

Ⅷ. 毒性

<毒性試験成績一覧表>

A. 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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	経口	100, 200, 385, 500, 650, 845, 1000, 1300, 1700, 2500	♂ 1070 ♀ 845	広島大学 (1977)	93
		ラット	♂♀10	経皮	1000, 2500, 5000	♂♀>5000		
		マウス	♂♀10	経口	100, 150, 220, 284, 385, 500, 650, 845, 1000, 1300, 1700, 2200	♂ 822 ♀ 893		
		マウス	♂♀10	経皮	1000, 2500, 5000	♂♀>5000		
1-2	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	皮下	1000, 1500, 2200, 2860, 3850, 5000	♂♀>5000	広島大学 (1977)	95
		ラット	♂♀10	腹腔	100, 250, 500, 650, 845, 1000, 1300, 1700, 2200	♂ 1040 ♀ 700		
		マウス	♂♀10	皮下	1000, 2500, 5000	♂♀>5000		
		マウス	♂♀10	腹腔	200, 284, 385, 500, 650, 845, 1000, 1300, 1700, 2200	♂ 1240 ♀ 1100		
1-3	急性毒性 14あるいは21日間観察	ラット	♂♀10	経口	100, 250, 500, 750, 1000, 2000	♂ 790 ♀ 630	住友化学 (1975)	97
		ラット	♂♀10	経皮	1000, 2500, 5000	♂♀>5000		
		ラット	♂♀10	皮下	1000, 2500, 5000, 10000	♂♀>10000		
		ラット	♂♀10	腹腔	325, 420, 550, 710, 930	♂ 720 ♀ 660		
		マウス	♂♀12	経口	100, 140, 196, 274, 384, 538, 753	♂ 400 ♀ 430		
		マウス	♂♀10	経皮	500, 1000, 2500	♂♀>2500		
		マウス	♂♀10	皮下	1000, 2000, 3000, 4500	♂ 3400 ♀ 3000		
1-4	急性毒性 14日間観察	ラット	主群： ♂♀10 衛星群： ♂♀6	吸入	147, 638, 1200mg/m <sup>3</sup> 4時間暴露	LC <sub>50</sub> >1200 (mg/m <sup>3</sup> )	住友化学 (1983)	100
2-1	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂5	皮膚への貼布	0.5 ml /皮膚	刺激性なし	住友化学 (1975)	103
	眼刺激性 7日間観察	ウサギ	♂8	眼への適用	0.1 ml /眼	刺激性なし		
3-1	皮膚感受性 33日間観察	モルモット	♂8~10	Draize法	1%, 5%溶液で感作 (皮内注射, 初回0.05 ml, 2~10回目0.1 ml.) および誘発 (皮内注射, 0.05 ml)	皮膚感受性なし	住友化学 (1975)	105

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
4 (GLP)	急性神経毒性	ラット	♂♀各10	経口	0, 10, 70, 500	♂♀ 10	CTL (2007)	107
5-1	急性遅延性神経毒性	コトリ	♀10~20	経口	0, 246, 482, 963, 1900, 3920 を3週間間隔で2回	482	住友化学 (1982)	112
5-2* (GLP)	急性遅延性神経毒性	コトリ	♀10	経口	0, 260, 525, 1050, 2100, 4200を3週間間隔で2回	525	HRC (1988)	118
6-1	亜急性毒性 1ヶ月間	ラット	♂♀12	飼料投入	0, 3, 10, 30, 100, 600ppm ♂: 0.23, 0.76, 2.30, 8.27, 47.3 ♀: 0.24, 0.79, 2.43, 8.09, 48.2	♂ 2.30 (30ppm) ♀ 2.43 (30ppm)	奈良県立医大 住友化学 (1972)	122
6-2	亜急性毒性 3ヶ月間	マウス	1群; ♂♀32 衛星群; ♂♀12	飼料投入	0, 1, 5, 25, 250, 2500ppm ♂: 0.137, 0.663, 3.53, 3.47, 352 ♀: 0.189, 0.799, 3.97, 39.2, 457	♂ 3.53 (25ppm) ♀ 3.97 (25ppm)	名古屋市大 住友化学 (1985)	129
6-3	亜急性毒性 5週間	イヌ	慢性毒性試験の予備試験 (5週間投与) 並びに慢性毒性試験成績で代替可能と考えられることから、試験省略		1週時: 0.5, 2.5 その後: 1.0~100	2.5	ボツリサーチセンター (1979)	138
7	反復経口投与 神経毒性	ラット	主群: ♂♀各12 衛星群: ♂♀各15	飼料投入	0, 10, 100, 1000 ppm ♂: 0.6, 6.5, 67.2 ♀: 0.8, 7.7, 81.6	♂ 0.6 (10ppm) ♀ 0.8 (10ppm)	CTL (2007)	143
8-1	亜急性遅延性 神経毒性 3ヶ月	コトリ	♀10	経口	0, 11, 22, 45, 90	22	住友化学 (1982)	149
8-2* (GLP)	亜急性遅延性 神経毒性	コトリ	♀15 (内、中間殺群: 5)	経口	0, 11, 22, 32, 45, 90, 90 (2日に1回)	22	HRC (1989)	159
9-1	慢性毒性 24ヶ月間	イヌ	♂♀5	経口 (カプセル)	0, 0.5, 2.5, 12.5	♂♀ 2.5	ボツリサーチセンター (1982)	167
9-2	慢性・発癌性 24ヶ月間	ラット	主群: ♂♀60 衛星群: ♂♀20	飼料投入	0, 5, 20, 80, 300ppm ♂: 0.2, 0.8, 3.0, 11.7 ♀: 0.2, 1.0, 3.8, 14.1	♂ 3.0 (80ppm) ♀ 3.8 (80ppm) 催腫瘍性なし	HRC (1975)	176

CTL: Central Toxicology Laboratory HRC: Huntingdon Research Centre  
 資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会が評価済の試験成績を示す。  
 \*: 使用時安全性委員会が評価済の試験成績を示す。

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
9-3	慢性・発癌性 25ヶ月間	ラット	♂♀50	飼料入	0, 400, 800, 1600ppm ♂: 18.3, 35.7, 74.4 ♀: 21.0, 42.0, 89.0	催腫瘍性なし	名古屋市大 住友化学 (1977)	194
9-4	発癌性 80週間	マウス	♂♀52	飼料入	0, 150, 600, 2400ppm ♂: 13, 53, 259 ♀: 15, 60, 274	♂ 53 (600ppm) ♀ 274 (2400ppm) 催腫瘍性なし	HRC (1975)	202
10-1	繁殖性	ラット	♂10~11 ♀20~22	飼料入	0, 20, 80, 300ppm	親動物: 300ppm 児動物: 80ppm 繁殖性: 300ppm	HRC (1975)	211
10-2	催奇形性	ウサギ	♀13~14	経口	0, 20, 40, 80	母動物: 40 次世代: 80 催奇形性なし	HRC (1974)	222
10-3 (GLP)	催奇形性	ラット	♀25	経口	0, 5, 25, 125	母動物: 25 次世代: 125 催奇形性なし	Argus (1989)	225
11-1	変異原性 (復帰変異性1)	細菌			200, 100, 5000 $\mu$ g/プレート	陰性	残留農業 研究所 (1975)	228
	変異原性 (復帰変異性2)	細菌			S9存在下、非存在下: 100, 1000 $\mu$ g/プレート	陰性		229
	変異原性 (DNA修復)	細菌			20, 100, 200, 500, 1000, 2000 $\mu$ g/プレート	陰性		230
	変異原性 (宿主経由)	マウス	♂5~6	経口	200×2回投与、400×2回投与	陰性		231
11-2	変異原性 (復帰変異性1)	細菌			100, 1000, 10000 $\mu$ g/プレート	陰性	住友化学 (1975)	232
	変異原性 (復帰変異性2)	細菌			ラット肝、肺、腎及びマウス肝 ホジネット存在下、非存在下: 0.1, 1mg/プレート	陰性		233
	変異原性 (DNA修復)	細菌			100, 1000, 10000 $\mu$ g/プレート	陰性		234
	変異原性 (宿主経由)	ラット マウス	♂	経口 筋肉内	200, 400	陰性		235
11-3	変異原性 (復帰変異性)	細菌			S9存在下、非存在下: 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 $\mu$ g/プレート	陰性	残留農業 研究所 (1984)	236
	変異原性 (DNA修復)	細菌			原体0.2~20 $\mu$ L/プレート	陰性		239

