

農薬評価書

アジンホスメチル

2009年5月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	4
I. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 開発の経緯.....	5
II. 安全性に係る試験の概要.....	6
1. 動物体内運命試験.....	6
(1) ラット①.....	6
(2) ラット②.....	6
(3) ラット③.....	6
2. 植物体内運命試験.....	7
3. 土壌中運命試験.....	7
(1) 土壌中運命試験.....	7
(2) 土壌表面光分解試験.....	7
4. 水中運命試験.....	8
(1) 加水分解試験.....	8
(2) 水中光分解試験.....	8
5. 土壌残留試験.....	8
6. 作物残留試験.....	8
7. 一般薬理試験.....	8
8. 急性毒性試験.....	8
(1) 急性毒性試験.....	8
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	10
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ).....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
(1) 原体.....	10
(2) 代謝物.....	10

10. 亜急性毒性試験	11
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	11
(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	11
(3) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット) <文献>	11
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	11
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	12
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	12
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>	12
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	12
(4) 2年間発がん性試験(マウス)	13
12. 生殖発生毒性試験	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	13
(2) 1世代繁殖試験(ラット) <補足試験>	13
(3) 発生毒性試験(ラット)	14
(4) 発生毒性試験(ウサギ) ①	14
(5) 発生毒性試験(ウサギ) ②	15
13. 遺伝毒性試験	15
14.* その他の試験	17
(1) ヒト志願者における安全性試験(単回経口投与)	17
(2) ヒト志願者における安全性試験(反復経口投与)	18
III. 食品健康影響評価	19
・別紙1: 代謝物略称	24
・別紙2: 検査値等略称	25
・参照	26

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2008年 9月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0909001号)、関係書類の接受(参照2~7)
- 2008年 9月 11日 第254回食品安全委員会(要請事項説明)(参照8)
- 2008年 10月 8日 第26回農薬専門調査会総合評価第一部会(参照9)
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会(参照10)
- 2009年 4月 16日 第282回食品安全委員会(報告)
- 2009年 4月 16日より5月15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 5月 26日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 5月 28日 第287回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪(委員長)	畑江敬子
小泉直子(委員長代理)	廣瀬雅雄
長尾 拓	本間清一
野村一正	

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士(座長)	代田真理子	細川正清
林 真(座長代理)	高木篤也	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	松本清司
赤池昭紀	田村廣人	本間正充
石井康雄	津田修治	柳井徳磨
泉 啓介	津田洋幸	山崎浩史
今井田克己	長尾哲二	山手丈至
上路雅子	中澤憲一*	與語靖洋
臼井健二	永田 清	義澤克彦**
太田敏博	納屋聖人	吉田 緑
大谷 浩	西川秋佳	若栗 忍
小澤正吾	布柴達男	
川合是彰	根岸友恵	
小林裕子	根本信雄	
三枝順三***	平塚 明	
佐々木有	藤本成明	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要約

有機リン系殺虫剤であるアジンホスメチル (CAS No. 86-50-0) について、各種資料 (JMPR、米国等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命、土壌中運命、水中運命、急性毒性 (ラット、マウス、モルモット及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット及びウサギ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、アジンホスメチル投与による影響は主に赤血球及び脳 ChE の活性阻害であった。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.149 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0014 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：アジンホスメチル

英名：azinphos-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン-3-イルメチル

O,O-ジメチル=ホスホロジチオエート

英名：S-3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-ylmethyl

O,O-dimethyl phosphorodithioate

CAS (No. 86-50-0)

和名：O,O-ジメチル S-[(4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン-3(4H)-イル)メチル]

ホスホロジチオエート

英名：O,O-dimethyl S-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H-yl)methyl]

phosphorodithioate

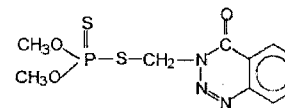
4. 分子式

$C_{10}H_{12}N_3O_3PS_2$

5. 分子量

317.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

アジンホスメチルは有機リン系殺虫剤であり、コリンエステラーゼ (ChE) を阻害することによって殺虫活性を示す。

日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

JMPR 資料 (1991 年)、米国資料 (1998 及び 1999 年)、豪州資料 (2006 年) 及びカナダ資料 (2003 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

動物体内運命試験 [II. 1] は、アジンホスメチルのカルボニル炭素を ^{14}C で標識したものの ([$\text{car-}^{14}\text{C}$]アジンホスメチル) 及びフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したものの ([$\text{phe-}^{14}\text{C}$]アジンホスメチル) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアジンホスメチルに換算した。代謝物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

