮小体	100	50	50	50	100	50	50	50
	傍ろ胞細胞過形成	17	1*	7	5	13	5	10	7
ろ胞細胞過形成	0	0	1	0	2	0	0	0	
ろ胞拡張	3	0	0	0	4	0	0	1	
動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
上皮小体過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	
副腎	100	50	50	50	100	50	50	50	
髓質細胞限局性過形成	3	2	1	0	0	0	0	0	
皮質細胞限局性過形成	2	2	1	0	2	0	0	2	
下垂体	100	50	50	50	100	50	50	50	
色素嫌性細胞過形成	14	6	8	5	8	9	4	6	
のう胞	4	3	1	0	2	0	0	0	
脾臓	100	50	50	50	100	50	50	50	
髓外造血	1	2	6**	0	7	4	4	2	

Fisher 直接確率計算法 (片側検定、*:P<0.05, **:P<0.01)

表：腫瘍性病変

用量 (ppm)		0	3	15	75	0	3	15	75
組織および腫瘍		雄				雌			
途中死亡動物	下垂体	13	5	9	13	10	8	6	10
	腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
	子宮	/	/	/	/	10	8	6	10
	間質ポリープ (b)	/	/	/	/	1	0	0	0
	腺癌 (m)	/	/	/	/	1	3	1	1
	平滑筋肉腫 (m)	/	/	/	/	1	0	0	0
	皮下組織	13	5	9	13	10	8	6	10
	線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	1	1	0
	皮膚組織	13	5	9	13	10	8	6	10
	扁平細胞肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	1
	造血器	13	5	9	13	10	8	6	10
骨髄性白血病 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0	
細網内皮系	13	5	9	13	10	8	6	10	
細網肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	1	
最終屠殺動物	下垂体	87	45	41	37	90	42	44	40
	腺腫 (b)	3	4	3	3	13	7	7	2
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	87	45	41	37	90	42	44	40
	腺腫 (b)	8	4	6	3	4	3	1	2
	腺癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	87	45	41	37	90	42	44	40
	皮質腺腫 (b)	0	1	1	0	0	0	0	0
	クロム親和性細胞腫 (b)	3	5	1	2	0	0	0	0
	クロム親和性細胞腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	87	45	41	37	/	/	/	/
	間質細胞腫 (b)	2	2	2	2	/	/	/	/
	中皮腫 (b)	1	0	1	0	/	/	/	/
	精巣上体	87	45	41	37	/	/	/	/
	線維肉腫 (m)	1	0	0	0	/	/	/	/
	前立腺	87	45	41	37	/	/	/	/
	平滑筋肉腫 (m)	0	2	0	0	/	/	/	/
	子宮	/	/	/	/	90	42	44	40
線維腫 (b)	/	/	/	/	3	2	1	0	
のう胞腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0	
間質ポリープ (b)	/	/	/	/	27	14	7	9	
腺癌 (m)	/	/	/	/	4	2	2	2	

Fisher 直接確率計算法 (片側検定、*:P<0.05, **:P<0.01), b:良性, m:悪性

表：腫瘍性病変（続き）

用量 (ppm)		0	3	15	75	0	3	15	75
組織および腫瘍		雄				雌			
最終屠殺動物	卵巣	/	/	/	/	90	42	44	40
	線維腫 (b)	/	/	/	/	1	1	1	0
	のう胞腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	線維肉腫 (m)	/	/	/	/	2	0	1	1
	乳腺	87	45	41	37	90	42	44	40
	線維腺腫 (b)	0	0	1	0	3	0	1	2
	肝臓	87	45	41	37	90	42	44	40
	胆管腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	87	45	41	37	90	42	44	40
	脂肪腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	87	45	41	37	90	42	44	40
	星細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	87	45	41	37	90	42	44	40
	胸腺腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下組織	87	45	41	37	90	42	44	40
	線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚組織	87	45	41	37	90	42	44	40
	毛のう上皮腫 (b)	0	0	1	0	0	2	1	0
扁平細胞肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0	
細網内皮系	87	45	41	37	90	42	44	40	
細網肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	
全動物	下垂体	100	50	50	50	100	50	50	50
	腺腫 (b)	8	4	3	3	14	7	7	3
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	100	50	50	50	100	50	50	50
	腺腫 (b)	8	4	6	3	4	3	1	2
	腺癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	100	50	50	50	100	50	50	50
	皮質腺腫 (b)	0	1	1	0	0	0	0	0
	クロム親和性細胞腫 (b)	3	5	1	2	0	0	0	0
	クロム親和性細胞腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	100	50	50	50	-	-	-	-
	間質細胞腫 (b)	2	2	2	2	-	-	-	-
中皮腫 (b)	1	0	1	0	-	-	-	-	
精巣上体	100	50	50	50	-	-	-	-	
線維肉腫 (m)	1	0	0	0	-	-	-	-	

Fisher 直接確率計算法 (片側検定、*:P<0.05, **:P<0.01)、b:良性, m:悪性

表：腫瘍性病変(続き)

用量 (ppm)	0	3	15	75	0	3	15	75
組織および腫瘍	雄				雌			
前立腺	100	50	50	50	/	/	/	/
肉腫 (m)	0	2	0	0	/	/	/	/
子宮	/	/	/	/	100	50	50	50
線維腫 (b)	/	/	/	/	3	2	1	0
のう胞腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
間質ポリープ (b)	/	/	/	/	28	14	7*	9
腺癌 (m)	/	/	/	/	5	5	3	3
平滑筋肉腫 (m)	/	/	/	/	1	0	0	0
卵巢	/	/	/	/	100	50	50	50
線維腫 (b)	/	/	/	/	1	1	1	0
のう胞腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
線維肉腫 (m)	/	/	/	/	2	0	1	1
乳腺	100	50	50	50	100	50	50	50
線維腺腫 (b)	0	0	1	0	3	0	1	2
肝臓	100	50	50	50	100	50	50	50
胆管腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	100	50	50	50	100	50	50	50
脂肪腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	100	50	50	50	100	50	50	50
星細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	100	50	50	50	100	50	50	50
胸腺腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
皮下組織	100	50	50	50	100	50	50	50
線維腫 (b)	2	0	0	0	0	0	0	0
線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	2	1	0
平滑筋肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚組織	100	50	50	50	100	50	50	50
毛のう上皮腫 (b)	0	0	1	0	0	2	1	0
扁平細胞肉腫 (m)	1	0	1	0	0	0	0	1
造血器	100	50	50	50	100	50	50	50
骨髄性白血病 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
細網内皮系	100	50	50	50	100	50	50	50
細網肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	2

Fisher 直接確率計算法 (片側検定、*:P<0.05、**:P<0.01), b:良性, m:悪性