HRC: Huntingdon Research Centre

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農業安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11-4 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	ヒト・マウス・肺由来細胞			直接法 (S9mix非存在下) 0, 12.5, 25, 50 $\mu$ g/mL 追加試験: 30, 50 $\mu$ g/mL 代謝活性化法 S9mix存在下: 0, 75, 150, 300 $\mu$ g/mL S9mix非存在下: 0, 18.8, 37.5, 75 $\mu$ g/mL	陰性 低頻度の倍数体細胞増加	食品農薬品安評センター (1989)	240
11-5 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂5	経口	0, 250, 500, 1000	陰性	住友化学 (1989)	242
12	生体の機能に及ぼす影響 (一般薬理)	中枢神経系	一般症状・自発運動量	マウス	♂5	250mg/kg以上 (po) で呼吸不規則、立毛、自発運動減少 500mg/kg以上 (po) で流涎、流涙、歩行失調 1000mg/kg (po) で四肢麻痺、強直性痙攣、筋痙攣、運動失調、呼吸困難、衰弱、体重減少 500mg/kg以上 (po) で自発運動量減少傾向	広島大学 (1985)	244
			脳波	ウサギ	♀3	1~5mg/kg (iv) で投与直後に痙攣 (速やかに回復)、脳波に影響なし 10mg/kg (iv) で死亡により脳波記録不可能 ブタミホキリン: 10mg/kg (iv) で投与直後に痙攣 (速やかに回復)、脳波に影響なし		
			体温	ウサギ	♀8	2500mg/kg (sc) で影響がなかった。		
		循環器系・呼吸	血圧・呼吸	イヌ	♂♀4	5mg/kg以上 (iv) で血圧降下、50mg/kg (iv) で死亡 10mg/kg (iv) でAChの降圧効果回復が遅延し、この効果はPAMでやや拮抗 ブタミホキリン5mg/kg以上 (iv)、ブタミホキリン5mg/kg (iv) 共に投与直後に一過性の無呼吸に次ぐ過呼吸		
			心電図	ウサギ	♀4	5mg/kg (iv) で影響なし ブタミホキリン: 10mg/kg (iv) で影響なし		
		自律神経系	摘出心房	モルモット	♂4	10 <sup>-5</sup> g/mLで一過性の拍動数および振幅増加、この作用はプロパロール前処置で抑制 10 <sup>-7</sup> g/mLで不整脈、心停止、ACh、Ad作用には影響なし ブタミホキリン: 10 <sup>-5</sup> g/mL以上で収縮抑制、アセチルコリン、アドレリン作用には影響なし		
			摘出回腸	モルモット	♂3	10 <sup>-4</sup> g/mLで自発収縮に影響なし アセチルコリン、ノリム収縮に対して溶媒と同程度の抑制 ヒスタミン、セロトニン収縮に対して溶媒よりやや強い抑制 ブタミホキリン: 10 <sup>-4</sup> g/mLで自発収縮、アセチルコリン、ヒスタミン収縮に影響なし 5-HT、Ba収縮に対して溶媒と同程度の抑制		
		木梢神経系	ウサギ	♀3	10 <sup>-6</sup> g/mLで自発運動およびアセチルコリン収縮を抑制、アドレリン作用に影響なし ブタミホキリン: 10 <sup>-5</sup> g/mLで自発運動およびアドレリン作用に影響なし アセチルコリン収縮に対して溶媒と同程度の抑制			
			神経筋接合部	ラット	♂3	10 <sup>-3</sup> g/mLで間接刺激による収縮を抑制 この抑制作用はPAM前処置でやや遅延 ブタミホキリン: 10 <sup>-4</sup> g/mLで収縮高の増加、10 <sup>-5</sup> g/mLで間接刺激による収縮を抑制、この抑制はPAM前処置で遅延せず ブタミホキリン (10 <sup>-5</sup> g/mL)、ブタミホキリン (10 <sup>-4</sup> g/mL) 共に間接刺激による収縮に対するブタミホキリン、サキシコリンの抑制作用は拮抗		
		血液	眼粘膜・角膜	ウサギ	♀8	50%で結膜の充血、流涙 角膜反射に影響なし		
			血液凝固	ウサギ	♀3	1.0%で影響なし		
			溶血作用	ウサギ	♀3	0.2%で影響なし		
高用量で降圧作用、心筋収縮力増加作用、腸運動抑制作用、神経-筋伝達抑制作用を有するが、この他の薬理作用はほとんどないか弱いと考えられる。								

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

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 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
13-1*	治療 (急性遅延性)	マウス	♀3~12	経口	2000又は2500 7種の糖質コルチコイド剤を使用	治療効果無し	住友化学 (1989)	252
13-2*	治療 (急性遅延性)	マウス	♀3	経口	2000 コルチコイドを検体投与直後、 24および48時間後に投与	治療効果無し	住友化学 (1989)	255
13-3*	治療 (急性中毒)	ラット	♂10	経口	750 硫酸70吐(皮下注射) PAM(腹腔内投与)	有効	住友化学 (1988)	257
14	散布者付着量 測定試験	ヒト	♂3	散布時 曝露	50%乳剤、250倍希釈 散布面積：8㎡/ヒト 散布時間：40分 散布方法：後退散布 動力噴霧機(竿長：200cm) 散布幅：3m ノズル位置：地上30cm	推定全身被曝量： 176µg/hr以下 推定皮膚付着量： 95µg/hr以下 推定吸入量： <0.012~ 0.059µg/hr	住友化学 (1986)	259

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

\*：使用時安全性委員会で評価済の試験成績を示す。

B. 原体混在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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
混	急性毒性 14日観察 ( )	マウス	♂♀5	経口	0, 200, 300, 450, 750, 1000, 1500	♂ 947 ♀ 802	住友化学 (1984)	264
混	急性毒性 14日観察 ( )	マウス	♂♀10	経口	0, 100, 500, 650, 850, 1100, 1500	♂ 727 ♀ 718	住友化学 (1984)	265
混	急性毒性 14日観察 ( )	マウス	♂♀10	経口	0, 100, 300, 390, 510, 660, 860, 1100	♂ 448 ♀ 509	住友化学 (1984)	266
混	急性毒性 14日観察 ( )	マウス	♂♀10	経口	0, 25, 200, 330, 400, 500, 650, 800	♂ 694 ♀ 605	住友化学 (1984)	267
混 (GLP)	変異原性 復帰変異性 ( )	細菌			10~5000 µg/プレート	陰性	住友化学 (1985)	269
混 (GLP)	変異原性 復帰変異性 ( )	細菌			5~5000 µg/プレート	陰性	住友化学 (1985)	271
混 (GLP)	変異原性 復帰変異性 ( )	細菌			5~5000 µg/プレート	陰性	住友化学 (1985)	273
混 (GLP)	変異原性 復帰変異性 ( )	細菌			10~5000 µg/プレート	陰性	住友化学 (1985)	275

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

C. 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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製1-1	急性毒性 14日間観察 (50%乳剤)	ラット	♂♀10	経口	1077, 1400, 1821, 3077, 4000	♂ 2050 ♀ 1820	アニマル・リサーチ (1984)	277
製1-2	急性毒性 14日間観察 (50%乳剤)	マウス	♂♀10	経口	1038, 1350, 1755, 2282, 2966	♂ 1700 ♀ 1900	アニマル・リサーチ (1984)	279
製1-3	急性毒性 14日間観察 (50%乳剤)	ラット	♂♀10	経皮	2500, 5000	♂♀>5000	アニマル・リサーチ (1984)	281
製1-4	皮膚刺激性 7日間観察 (50%乳剤)	ウサギ	♂♀3	皮膚への貼布	0.5 ml/皮膚	中等度の刺激性あり	住友化学 (1985)	283
	眼刺激性 14日間観察 (50%乳剤)	ウサギ	非洗浄群： ♂♀計6 洗浄群： ♂♀計3	眼への適用	0.1 ml/眼	中等度の刺激性あり 洗浄効果なし		285
製1-5	皮膚感作性 30日間観察 (50%乳剤)	モット	♂10	Buehler法	原液0.5 mlを皮膚へ貼布し 感作(3回)および誘発	皮膚感作性なし	住友化学 (1985)	287
製2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (80%乳剤)	ラット	♂♀5	経口	250, 500, 750, 1000, 1500	♂ 703 ♀ 760	IRI (1995)	289
製2-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (80%乳剤)	マウス	♂♀5	経口	500, 1000, 1500, 2000, 2500	♂ 1959 ♀ 790	IRI (1995)	290
製2-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察 (80%乳剤)	ラット	♂♀5	経皮	2000	♂♀>2000	IRI (1995)	292
製2-4 (GLP)	皮膚刺激性 14日間観察 (80%乳剤)	ウサギ	♂6	皮膚への貼付	0.5 ml/皮膚	軽度の刺激性あり	IRI (1995)	293
製2-5 (GLP)	眼刺激性 4日間観察 (80%乳剤)	ウサギ	非洗浄群： ♂6 洗浄群： ♂3	眼への適用	0.1 ml/眼	軽度の刺激性あり 洗眼効果あり	IRI (1995)	295
製2-6 (GLP)	皮膚感作性 30日間観察 (80%乳剤)	モット	♀10~20	Buehler法	初回, 2回日は原液0.5 mlを, 3回日は75%液0.5 mlを皮膚へ 貼布し感作。感作2週間後に 50%液0.5 mlで誘発	皮膚感作性なし	IRI (1995)	298