ラット (系統、性別及び匹数不明) に [$\text{car-}^{14}\text{C}$]アジンホスメチルを投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与されたアジンホスメチルは、消化管からほぼ完全に吸収されたが、投与 2 日後の動物体内 (消化管を除く。) に残存する放射能は総投与放射能 (TAR) の 5% 未満であり、投与 4 及び 16 日後にはそれぞれ 2 及び 1% TAR に減衰した。投与 6 時間後には、肝臓、腎臓及び血液で放射能濃度が高かった。放射能濃度は、すべての組織で投与 2 日後まで急速に減少したが、その後はゆるやかに減少した。投与 16 日後に最も高い放射能濃度を示したのは赤血球であった。投与量及び投与経路によらず、投与後 48 時間の尿中に 60~70% TAR、糞中に 25~35% TAR が排泄された。呼気への排泄は、投与後 24 時間で 0.1% TAR 未満であった。胆管カニューレを施されたラットでは、静脈内投与されたアジンホスメチルの約 30% TAR が投与後 24 時間の胆汁中に排泄された。(参照 2)

(2) ラット②

SD ラット (匹数不明、雌雄) に [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]アジンホスメチルを投与し、動物体内運命試験が実施された。アジンホスメチルは、肝臓及び他の組織中のチトクローム P450 及びグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) によって急速に代謝され、M1、M2、M6 及び M7 になると考えられた。さらに M7 の加水分解、メチル化及び酸化により、M8、M9 及びその酸化物を生成すると考えられた。M2 の加水分解により M3 が生成し、さらに M3 の酸化により、M4 及び M5 が生成すると考えられた。(参照 2)

(3) ラット③

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、 [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]アジンホスメチルを 0.125 mg/kg 体重 (以下、[1. (3)] において「低用量」という。) または 2.5 mg/kg 体重 (以下、[1. (3)]

において「高用量」という。) で単回経口投与あるいは低用量で反復投与¹し、動物体内運命試験が実施された。

吸収された放射能は、主に筋肉 (1.2~1.6% TAR)、血液 (1.0~1.4% TAR) 及び脂肪 (0.1~0.2% TAR) に分布した。投与 72 時間後に検出された放射能濃度は、低用量群で血液 (0.02~0.13 $\mu\text{g/g}$)、腎臓 (0.008~0.018 $\mu\text{g/g}$) 及び肺 (0.012~0.08 $\mu\text{g/g}$) であった。高用量群では、すべての組織において 20 倍の放射能濃度が認められた。

尿中の主要代謝物は M5 及び M11 であり、ほぼ同じ割合で検出され、尿中放射能の 57% を占めた。その他、M1、M2、M3、M4、M8 及び M10 が同定されたが、いずれも微量であった。さらに 4 種の未同定代謝物が認められたが、いずれも総残留放射能 (TRR) の 5% を超えるものはなかった。尿中にグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は認められなかった。

糞中からは M1、M4、M6、M9 及び M11 が同定されたが、これらは合計で 10~12% TRR であった。親化合物は、尿及び糞中から検出されなかった。

尿及び糞中排泄に性差は認められなかった。いずれの群も、糞及び尿中に排泄された放射能は 93.8~96.5% TAR であり、このうち尿中に 70.3~71.8% TAR、糞中に 23.6~24.3% TAR 排泄された。投与後 48 時間で約 95% TAR が排泄され、3~5% TAR が組織中、0.8~1.3% TAR がケージ洗浄液中に認められた。また、雌雄各 3 匹で実施された追加の試験において、0.2% TAR 以下が投与後 24 時間の呼気から検出され、フェニル基の解離はほとんど生じないことが示された。

また、*in vitro* におけるアジンホスメチルの代謝試験により、ラット体内におけるアジンホスメチルの代謝の大部分は GST 及び P450 の働きにより進行することが示唆された。アジンホスメチルの体内動態及び代謝において、性別または投与量による差はみられなかった。(参照 3、5)

2. 植物体内運命試験

りんご、わた及びじゃがいもを用いた残留試験が実施された。残留の定性的な特徴について評価された結果、暴露評価対象物質はアジンホスメチル (親化合物のみ) と決定された。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

土壌におけるアジンホスメチルの推定半減期は、27~66 日であった。(参照 6)

(2) 土壌表面光分解試験

土壌表面におけるアジンホスメチルの推定半減期 180 日であった。(参照 6)

¹ 非標識体を低用量で 14 日間連続投与後、 [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]アジンホスメチルを低用量単回経口投与。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4、7及び9の緩衝液中（緩衝液の種類不明）におけるアジンホスメチルの推定半減期は、それぞれ38、37及び6.9日であった。（参照6）