IRI : Inveresk Research International Limited

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。

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 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製3-1 (GLP)	急性毒性 14日観察 (40%水和剤)	ラット	♂♀5	経口	0、1000(♀)、1300(♀)、 1800、2300、3000、3800、 5000	♂ 2759 ♀ 1529	アニマル・リサーチ (1988)	300
製3-2 (GLP)	急性毒性 14日観察 (40%水和剤)	マウス	♂♀5	経口	0、1300、1800、2300、 3000、3800、5000	♂ 2626 ♀ 2234	アニマル・リサーチ (1988)	302
製3-3 (GLP)	急性毒性 14日観察 (40%水和剤)	ラット	♂♀5	経皮	0、1000、2000	♂♀ >2000	ポゾリサーチセンター (1988)	304
製3-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 (40%水和剤)	ウサギ	♂6	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚	刺激性なし	ポゾリサーチセンター (1988)	305
製3-5 (GLP)	眼刺激性 5日間観察 (40%水和剤)	ウサギ	非洗浄群： ♂6 洗浄群： ♂3	眼への適用	0.1 g/眼	刺激性あり 洗浄効果あり	ポゾリサーチセンター (1988)	306
製3-6 (GLP)	皮膚感作性 24日間観察 (40%水和剤)	モット	♀10~20	Maximization 法	一次感作：1.0%液0.05 mL 皮内投与、 二次感作：25%液0.2mL貼 布、誘発：25%液0.1mL貼布	皮膚感作性なし	ポゾリサーチセンター (1988)	308
製4-1	急性毒性 14日観察 (5%粒剤)	ラット	♂♀10	経口	2500、5000	♂♀ >5000	アニマル・リサーチ (1984)	311
製4-2	急性毒性 14日観察 (5%粒剤)	マウス	♂♀10	経口	2500、5000	♂♀ >5000	アニマル・リサーチ (1984)	313
製4-3	急性毒性 14日観察 (5%粒剤)	ラット	♂♀10	経皮	2500、5000	♂♀ >5000	アニマル・リサーチ (1984)	314
製4-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察 (7%粒剤)	ウサギ	♂♀3	皮膚への貼布	0.5 g/皮膚	刺激性なし	住友化学 (1991)	315
	眼刺激性 96時間観察 (7%粒剤)	ウサギ	非洗眼群： ♂♀ 3 洗眼群： ♂2♀1	眼への適用	0.1 g/眼	軽度の刺激性 あり 洗眼効果あり		
製4-5 (GLP)	皮膚感作性 30日間観察 (7%粒剤)	モット	♂5~10	Buchler法	少量の蒸留水で湿らせた 検体0.5gを皮膚へ貼布し、 感作および誘発	皮膚感作性なし	住友化学 (1991)	319

資料No. 欄のアンダーラインは、残留農薬安全性評価委員会で評価済の試験成績を示す。



A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) ブタミホス原体の Maus および ラット における急性経口および経皮毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1977 年

検 体：ブタミホス原体

検体の純度： %

供試動物：dd 系 Maus、7 週齢、体重；雄 21~25 g 雌 20~22 g、1 群雌雄各 10 匹

SD 系 ラット、7 週齢、体重；雄 240~260 g 雌 180~200 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：3~12 段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率から Litchfield & Wilcoxon の方法により LD<sub>50</sub> を算出した。

投与方法：

経口投与；コーンオイルに溶解した検体を 10 mL/kg (Maus) あるいは 5 mL/kg (ラット) の割合で単回経口投与した。

経皮投与；エーテル麻酔下において、2.5 cm<sup>2</sup> (Maus) あるいは 25 cm<sup>2</sup> (ラット) の範囲で刈毛した背部皮膚にコーンオイルに溶解した検体を 5 mL/kg の割合で塗布した。塗布部位は、外科用テープで 24 時間閉塞した後、エーテルを浸した脱脂面で拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および観察期間終了時に生存していたすべての動物について、全身の組織、器官の肉眼的剖検を実施した。

試験結果：

動物種 投与方法	dd 系 Maus	
	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	100、150、220、284、385、 500、650、845、1000、1300、 1700、2200	1000、2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；822 (707~938) 雌；893 (767~1018)	雌雄共；>5000
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後 30 分から 開始、投与後 3 日に終了	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；220	雌雄共；>5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄；500 雌；650	雌雄共；>5000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

動物種 投与方法	SD系ラット	
	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	100、200、385、500、650、 845、1000、1300、1700、2500	1000、2500、5000
L.D 50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；1070 (891~1251) 雌；845 (777~913)	雌雄共；>5000
死亡開始時間および終了時間	投与後1日から開始 投与後5日に終了	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後3時間から開始開始 投与後1日に終了	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄共；200	雌雄共；>5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄；500 雌；650	雌雄共；>5000

経口投与において、マウスでは自発運動減少、呼吸異常、流涙、眼脂分泌、歩行失調、立毛、四肢麻痺、強直性痙攣を認め、ラットでは自発運動減少、呼吸異常、立毛、排尿、過敏、流涎、流涙、眼球突出、筋攣縮、四肢または全身性の運動失調を認めた。

経皮投与ではマウスおよびラットともに 5000mg/kg においても中毒症状は認められなかった。

剖検では経口、経皮とも検体投与に起因した変化は認められなかった。さらに経皮投与における塗布部位の刺激反応も認められなかった。

(2) ブタミホス原体のマウスおよびラットにおける急性皮下および腹腔内毒性試験

(資料1-2)

試験機関：広島大学医学部

報告書作成年：1977年

検 体：ブタミホス原体

検体の純度： %

供試動物：dd系マウス、7週齢、体重；雄 20～24 g 雌 18～22 g、1群雌雄各 10匹

SD系ラット、7週齢、体重；雄 220～260 g 雌 180～210 g、1群雌雄各 10匹

試験方法：3～10段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率から Litchfield & Wilcoxon の方法により LD<sub>50</sub> を算出した。

観察期間：14日間

投与方法：コーンオイルに溶解した検体を 10 mL/kg (マウス) あるいは 5 mL/kg (ラット) の割合で皮下あるいは腹腔内に単回投与した。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および観察期間終了時に生存していたすべての動物について、全身の組織、器官の肉眼的剖検を実施した。

試験結果：

動物種 投与方法	d d系マウス	
	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	1000、2500、5000	200、284、385、500、650、845、1000、1300、1700、2200
LD 50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共；>5000	雄；1240 (1100～1380) 雌；1100 (990～1220)
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時間および消失時間	症状の発現なし	投与後 2 時間から開始 投与後 5 日に終了
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；>5000	雌雄共；500
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；>5000	雄；845 雌；650

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

動物種 投与方法	SD系ラット	
	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	1000、1500、2200、2860、 3850、5000	100、250、500、650、845、 1000、1300、1700、2200
LD 50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共；>5000	雄；1040 (920~1160) 雌；700 (600~780)
死亡開始時間および終了時間	雄；投与後4日から開始 投与後7日に終了 雌；死亡例なし	投与後1日から開始 投与後4日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後4時間から開始 投与後10日に終了	投与後3時間から開始 投与後7日に終了
毒性徴候の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雌雄共；1500	雌雄共；100
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄；3850 雌；>5000	雄；650 雌；250

皮下投与において、マウスでは5000mg/kgの投与によっても特記すべき中毒症状は認められなかったが、ラットでは自発運動減少、立毛、過敏、振顫、排尿、鼻血、食欲不振または減退が認められた。

腹腔内投与において、マウスでは、自発運動減少、立毛、腹部伸張、歩行失調、眼脂分泌、流涎、流涙、呼吸異常が認められた。ラットでは、自発運動減少、立毛、排尿、流涎、流涙、振顫、呼吸異常、四肢または全身性の運動失調、食欲不振または減退が認められた。

剖検では、皮下投与部位の皮下組織に肉芽組織の形成が認められたが、他の組織、器官にはいずれの動物にも検体投与に起因した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) プタミホス原体の Maus および ラット における急性経口、皮下、腹腔内ならびに  
経皮毒性試験

(資料 1 - 3)

試験機関：住友化学工業株式会社 農業事業部

報告書作成年：1975 年

検 体：プタミホス原体

検体の純度： %

供試動物：dd 系 Maus、7~8 週齢、体重；雄 20~22 g 雌 18~20 g、

1 群雌雄各 10 匹 (経口投与は各 12 匹)

SD 系 ラット、7 週齢、体重；雄 240~260 g 雌 200~230 g、1 群雌雄各 10 匹

試験方法：3~8 段階の用量を設定した投与群を設け、それらの死亡率から Litchfield & Wilcoxon の方法により LD<sub>50</sub> を算出した。

観察期間：経口、腹腔内投与は 14 日間

皮下、経皮投与は 21 日間

投与方法：

経口、腹腔内投与；10% Tween 80 液に懸濁した検体を 20 mL/kg (Maus) あるいは 5 mL/kg (ラット) の割合で単回投与した。

皮下投与；所定量の検体をそのままの状態ですべて単回投与した。

経皮投与；1.5 cm<sup>2</sup> (Maus) あるいは 15 cm<sup>2</sup> (ラット) の範囲で刈毛した背部皮膚に検体をそのままの状態ですべて 1 回塗布した。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を経口および腹腔内投与では 14 日間、皮下および経皮投与は 21 日間観察した。死亡動物および観察期間終了時に生存していたすべての動物について、全身の組織、器官の肉眼的剖検を実施した。

試験結果：

動物種	dd 系 Maus	
	経口	皮下
投与方法		
投与量 (mg/kg)	100、140、196、274、384、538、753	1000、2000、3000、4500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95% 信頼限界)	雄；400 (303~528) 雌；430 (316~584)	雄；3400 (2590~4450) 雌；3000 (2440~3690)
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 2 日に終了	投与後 1 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後 10 分から開始 投与後 3 日に終了	投与後 2 時間から開始 投与後 10 日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；100	雌雄共；1000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄；140 雌；196	雌雄共；1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

動物種	dd 系マウス	
投与方法	腹腔内	経皮
投与量 (mg/kg)	108、140、185、240、310、 400、570、680	500、1000、2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；410 (325~517) 雌；380 (311~464)	雌雄共；>2500
死亡開始時間および終了時間	投与後1日以内に開始および終了	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後10分から開始 投与後2日に終了	症状の発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；108	雌雄共；2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄；310 雌；240	雌雄共；2500

動物種	SD 系ラット	
投与方法	経口	皮下
投与量 (mg/kg)	100、250、500、750、1000、 2000	1000、2500、5000、10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；790 (610~1020) 雌；630 (481~825)	雌雄共；>10000
死亡開始時間および終了時間	投与後1日から開始 投与後6日に終了	投与後3日から開始 投与後7日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から開始 投与後7日に終了	投与後1日から開始 投与後14日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；250	雌雄共；2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；250	雌雄共；5000

動物種	SD 系ラット	
投与方法	腹腔内	経皮
投与量 (mg/kg)	325、420、550、710、930	1000、2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄；720 (615~844) 雌；660 (569~765)	雌雄共；>5000
死亡開始時間および終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に終了	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から開始 投与後7日に終了	投与後2日から開始 投与後4日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；325	雌雄共；2500
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共；420	雌雄共；5000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

中毒症状としてマウスの経口、腹腔内投与では流涙、流涎、振顫、歩行失調、尿失禁、呼吸不規則などが認められた。皮下投与では流涙、振顫、歩行失調、尿失禁が認められ、経皮投与では中毒症状は認められなかった。ラットの経口、腹腔内投与では流涙、流涎、血涙、振顫、歩行失調、眼球突出、尿失禁、呼吸深大などが認められた。皮下投与では血涙、振顫、眼球突出、尿失禁、経皮投与では振顫が認められた。

剖検では、ラット、マウスとも経口、腹腔、経皮各投与群の全身の組織、器官に検体投与に起因した変化は認められなかった。皮下投与群においては、マウス、ラットとも途中死亡動物に検体と思われる物質の残留と軽度な充血、生存動物に肉芽組織の形成と周辺部の軽度な充血が投与部位に認められた。

急性毒性にはマウス、ラットとも性差は認められず、種属による差では、マウスの方がラットよりやや高い感受性を示した。

(4) ブタミホス原体のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社 宝塚研究所

報告書作成年：1983年

検体：ブタミホス原体

検体の純度： %

供試動物：SD系ラット、6週齢、体重(5週齢時)：雄130~150g 雌100~120g

主群；1群雌雄各10匹、衛星群；1群雌雄各6匹

本試験では、主群の他、コリンエステラーゼ活性のみを測定する衛星群を設けた。

観察期間：14日間

曝露方法：キシレン・脱臭ケロシン混合液(1:9)に10、25および50% w/vの濃度で溶解した検体をアトマイザーを用いてミストを発生させ、147、638および1200 mg/m<sup>3</sup>の濃度で4時間全身曝露させた。最高濃度噴射群はキシレン・脱臭ケロシン混合液で溶解できる最高濃度とした。また、同時にキシレン・脱臭ケロシン混合液のみを曝露した溶媒対照群および無処置対照群を設けた。

曝露空気をシリカゲルを用いて捕集し、アセトンで溶出した後ガスクロマトグラフィーにより実際濃度を求めた。

曝露条件：

実際濃度(実測値平均) (mg/m <sup>3</sup> )	147、638、1200
平均粒子径(μm)	1.07、0.99、1.20
チャンバー容積(m <sup>3</sup> )	0.64
通気量(L/分)	50
噴射圧(kg/cm <sup>2</sup> )	2.0
曝露条件	ミスト、4時間、全身曝露

観察・検査項目：曝露0.5、1、2、3および4時間ならびに曝露直後から1時間間隔で中毒症状消失まで(最高4時間)ならびに以後毎日1回、14日間中毒症状および生死を観察した。曝露直前、曝露後3、7および14日には体重を測定した。観察期間終了時には解剖して病理組織学的検査を行い、無処置対照群および最高用量群の雌雄各3匹について肺、気管およ



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

び鼻腔の病理組織学的検査を実施した。また、曝露後14日に腹大動脈より採血した血液より得た血漿および血球、ならびに摘出した脳を用いてそれぞれのコリンエステラーゼ (Ch-E) 活性を測定した。衛星群については曝露後1日に眼窩静脈叢内より採血して血漿および血球Ch-E 活性を測定するとともに、曝露後7日には主群と同様の方法により血漿、血球および脳Ch-E活性を測定した。

試験結果：

投与方法	吸入
曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	147、638、1200
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共 >1200
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	曝露開始後30分より発現 曝露後1～2時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共 <147
死亡例を認めなかった 最高曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共 1200

中毒症状としては、147 mg/m<sup>3</sup>以上の濃度群の雌雄ラットに曝露開始30分より自発運動減少(溶媒対照群にも認められる程度のもの)、呼吸不規則、呼吸深大(1200 mg/m<sup>3</sup>濃度群のみ)、流涎、流涙、鼻汁および尿失禁などを認めたが、死亡はなかった。これらの中毒症状は曝露後1～2時間以内に消失した。

この他、体重では各濃度群とも溶媒対照群と比較して差を認めなかった。また、全身の組織・臓器の肉眼的病理所見および呼吸器系器官の病理組織学的検査においては、雌雄とも検体投与に起因すると考えられる変化を認めなかった。

申請者注：自発運動の減少について

147 mg/m<sup>3</sup>以上の濃度群で認められた自発運動の減少については、溶媒対照群においても同様に認められていることから、検体投与に起因した中毒症状ではないものと判断される。

コリンエステラーゼ活性阻害について下表に示す。

		曝露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )					
		雄			雌		
		147	638	1200	147	638	1200
血漿	曝露1日後	↓ 60	↓ 35	↓ 24	↓ 37	↓ 25	↓ 17
	曝露7日後			↓ 80			
	曝露14日後						
血球	曝露1日後	↓ 75	↓ 71	↓ 40	↓ 85	↓ 63	↓ 40
	曝露7日後	↓ 86	↓ 76	↓ 62		↓ 83	↓ 67
	曝露14日後		↓ 90	↓ 77		↓ 82	↓ 93
脳	曝露7日後		↓ 86	↓ 66	↓ 88	↓ 83	↓ 69
	曝露14日後		↓ 90	↓ 77		↓ 83	↓ 92

有意差検定は Student の t 検定により行った。(↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01)  
表中の数値は溶媒対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

血漿Ch-Eは、曝露後1日において雄、雌とも147 mg/m<sup>3</sup>以上の濃度群に活性の阻害が濃度依存的に認められたが、7日以降は速やかに回復した。血球Ch-Eの阻害の程度は血漿Ch-Eのそれよりも軽度であったが、回復はやや遅延した。脳Ch-Eについては、血球Ch-Eとほぼ同様の傾向を示した。しかし、血球および脳のCh-E活性においても、曝露後14日にはほぼ溶媒対照群のそれに近い値まで回復していた。

申請者注：コリンエステラーゼ活性の低下について

FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における活性の有意な20%以上の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、147 mg/m<sup>3</sup>以上の濃度群で認められた血漿中における活性の低下、ならびに638 mg/m<sup>3</sup>の濃度群で認められた赤血球コリンエステラーゼ活性値のみにおける20%以上の低下についてはいずれも毒性学的意義はないものと判断される。

- 1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

## 2. 皮膚及び眼に対する刺激性

### (1) プタミホス原体のウサギの眼および皮膚に対する刺激性試験

(資料2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社 農業事業部

報告書作成年：1975年

検 体：プタミホス原体

検体純度： %

試験動物：日本白色種雄性ウサギ、体重 2.5~3.0kg

[皮膚に対する刺激性試験]

動物数：1群5匹

観察期間：適用後7日間観察

試験方法：ウサギの背中の刈毛した皮膚（4cm×5cm）に検体0.5mLを塗布した。

観 察：塗布1時間、4時間、24時間、2日、3日および7日後に塗布部分の変化（紅斑、痂皮形成、浮腫）の有無等を観察した。

試験結果：紅斑、浮腫はなく、痂皮形成も全くみられなかった。

動物数	皮膚の反応 a)	経過時間					
		1時間	4時間	24時間	2日	3日	7日
5	紅 斑	-	-	-	-	-	-
	浮 腫	-	-	-	-	-	-
	痂皮形成	-	-	-	-	-	-

a) -：刺激反応を認めない。

以上の結果から、プタミホスはウサギの眼および皮膚に対してほとんど刺激作用を示さないと判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[眼に対する刺激性試験]

動物数：5分後洗浄群：1群5匹、24時間後洗浄群：1群3匹

観察期間：適用後7日間観察

試験方法：Draizeの方法に従い、検体0.1mLを左眼に滴下し、適用5分後および24時間後に蒸留水にて洗浄を行った。

観察：適用1、24、48、72時間後及び7日後に角膜、虹彩、結膜を観察した。

試験結果：5分後および24時間後洗浄群とも角膜、虹彩、結膜のいずれにもほとんど刺激作用を示さなかった。

群	動物数	組織	刺激反応 <sup>a)</sup>				
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日
適用5分後 洗浄	5	角膜	—	—	—	—	—
		虹彩	—	—	—	—	—
		結膜	—	—	—	—	—
適用24時間 後洗浄	3	角膜	—	—	—	—	—
		虹彩	—	—	—	—	—
		結膜 <sup>b)</sup>	±(1)	—	—	—	—

a) —：刺激作用を認めない。

b) ±：ごく軽度の充血 ( )内は変化を認めた動物の数

### 3. 皮膚感作性

#### (1) ブタミホス原体のモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料3-1)

試験機関：住友化学工業株式会社農薬事業部

報告書作成年：1975年

検 体：ブタミホス原体

検体純度： %

試験動物：ハートレー系雄性モルモット、体重220~250 g、1群8~10匹

観察期間：感作開始後33日間観察

試験方法：Draize法

感作；モルモットの背部を刈毛し、検体の1%及び5%コーンオイル溶液を初回0.05 mL、2回目以降0.1 mLを1日おきに計10回皮内注射した。一方、陽性対照群として2,4-ジニトロクロルベンゼン(DNCB)の0.1%コーンオイル溶液0.1 mLを1日おきに3回皮内注射した。

誘発；最終感作の2週間後に、感作時と同様に検体の1%及び5%コーンオイル溶液を0.05 mL、陽性対照のDNCBは0.1%コーンオイル溶液0.05 mLを皮内注射した。