(2) 水中光分解試験

pH 9の緩衝液中（組成不明）において、照射によるアジンホスメチルの推定半減期は3.2日であった。（参照6）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験成績については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

アジンホスメチルの急性毒性試験が実施された。

結果は表1に示されている。症状として、下痢、流涎、流涙、嘔吐等のムスカリン様作用、筋振戦、麻痺等のニコチン様作用、不穏、運動失調、痙攣等の中枢神経作用が観察された。（参照2、3、5）

表1 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	SD ラット 雌 4 匹		12.2~15
	Sherman ラット	13	11
	SD ラット 雌 4 匹	19	10 16*
	SD ラット 雌雄各 4 匹	5.6	6.4
	SD ラット 雌雄各 2 匹	26	24
	ラット 雄 10 匹	15.5	
	Wistar ラット 雌雄各 15 匹	4.6	4.4
	SD ラット 雌雄各 5 匹	12.2	10.6
	ラット 雄 10 匹	25.4	
	ラット 雄 10 匹	9.1 17.3*	

	Wistar ラット 雄 10~20 匹	6.7 12.8*	
	ラット 雄 5 匹	7.1	
	SD ラット 雌雄各 5 匹	9.0	6.7
	ICR マウス 雄 20 匹	15	
	モルモット	80	
	ビーグル犬 雄 1~2 匹	>10	
経皮	SD ラット 雌 4 匹		72.5
	Sherman ラット 雌雄各 10 匹	220	
	SD ラット 雌 10 匹		90
	Wistar ラット 雌雄各 5~10 匹	2,500~5,000	
	Wistar ラット 雌雄各 5~10 匹	200-250 (225)	155
	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	1,380	
腹腔内	アルビノウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000
	Holtzman ラット 幼獣雄 20 匹 成獣雄 24 匹	幼獣 3.4 成獣 4.9	
	SD ラット 雌 4 匹		8.5
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	6.9	9~10
	Carworth マウス	5.4	3.4
	モルモット	8.9~40	
吸入	ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L) >17.6**	
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.21	>0.21
	SD ラット 雌雄各 10 匹	0.155	0.132
	SD ラット 雌雄各 10 匹	0.396**	0.310**
	Carworth マウス 雌 10 匹		2.3

*: 非絶食で試験実施。 **: 暴露時間 1 時間で実施。

アジンホスメチルの代謝物 M8 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。（参照 2）

表 2 急性毒性試験結果概要（代謝物 M8）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	412	269
経口	ラット	576	368
経皮	ウサギ	2,000	2,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		1.76	

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) を用いた強制経口 (原体、雄: 0、2、6 及び 12 mg/kg 体重、雌: 0、1、3 及び 6 mg/kg 体重、溶媒: 0.5% MC 及び 0.4% Tween80 混合水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

12 mg/kg 体重投与群の雄で 18 例中 5 例、6 mg/kg 体重投与群の雌で 18 例中 15 例が死亡した。6 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 3 mg/kg 体重以上投与群の雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 及び神経行動学的症状 (協調歩行失調、反復咀嚼、筋攣縮、振戦、活動性低下、触刺激に対する反応消失、正向反射異常、体温低下、前後肢握力低下及び自発運動量低下) の発生頻度増加、2 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 3 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。脳重量及び神経病理学的所見については、対照群と差がみられなかった。

本試験において、2 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 3 mg/kg 体重以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重未満、雌で 1 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 3、5)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ (一群雌 30 羽) を用いた 2 回強制経口 (原体: 0 及び 330 mg/kg 体重、溶媒: コーン油、2 回目投与は試験 21 日目) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、陽性対照には TOCP (600 mg/kg 体重)、急性毒性症状の保護剤にはアトロピンが用いられた。

検体投与群では死亡数が多く、初回投与後 3~4 日以内に 18 例が死亡し、さらに 2 回目投与後に 1 例が死亡した。また、神経毒性症状 (グレード 5 の運動失調、虚脱、活動性低下及び液状便) が認められたが、神経病理学的検査では、肉眼的及び組織学的所見はみられなかった。検体投与群では坐骨神経の変性及び脳の血管周囲細胞浸潤が観察されたものの、ピアレビューにより検体投与との関連はないと判断された。神経障害標的エステラーゼ (NTE) 活性は測定されていない。

本試験において、遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2、3)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

(1) 原体

ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された結果、刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson-Kligman の Maximization 法及び Buehler 法) が実施された。皮膚感作性は陽性であった。(参照 2、3)