観察；誘発24時間後に各動物の局所の変化を記録したのち安楽死させ、誘発部位を剥離し、皮下組織の変化を肉眼的に観察した。

試験結果；観察結果を次頁の表に示す。5%検体感作群に検体非感作群と同程度の直接的な刺激作用による限局性の発赤と浮腫が認められた。一方、陽性対照の0.1% DNCB感作群には著明な紅斑、浮腫などのアレルギー反応を認めた。

以上の結果から、ブタミホスのモルモットの皮膚感作性は陰性であると判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

	群		供試動物数	感作反応動物数					計 <sup>b)</sup>	陽性率 <sup>b)</sup> (%)
	感作	誘発		皮膚反応 <sup>a)</sup>						
				-	±	+	++	+++		
検体	5%検体	5%検体	10	5	5	0	0	0	0/10	0
	1%検体	1%検体	10	10	0	0	0	0	0/10	0
	-	5%検体	8	5	3	0	0	0	0/8	0
	-	1%検体	8	8	0	0	0	0	0/8	0
溶媒	-	コーンオイル	8	7	1	0	0	0	0/8	0
陽性対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	8	0	0	0	3	5	8/8	100

- a) - ; 正常、 ± ; 限局性の発赤と浮腫、  
 + ; びまん性の紅斑と浮腫、 ++ ; 明瞭な紅斑と浮腫、  
 +++ ; 強い浮腫を伴った紅斑
- b) 直接的な刺激作用によると考えられる限局性の発赤と浮腫は陽性反応とみなさず

#### 4. 急性神経毒性

ブタミホス原体のラットを用いた急性経口投与神経毒性試験

(資料4)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

報告書作成年：2007年

[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物：HsdRccHan：WIST ラット、1群雌雄各10匹、開始時6週齢

観察期間：14日間

投与方法：検体をコーン油に溶解して、0、10、70、500 mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

用量設定根拠；同研究所でラットを用いて実施した急性神経毒性予備試験の結果、750 mg/kgでは雌ラットに重度の臨床症状と顕著な体重減少がみられ、投与後30時間で屠殺した。500 mg/kgでは雌雄ともに投与後24時間の体重が減少したものの投与後7日の体重は対照群と差がなく、軽度ないし中等度の臨床症状が認められたが投与後4日間で軽減し、投与後5日には症状は認められなくなった。100 mg/kgでは雌雄とも最小限度の臨床症状がみられたのみで体重への影響は認められなかった。したがって、本試験の投与量を0、10、70および500 mg/kgとした。

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験期間中、死亡は認められなかった。

一般状態；全動物について、詳細な臨床観察結果を、試験1日目の投与前ならびに試験期間中は週1回の頻度で記録し、ケージ外からの観察を試験期間中に1日2回行った。

投与に関連していると考えられる症状の発現頻度を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	70	500	0	10	70	500
投与量(mg/kg)								
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
異常歩行	0	0	0	1	0	1	2	6
活動性低下	0	0	0	1	0	0	0	1
正向反射低下	0	0	2	2	0	2	0	3
下痢	1	1	4	6	1	0	0	5
胴体の凹み	0	0	0	0	0	0	0	2
尿汚れ-乾	0	0	0	1	0	0	0	5
尿汚れ-湿	0	0	0	2	0	0	0	3

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

投与に関連した主な臨床症状としては、500 または 70 mg/kg 投与群の動物数例において、異常歩行（つま先歩行）、正向反射低下、尿汚れおよび下痢が試験 1 日目の最大影響発現時にはじめて認められた。

この他に、500 mg/kg 群では、活動性低下が雄 1 例および雌 1 例で試験 2 日目にはじめて認められ、雄では試験 4 日目まで継続してみられた。また、500 mg/kg 群の雌 2 例では試験 2 日目に胴体の凹みが認められた。これらも投与に関連していると考えられた。

体重変化：全動物について、試験開始の 7 日前と前日、ならびに試験 1 日目（投与時）、8 日目および 15 日目に測定した。

投与による影響は認められなかった。

摂餌量：試験期間を通して週毎に各ケージの平均摂餌量（g/ラット/日）を算出した。

投与による影響は認められなかった。

総合機能観察：全動物について、試験 1 週間前ならびに試験 1 日目（投与の影響が最大になると考えられる投与後約 7 時間）、8 日目および 15 日目に、以下の臨床観察、着地開脚幅、感覚反応および筋力低下の定量的評価を含む総合機能観察（FOB）を行った。

ホームケージ内で観察：異常行動（旋回、首振り、探索行動、後ずさり、横転、足振り）、発声

ケージからの取り出し：接近反応、接触反応、発声

標準エリア内で観察：活動性、昏睡状態、衰弱、円背姿勢、異常行動、痙攣、発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能の低下、背骨の上方屈曲、背骨の下方屈曲、立毛、胴体の凹み、身繕いの状態、尿失禁、下痢

動物を保定して観察：接触反応、痙攣、発声、振戦、立毛、皮膚の色、身繕いの状態、高体温、低体温、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常、削瘦、胴体の凹み、脱水症状、腹部緊張、尿失禁、下痢

反射テスト：正向反射、聴覚反応、開脚反射、位置視覚反応、光に対する瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、足を引っ込める回避反射

定量的評価：前肢および後肢の握力、着地開脚幅、テイルフリック試験

投与に関連していると考えられる症状の発現頻度および対照群と比較して統計学的有



意差が認められた定量的評価項目を次表に示す。

用量 (mg/kg)		0			10			70			500		
検査時期 (日)		1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15
雄	異常歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	正向反射低下 軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0
	下痢	1	0	0	1	0	0	4	0	0	3	0	0
	尿汚れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
雌	異常歩行	0	0	0	1	0	0	2	0	0	6	0	0
	正向反射低下 軽度	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3	1	0
	下痢	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
	尿汚れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	4

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (mg/kg)		10			70			500		
検査時期 (日)		1	8	15	1	8	15	1	8	15
雌	前肢握力	104	106	105	104	112	105	104	115	118 ↑

対照群との有意差検定は、Student's t 検定 (両側検定) を用いて行った (↑: P < 0.05)。  
表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

試験 1 日目に 500 mg/kg 群で認められた投与に関連した臨床症状は、異常歩行 (つま先歩行)、正向反射低下、尿汚れおよび下痢と考えられた。試験 8 および 15 日目には、尿汚れを除き、投与に関連した臨床症状は認められなかった。発現頻度はより低いものの、70 mg/kg 群の動物においても試験 1 日目に同様の異常歩行 (つま先歩行)、正向反射低下および下痢が認められた。

10 mg/kg 群の雌 1 例で異常歩行 (つま先歩行) が認められたが、この用量では 1 例のみにみられた所見であり、この動物では試験期間中にその他の臨床異常は認められず、また、つま先歩行は対照群でもみられる所見であることから、投与に関連しないと考えられた。正向反射低下が 10 mg/kg 投与群の雌 2 例でも認められたが、その発現パターンに一貫性はなく、70 mg/kg 群の雌では影響がみられなかったことから、投与に関連しないと考えられた。

500 mg/kg 群の雌では、試験 15 日目に前肢握力が対照群に比べて統計学的に有意に高値であったが、その差は比較的小さく、測定値のほとんどは対照群のデータの範囲内で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

あったことから、投与に関連しないと考えられた。

自発運動量；全動物について、試験1週間前ならびに試験1日目(投与の約7時間後)、8日目および15日目に、自発運動量を50分間測定した。50分間合計値の対照群に対する変動率を次表に示す。

用量 (mg/kg)	10			70			500		
検査時期 (日)	1	8	15	1	8	15	1	8	15
雄	86	104	81	73	102	76	50↓	78	66↓
雌	93	74	93	93	98	106	78	113	94

対照群との有意差検定は、Student's t 検定 (両側検定) を用いて行った (↓:  $P < 0.05$ )。表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

必ずしも統計学的に有意な差ではなかったものの、500 mg/kg 群では、試験1日目に雌雄で、試験8および15日目に雄で対照群に比べて総自発運動量の減少が認められ、これらは投与に関連していると考えられた。

一方、試験8および15日目の雌における対照群との差は一貫性がなく、用量相関性が認められなかったことから、いずれも投与に関連しないと考えられた。

肉眼的病理検査；各群雌雄各5匹をベントバルビタールナトリウム腹腔内投与による深麻酔の後、ホルマリン生食液で灌流固定して屠殺し、外表検査を行った。いずれの動物にも異常はみられなかった。

脳重量；各群雌雄各5匹から脳を摘出し、一晚固定後に重量を測定した。投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；0および500 mg/kg 群の灌流固定後剖検動物 (雌雄各5匹) から採取した以下の組織を病理組織学的に検査した。坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋して準超薄切片を作製し、トルイジンブルー染色を施した。その他の組織はパラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

脳、眼球 (視神経および網膜を含む)、脊髓 (頸膨大部および腰膨大部)、頸膨大部の脊髄神経根 (背側根線維および腹側根線維)、腰膨大部の脊髄神経根 (背側根線維および腹側根線維)、頸膨大部の背側根神経節、腰膨大部の背側根神経節、近位坐骨神経、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

近位脛骨神経、遠位脛骨神経（脛骨神経腓腹筋分岐部）、腓腹筋

認められた所見を次表に示す。

性別	雄		雌	
投与量(mg/kg)	0	500	0	500
所見\検査動物数	5	5	5	5
近位坐骨神経 脱髄 軽微	0	0	1	1
近位脛骨神経 脱髄 軽微	0	1	0	0

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

対照群および 500 mg/kg 群ともに同様の頻度でわずかな病変がみられたが、いずれも投与との関連はないと考えられた。

以上のように、ブタミホス原体のラットに対する単回経口投与による急性神経毒性試験における影響として、500 mg/kg 投与群で、つま先歩行、正向反射低下、尿汚れおよび下痢が認められた。これらの影響は雌雄ともにみられ、自発運動量の減少を伴っていた。中枢および末梢神経系の神経病理学的検査では、500 mg/kg 群の雌雄ともに投与の影響は認められなかった。これらの投与に関連した臨床症状の一部は 70 mg/kg 群の雌雄でもみられたことから、ブタミホス原体の神経毒性に関する無毒性量は、雌雄とも 10 mg/kg/日であると判断される。

## 5. 急性遅延性神経毒性

### (1) ブタミホス原体のニワトリにおける急性遅延性神経毒性試験

(資料5-1)

試験機関：住友化学工業株式会社農業事業部

報告書作成年：1982年

検 体：ブタミホス原体

検体純度： %

供試動物：雌ニワトリ（品種；白色レグホン腫）、10～11ヶ月齢、体重 1.94～2.50 kg、  
1群10羽（3920 mg/kg群は20羽）

投与方法：ブタミホスを0、246、482、963、1900および3920 mg/kgをそれぞれの群に3週間間隔で2回経口投与した。（2回目の投与は遅延性神経症状の明らかな動物については行わなかった。）

投与量設定に際しては、予備試験（急性経口毒性試験）を実施し、その結果LD<sub>50</sub>値は3900 mg/kgであった。

I回目の投与試験（963、1900および3920 mg/kg）では投与直後、6時間後、24時間後、以後1日1回急性症状が消失するまで、硫酸アトロピンの生理食塩水溶液（20 mg/mL）の20 mg/kgの皮下注射および2-PAMの100 mg/kgの腹腔内注射にて解毒処置をした。II回目の投与試験（246、482、963 mg/kg）では、1回目投与の直後のみ同様の方法で解毒処置を行った。

陽性対照として、Tri-ortho-cresyl phosphate (TOCP：純度 98.1%、大八化学) 580 mg/kgを経口投与した。

試験項目：体重変化、飼料摂取量の測定、臨床観察、強制歩行試験を定期的実施した。また、6週間で7回（0、1、7、21、22、28、42日目）の血漿コリンエステラーゼ活性値測定および解剖時各種神経を病理組織学的に検査した。

結 果：ブタミホスは963 mg/kg以上の群において、臨床的に脚弱症状で代表される遅延性神経毒性症状の出現と、病理組織学的に神経の軸索変性、脱髄などの出現をみた。従って、ブタミホスは遅延性神経毒性作用を有していると考えられるが、246、482 mg/kgでは体重、摂食量の低下および血漿コリンエステラーゼ活性の強い抑制がみられる条件下においても遅延性神経症状は認められず、病理組織学的にもブタミホスの投与によると考えられる変化は認められなかった。

血漿コリンエステラーゼ：

血漿コリンエステラーゼについて、対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表にまとめた。

I回目試験

化合物	投与量 (mg/kg)	血漿コリンエステラーゼ						
		0日	1日	7日	21日	22日	28日	42日
TOCP	580		↓23			↑153	↑161	
ブタミホス	963		↓14	↓56		↓28	↓57	
ブタミホス	1900		↓27	↓53	↓80			
ブタミホス	3920		↓14	↓41	↓59	↓73 <sup>1)</sup>		

有意差検定はstudents t検定により行った。(↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.01)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

1) 1回投与のみの動物のデータ

II回目試験

化合物	投与量 (mg/kg)	血漿コリンエステラーゼ						
		0日	1日	7日	21日	22日	28日	42日
TOCP	580		↓24	↓63	↓73			ND
ブタミホス	246		↓14	↓66		↓25		
ブタミホス	482	↓80	↓13	↓54	↓49	↓11	↓34	↓79
ブタミホス	963		↓15	↓48	↓54		↓38	

有意差検定はstudents t検定により行った。(↑ ↓: P < 0.05, ↑ ↓: P < 0.01)

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

ND: 測定せず

死亡および臨床観察：

死亡数および臨床観察における脚弱症状の発現数について次表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

I 回目試験

群	対照					ブタミホス 963 mg/kg					ブタミホス 1900 mg/kg					ブタミホス 3920 mg/kg					TOCP 580 mg/kg								
	動物数 (羽)					10					10					20					10								
死亡数					1					1					7					17					9				
スコア					0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
1	10					9						9					18						10						
2	10					4						2					3						9						
3	10					5	2	1				1	1	2	6		1	18	1				9	1					
4	10					4	5					1	1	4	4		1	4	14				10						
5	10					6	3					2	1	2	4		1	1	6	11			10						
6	10					8	1					2		4	3		2	4	5	8			10						
7	10					9						4	3		2		5	6	2	5			10						
8	10					9						5	1	2			7	4	2	3			10						
9	10					9						5	2	1			9	3	1	3			10						
10	10					9						5	2	1			11	2		2	1		10						
11	10					9						7		1			12	1		1	1		10						
12	8					9						6	1		1		8	5		1									
13	8					9						4	3	1			5	7		2			8	2					
14	8		2			8	1					2	5		1		4	5	3	1			8	2					
15	8		2			7	2					5	2	1			4	4	4	1			2	7	1				
16	8		2			7	2					3	4		1		3	5	3		2		3	2	5				
17	8		2			7	1	1				3	4		1		3	4	4		2		3	2	5				
18	8	1	1			7	2					3	3	1	1		3	3	3	2	2		3	2	5				
19	8					7	2					3	1	1	3		3	1	4	1	3		1	3	5				
20	8					7	2					3	1	1	3		4		2	3	3			3	6				
21	8					7	2					3	1	1	3		4		1	2	5		3	6					
22	10					6	1	1	1			1	3	1	3		2	2	2	1	4			2	7				
23	10					6	2	1					4	1	3			4	3	4			2	4					
24	10					6	2	1					4	1	3			3	1	5			2	2					
25	10					6	2	1				1	3	1	3			3	1	5			2	2					
26	10					1	6	2				2		1	3			1	1	6			1	3					
27	10					6	1	1	1			2		1	2			1	2	2			1	2					
28	10					7		2				1	1		1	1		1	2				1	1					
29	10					7		2				1	1		1			1	2				1						
30	10					7		2				1	1		1			1	2				1						
31	10					7		2				1	1		1			1	2				1						
32	9					7		2				1	1		1			1	2				1						
33	9					7		2				1	1		1			1	2				1						
34	9					7	2					1	1		1			1	2				1						
35	9					7	2					1	1		1			1	2				1						
36	9					7	2					1	1	1				1	1	1			1						
37	9					7	2					1	1	1				1	1	1			1						
38	9					7	2					1	1	1				1	1	1			1						
39	9					7	2					1	1	1				1	1	1			1						
40	9					7	2					1	1		1			1	1	1			1						
41	9					7	2						2	1				1	1	1			1						
42	9					7	2						2	1				1	1	1			1						

注：自発運動減少を認めた動物については脚弱症状の評価を実施しなかったため表中に含まれていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は仕友化学株式会社にある。

II 回目試験

群	対照					ブタミホス 246 mg/kg					ブタミホス 482 mg/kg					ブタミホス 963 mg/kg					TOCP 580 mg/kg								
	動物数 (羽)					10					10					10					10								
死亡数					0					1					1					1					10				
スコア					0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12	0	2	4	8	12
投与後1日	10					8						9					10					10							
2	10					9						9					6					10							
3	10					9						9					6					10							
4	10					9						9					6					10							
5	10					9						9					6					10							
6	10					9						9					9					10							
7	10					9						9					10					10							
8	10					9						9					10					10							
9	10					9						9					10					10							
10	10					9						9					10					10							
11	10					9						9					10					9	1						
12	10					9						9					10					6	4						
13	10					9						9					10					5	5						
14	10					9						9					10					9	1						
15	10					9						9					10					4	4	2					
16	10					9						9					10					1	6	1	2				
17	10					9						9					10						6	2	2				
18	10					9						9					10						8	1					
19	10					9						9					10						6	3					
20	10					9						9					10						6	3					
21	10					9						9					10						3	6					
22	10					9						9					4						3	6					
23	10					9						9					6						1	6					
24	10					9						9					8						1	4					
25	10					9						9					9							5					
26	10					9						9					8							5					
27	10					9						9					8	1						5					
28	10					9						9					8	1						5					
29	10					9						9					7	2						3					
30	10					9						9					7	2						1					
31	10					9						9					7	2											
32	10					9						9					7	2											
33	10					9						9					7	2											
34	10					9						9					7	2											
35	10					9						9					7	2											
36	10					9						9					7	2											
37	10					9						9					7	2											
38	10					9						9					7	2											
39	10					9						9					7	2											
40	10					9						9					7	2											
41	10					9						9					7	2											
42	10					9						9					7	2											

注:白発運動減少を認めた動物については脚弱症状の評価を実施しなかったため表中に含まれていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