(2) 代謝物

NZW ウサギを用いた代謝物 M8 の皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.215、0.86 及び 3.44 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

3.44 mg/kg 体重/日投与群の雄で小腸の黄色粘液物、脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、0.86 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で流涎、雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.215 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5)

(2) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 18 匹) を用いた混餌 (原体、雄: 0、15、45 及び 120 ppm、雌: 0、15、45 及び 90 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

120 ppm 投与群の雄及び 90 ppm 投与群の雌で体重低下、体重増加抑制、自発運動、自発運動量及び前肢握力低下、45 ppm 以上投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 及び投与に関連したコリン作動性の症状 (反応性亢進、協調歩行失調及び振戦)、15 ppm 以上投与群 (全投与群) で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

神経病理組織学的所見は明らかでなかったが、検体投与の影響と考えられる変化が最高用量群の雌雄の脳 (雄で軽度の軸索腫脹) 及び脊髄 (雌雄で馬尾、頸髄または胸髄の神経線維変性) で認められた。雌においては、頸髄で認められた所見と前肢握力の低下との関連が示唆された。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm (雄: 0.91 mg/kg 体重/日、雌: 1.05 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 3、5)

(3) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) <文献>

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (原体: 0、0.0002、0.0012 及び 0.0047 mg/L) 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、0.0047 mg/L 暴露群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は 0.0012 mg/L であると考えられた。(参照 2、3、5)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、2 及び 20 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雄で脾及び腎重量増加、雌で体重増加抑制が認められた。脳 ChE に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚に対する無毒性量は 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、5)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、25 及び 125 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

125 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE の活性阻害 (20%以上) が 4 週時から試験終了時まで継続して認められた。さらに、雌雄で粘液便及び嘔吐、雄で P450、*N*-デメチラーゼ及び *O*-デメチラーゼ活性の増加 (39%)、Alb 低下 (13%) 及び A/G 比低下 (20%) がみられた。25 ppm 以上投与群の雌雄でも赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雄で粘液便が認められた。

本試験において、25 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.149 mg/kg 体重/日、雌: 0.157 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5)

(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考データ>

イヌ (コッカースパニエル、一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20/50 及び 50/100/150/300 ppm²) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

50/100/150/300 ppm 投与群では、投与量を 300 ppm に変更した後に、後肢筋肉の微小振戦、嗜眠、脱力、摂餌量低下及び体重低下が認められた。20/50 ppm 以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められ、阻害の程度は用量相関性に増加した。

本試験において、20/50 ppm 以上投与群で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は 5 ppm (0.125 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、15 及び 45 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

45 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で赤血球 ChE 活性阻害

² 20 及び 50 ppm 投与群では毒性兆候が認められなかったため、20 ppm 投与群は 37 週目から 50 ppm に変更し、50 ppm 投与群については 37~57 週は 100 ppm、58~84 週は 150 ppm、85~105 週は 300 ppm に変更された。

(20%以上)、肝比重量³増加 (9%) 及び脱毛、15 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.25 mg/kg 体重/日、雌: 0.31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、5)

(4) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20、80/40 ppm⁴) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

40 ppm 投与群の雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上)、20 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)、雌で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。5 ppm 投与群の雌においても、7~22%の赤血球 ChE 活性阻害が認められた。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雄及び 5 ppm 以上投与群の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められたことから、無毒性量は雄で 5 ppm (0.79 mg/kg 体重/日)、雌で 5 ppm (0.98 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、5)

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄 12 匹及び雌 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、15 及び 45 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、45 ppm 投与群の雌雄で臨床症状 (一般状態不良及び痙攣)、雌で死亡、P 世代雄及び F₁ 世代雌雄で体重低下が認められた。

児動物では、15 ppm 以上投与群で生存率低下、出生後 5 及び 28 日生存率の低下、離乳時 (出生 28 日後) の一腹あたりの重量低下が認められた。

本試験において、親動物では 45 ppm 投与群の雌雄で体重低下等、児動物では 15 ppm 以上投与群で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は親動物で 15 ppm (0.75 mg/kg 体重/日)、児動物及び繁殖能に対して 5 ppm (0.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、5)

(2) 1世代繁殖試験 (ラット) <補足試験>

繁殖能に対する影響を検討する目的で、Wistar ラット (一群雄 18 匹及び雌 46 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、15 及び 45 ppm) 投与による 1 世代繁殖試験が実

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

⁴ 80/40 ppm 投与群は、80 ppm では死亡率増加を含む重篤な影響がみられたため、投与開始 1 週間後に 40 ppm に変更された。