病理組織学的検査：

病理組織学的検査においてみられた所見を次表にまとめた。

I 回目試験

化合物		溶媒	ブタミホス	ブタミホス	ブタミホス	TOCP
投与量 (mg/kg)		0	963	1900	3920	580
検査動物数		10	10	10	20	10
頸髄	脱髄	1.0/1	2.1/9	2.2/8	2.0/13	1.6/10
	軸索変性	-	1.6/5	1.6/5	1.5/7	1.3/3
	軸索隆起	-	1.6/8	2.0/10	2.1/16	1.8/10
	神経膠細胞の増殖	-	1.5/8	1.6/6	1.5/12	1.5/4
胸髄	脱髄	-	1.5/2	1.2/7	1.8/10	1.2/9
	軸索変性	-	1.0/1	2.0/2	1.2/4	1.3/3
	軸索隆起	-	1.0/3	1.3/9	1.6/16	1.9/10
	神経膠細胞の増殖	-	1.0/1	1.0/3	1.5/8	1.3/3
腰部仙髄	脱髄	-	-	-	1.3/3	-
	軸索変性	-	-	-	1.0/2	-
	軸索隆起	-	-	1.0/1	1.0/4	1.0/2
	神経膠細胞の増殖	-	-	-	1.3/3	-
坐骨神経	脱髄	1.0/3	1.5/7	2.0/9	2.2/18	2.8/10
	軸索変性	-	2.5/2	2.1/8	2.4/14	2.6/9
	軸索隆起	-	1.0/1	1.0/5	1.1/8	1.1/6
	シュワン細胞増殖	-	1.0/1	1.0/3	1.0/3	1.4/9

表中の数値は 変化の程度の平均値/所見を有する動物数 で表す。  
 変化の程度：1 - 軽微、2 - 軽度、3 - 中等度、4 - 顕著、5 - 重度  
 - : 変化なし

申請者註：

本試験の病理組織学的検査では、中枢神経系（脳、頸髄、胸髄および腰部仙髄）において「シュワン細胞の増殖」（原所見はSchwann cell proliferation）を変化の所見としていた。この所見は、当該部位で観察されている軸索の膨化や崩壊に関連した神経系の支持細胞の反応を示したものである。しかしながら、シュワン細胞は末梢神経系組織における支持細胞の名称であり、不適切な用語である。中枢神経系組織において同様の機能を有する支持細胞は星状膠細胞を主とする神経膠細胞であることから、本抄録では「シュワン細胞」を「神経膠細胞」と訂正した。



Ⅱ 回目試験

化合物		溶媒	ブタミホス	ブタミホス	ブタミホス	TOCP
投与量 (mg/kg)		0	246	482	963	580
検査動物数		10	10	10	10	10
頸髄	脱髄	1.0/1	-	1.0/2	2.1/8	2.2/10
	軸索変性	-	-	1.0/1	1.3/6	1.2/8
	軸索隆起	-	-	1.0/2	1.8/7	2.4/10
	神経膠細胞の増殖	-	-	1.0/1	1.7/8	1.5/8
胸髄	脱髄	-	-	-	1.0/4	1.4/10
	軸索変性	-	-	-	1.0/1	1.0/3
	軸索隆起	1.0/2	1.0/2	-	1.4/5	2.1/10
	神経膠細胞の増殖	-	-	-	1.0/1	1.1/6
腰部仙髄	脱髄	1.0/1	1.0/1	-	1.0/1	1.0/4
	軸索変性	-	-	-	-	1.0/2
	軸索隆起	1.2/5	1.3/3	1.0/1	1.0/3	1.0/4
	神経膠細胞の増殖	-	-	-	1.0/1	1.0/1
坐骨神経	脱髄	1.0/2	1.0/3	1.6/3	1.6/5	3.0/10
	軸索変性	-	-	1.5/2	1.5/4	2.7/10
	軸索隆起	-	1.0/1	-	2.0/1	1.2/7
	シュワン細胞増殖	-	-	-	-	1.4/5

表中の数値は 変化の程度の平均値/所見を有する動物数 で表す。  
 変化の程度：1 - 軽微、2 - 軽度、3 - 中等度、4 - 顕著、5 - 重度  
 - : 変化なし

以上の結果から、ブタミホスの遅延性神経毒性の無影響量は482 mg/kgであった。

申請者註：

- 本試験の病理組織学的検査では、中枢神経系（脳、頸髄、胸髄および腰仙髄）において「シュワン細胞の増殖」（原所見はSchwann cell proliferation）を変化の所見としていた。この所見は、当該部位で観察されている軸索の膨化や崩壊に関連した神経系の支持細胞の反応を示したものである。しかしながら、シュワン細胞は末梢神経系組織における支持細胞の名称であり、不適切な用語である。中枢神経系組織において同様の機能を有する支持細胞は星状膠細胞を主とする神経膠細胞であることから、本抄録では「シュワン細胞」を「神経膠細胞」と訂正した。
- 本試験の963 mg/kg以上の群で遅延性神経毒性を示唆する所見がみとめられたことから、本試験の無毒性量は482 mg/kgであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

## (2) プタミホス原体のニワトリにおける急性遅延性神経毒性試験

(資料5-2)

試験機関：Huntingdon Research Centre

報告書作成年：1988年「GLP対応」

検 体：プタミホス原体

検体純度： %

供試動物：雑種の褐色産卵系統雌ニワトリ、約12カ月齢、体重1860～2240 g、1群10羽

観察期間：6週間

投与方法：プタミホスをコーンオイルに溶解し、0、260、525、1050、2100および4200 mg/kgを10 mL/kgの割合で3週間間隔で2回（神経毒性症状が明らかで屠殺処分したものを除く）経口投与した。尚、4200 mg/kg群は2群設け、これらのニワトリには検体投与直前に2-PAM 50 mg/kgおよび硫酸アトロピン10 mg/kgを胸筋肉注射し、更に一部のニワトリには2～3日後追加して投与し、解毒した。その他の群には解毒処理は行わなかった。対照群にはコーンオイルを同様に投与した。陽性対照としてはTri-ortho-cresyl phosphate (TOCP 純度90%)を500 mg/2.5 mL/kg（溶媒；コーンオイル）の割合で1回経口投与した。

〔投与量設定根拠〕

試験項目：中毒症状、生死並びに遅延性運動失調の有無を毎日観察した。また体重および摂餌量は週1回測定し、血漿コリンエステラーゼ活性値の測定は投与前、第1回目投与後7、20、28および42日に行った。肉眼的病理検査は死亡時あるいは安楽殺時にすべてのニワトリについて実施し、脳、脊髄および末梢神経については組織学的に検査した。

結 果：死亡率および遅延性運動失調の発生率を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

群	化合物	投与量 (mg/kg)	死亡率 <sup>a)</sup>		遅延性運動 失調発生率 <sup>b)</sup>
			第1回目投与	第2回目投与	
1	対照	0	4/10	0/6	0/6
2	TOCP	500	10/10 (7)	— <sup>c)</sup>	7/9
3	ブタミホス	260	0/10	0/10	0/10
4	ブタミホス	525	1/10	0/9	0/9
5	ブタミホス	1050	0/10	0/10	0/10
6	ブタミホス	2100	1/10 (1)	1/9	2/9
7 A <sup>d)</sup>	ブタミホス	4200	8/10 (6)	0/2	7/8
7 B <sup>d)</sup>	ブタミホス	4200	5/10 (3)	0/5	5/8

- a) : 重度の運動失調のため安楽殺した ( ) 内のニワトリを含む。  
 b) : 分子 ; 運動失調発生数, 分母 ; 運動失調未発生で死亡したものを除く。  
 c) : 第2回目の投与は行わなかった。  
 d) : 申請者注参照

中毒症状は、260 および525 mg/kg群では観察されなかった。1050 mg/kgでは第1回目投与後に軽度のふらつきが認められたのみであった。2100 mg/kgでは第1回目および第2回目の投与後全例に疲弊、ふらつきおよび起立不能を認め、1羽が第2回目投与後に死亡した。4200 mg/kg群では疲弊、ふらつきおよび衰弱を認めた。死亡例は第1回目投与時においてのみ認められた。

TOCP群では中毒症状は認められず、1羽が他のニワトリの「いじめ」の結果死亡した。尚、第1群および第4群で認めた死亡例は同一群間の他のニワトリによる「いじめ」によるものであった。

遅延性運動失調はTOCP群で7羽、2100および4200 mg/kgでそれぞれ2および12羽に認められた。

体重では2100 mg/kg群に第1回目投与後7日間に平均体重の減少を認め、4200 mg/kgでは同時期に著明な体重減少を、更に第2回目の投与後にも体重が減少した。

TOCP群では投与後14日と21日の間に体重減少が認められた。摂餌量では2100および4200 mg/kg群において第1回目投与後7日間に抑制が観察された。

[申請者注] 4200 mg/kg投与群については高い死亡率のため、評価し得る動物数の確保が困難と考えられたので2群設定した。2群共投与後の解毒処置は同様に行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

血漿コリンエステラーゼ活性値は次に示す通りで、検体投与群で用量相関を示す顕著な低下が認められた。TOCP群における活性値の低下は軽度であった。

群	化合物	投与量 (mg/kg)	血漿コリンエステラーゼ <sup>a)</sup>				
			投与前	7日	20日	28日	42日
1	対照	0	0.83	0.70	0.77	0.81	0.88
2	TOCP	500	0.90	0.56	0.64	—	—
3	ブタミホス	260	0.88	0.33	0.43	0.29	0.31
4	ブタミホス	525	0.79	0.34	0.54	0.26	0.12
5	ブタミホス	1050	0.86	0.15	0.23	0.20	0.15
6	ブタミホス	2100	0.78	0.10	0.15	0.10	0.08
7A	ブタミホス	4200	0.91	0.10	0.11	0.10	0.21
7B	ブタミホス	4200	0.90	0.07	0.15	0.08	0.13

a) :  $\mu\text{m/mL/min}$  — ; 対象動物なし

剖検では各群とも特記すべき変化はなかった。

病理組織学的検査で認められた所見は表1のとおりであった。525 mg/kg以下の群には変化は認められなかった。1050 mg/kg群では2羽の脊髄に異常病変が観察された。2100 mg/kg以上の群では脊髄あるいは末梢神経に異常病変が認められ、特に末梢神経においては大部分のニワトリに観察された。

TOCP群では多数のニワトリの脊髄および末梢神経に異常が認められた。

以上の結果から、ブタミホス原体の遅延性神経毒性の無影響量は525 mg/kgであると結論した。

申請者註：

本試験の1050 mg/kg以上の群で遅延性神経毒性を示唆する所見が認められたことから、本試験の無毒性量は525 mg/kg/Hであると判断される。

表1 [病理組織学検査]

性別		雌						
		対照群	TOCP 500	260	525	1050	2100	4200
投与群 (mg/kg/day)	グレード\ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	20
中脳および後脳	II	1	0	0	0	0	1	1
	自己融解	1	0	0	0	0	0	1
頸髄上部	II	4	6	9	4	4	5	9
	III	0	3	0	0	1	2	7
	IV	0	0	0	0	1	2	1
	自己融解	2	1	0	1	0	0	2
頸髄下部	II	3	7	7	5	3	8	15
	III	0	0	0	0	0	0	1
	自己融解	2	0	0	1	0	0	2
胸髄	II	6	8	7	7	7	9	14
	III	0	0	0	0	0	1	3
	自己融解	2	1	0	1	0	0	3
腰髄	II	1	4	4	3	2	8	8
	III	0	1	0	0	0	0	1
	自己融解	2	0	0	1	0	0	3
近位坐骨神経	II	2	2	4	2	3	6	8
	III	0	1	0	0	0	1	3
	IV	0	0	0	0	0	0	2
	自己融解	2	1	0	0	0	0	1
遠位坐骨神経	II	0	1	0	0	1	2	2
	III	0	2	0	0	0	0	6
	IV	0	1	0	0	0	1	4
	自己融解	1	0	0	0	0	0	0
脛骨神経	II	0	2	0	0	1	1	0
	III	0	2	0	0	0	0	8
	IV	0	0	0	0	0	1	3
	自己融解	2	0	0	0	0	0	0

神経病理学的グレード

I : 白質における異常なし。

II : 軸索の崩壊あるいは断片化が偶発的にみられた。ミエリンの異常はまれ。通常、脊髄のいずれのスライド（縦切片2片および横切片1片）にも、1~4個の変性した軸索が観察された。末梢神経のスライドにおける1ないし2個の軸索の変性もこのグレードに含めた。

III : 軸索の崩壊、断片化あるいは歪みが少数みられた。ミエリン外筒の変性は軽微で通常は小球体を構成していた。通常、5個以上変性した軸索のある脊髄および3個以上の変性した軸索のある末梢神経のスライドをこのグレードに含めた。

IV : 軸索の崩壊、断片化あるいは歪みが中程度数みられ、ミエリン外筒の崩壊を伴っていた。ミエリンの貪食が偶発的に認められた。傷害の分布は必ずしも一様ではなかった。

V : 軸索の崩壊、断片化あるいは歪みが多数みられた。傷害を受けた軸索の厚みにはかなりの変動が認められた。不定数のミエリンの貪食を伴った傷害部位においてミエリン外筒の崩壊および断片化がみられた。最も強く傷害された部位でグリア細胞およびシュワン細胞の軽度な反応が偶発的にみられた。通常、変性は広範に分布していた。

## 6. 亜急性毒性

### (1) プタミホス原体のラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料6-1)

試験機関：奈良県立医科大学

住友化学工業株式会社 農薬事業部

報告書作成年：1972年

検体：プタミホス原体

検体純度： %

供試動物：SD系ラット、1群雌雄各12匹、開始時7週齢

投与期間：4週間

投与方法：コーンオイルに溶解した検体を0、3、10、30、100および600 ppm濃度で飼料に混入し、4週間摂食させた。なお、対照群を含めて飼料中のコーンオイル濃度は2%とし、検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

観察・検査項目および結果：

一般症状：行動および中毒症状を毎日観察した。

投与期間中、各群とも中毒症状等はみられなかった。なお、30 ppm群において、雄3匹と雌1匹の死亡を認めたが、投与量との関連はなく検体投与には起因しないものと考えられた。

体重変化：投与開始から1週間は週3回、その後は週2回、全生存動物の体重を測定した。

600 ppm群の雄において投与期間終了時に体重値の有意な低値が認められた。

摂餌量：体重測定と同時期にケージ毎に測定し、1口の体重当たりの摂餌量を算出した。

いずれの群においても特記すべき変化はみられなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

性別	投与量 (ppm)				
	3	10	30	100	600
雄	0.23	0.76	2.30	8.27	47.3
雌	0.24	0.79	2.43	8.09	48.2

血液学的検査：投与期間終了時に腹部大動脈から採血し、3 ppm群を除く全生存動物について以下の項目を測定した。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血沈速度

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

項目	投与量 (ppm) 濃度							
	10		30		100		600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球数		↑106		↑106				
ヘマトクリット値					↑105			
ヘモグロビン量		↑109	↑104	↑109	↑110	↑106	↑105	↑105
血沈速度	↓26	↓11	↓33		↓29		↓37	
血小板数							↓70	
白血球数	↓79							↓74

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ ) 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

いずれの変化についても投与量との関連がない、あるいは、生理的な変動範囲内にあると考えられるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、3 および 10 ppm 群を除く全生存動物について、以下の項目を測定した。

ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース、カルシウム、総蛋白、アルブミン、ビリルビン、尿素窒素、ALP、GOT、GPT (30 ppm 群も除く)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

項目	投与量 (ppm)					
	30		100		600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ナトリウム	↑103	↑105	↑104		↑104	
カリウム		↓91		↓93		↓86
塩化物				↓98		↓97
グルコース						↓87
カルシウム	↑109	↑108	↑110		↑107	
総蛋白	↑108		↑104	↓96	↑107	
アルブミン	↑106			↓93	↑105	
ビリルビン	↑131	↑138	↑115	↑115		
ALP					↓78	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(つづき)

項目	投与量 (ppm)					
	30		100		600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
GOT	↓76		↓86		↓79	
GPT	—	—	↑121		↑124	

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ ) 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

いずれも投与量との関連がない、あるいは生理的な変動の範囲内にあると考えられるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性値：投与 1、2、3 および 4 週 (100 および 600 ppm 群は 2 および 4 週のみ) に各群雌雄各 6 匹を対象にして眼窩静脈叢内より採血し、血漿および血球コリンエステラーゼ (ChE) 活性値を、また投与終了時には同じ動物の脳コリンエステラーゼ (ChE) 活性値を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

項目	週	投与濃度									
		3 ppm		10 ppm		30 ppm		100 ppm		600 ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿 ChE 活性	1					↓84		—	—	—	—
	2					↓73	↓60	↓51	↓31	↓24	↓15
	3			↓88		↓64	↓79	—	—	—	—
	4							↓68	↓49	↓48	↓33
血球 ChE 活性	1							—	—	—	—
	2		↓88		↓91		↓90	↓70	↓69	↓36	↓24
	3		↓93				↓88	—	—	—	—
	4						↓92	↓73	↓71	↓49	↓29
脳 ChE 活性	4			↓94		↓92		↓71	↓73	↓37	↓40

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$ ) 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

血漿コリンエステラーゼ活性値は、30ppm 群ではごく軽度、100、600 ppm 群で



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

はそれぞれ 50~70%、70~80% 阻害され、雄よりも雌の方が著明であった。なお、雄 10 ppm 群 3 週にみられた変化は軽度 (11.8% 阻害) であり、生理的な変動の範囲にあると考えられた。

血球コリンエステラーゼ活性値は、100 ppm 群においては、約 30%、600 ppm 群では雄 50~65%、雌 70~80% の阻害が認められた。

30 ppm 以下の投与群で認められた変化はいずれも 10% 前後であり、特記すべきものではなかった。

脳コリンエステラーゼ活性値は、100 ppm 群において約 30%、600 ppm 群では約 60% 阻害されたが、雌雄の差はなかった。

臓器重量：投与期間終了時、全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、脾臓、肝臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表にまとめた。

---

申請者注：

脳コリンエステラーゼ活性値において、雄10および30 ppm群に統計学的な有意差が認められているが、その阻害の程度はそれぞれ5.7および7.7%である。FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における活性の20%以上の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、これらの変化はいずれも毒性学的意義はないものと判断される。

1) Pesticide residues. Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	投与量 (ppm)									
	3		10		30		100		600	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体重増加量										↓78
脳	絶対									
	相対									↑108
肺	絶対	—	—	—	—					
	相対	—	—	—	—		↑111		↓87	↑111
心臓	絶対	—	—	—	—					
	相対	—	—	—	—	↓96				
脾臓	絶対						↑118			
	相対						↑124			
肝臓	絶対									
	相対						↑106			
副腎	絶対	—	—	—	—	↓81		↓84		
	相対	—	—	—	—	↓77		↓84		↓87
精巣 ／ 卵巢	絶対	—	—	—	—				↓(L) 78	↓(L) 79 ↓(R) 80
	相対	—	—	—	—				↓(L) 81	

L: 左側, R: 右側

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であればStudentのt検定を、不等分散であればFisher-Behrensの検定を用いて行った。(↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01) 表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

いずれも正常動物の変動範囲内にあると考えられるものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査: 投与終了時に全生存動物の剖検を実施した。

各群とも全動物の各組織、器官いずれにも特記すべき変化はなかった。

病理組織学的検査: 対照群および600 ppm群の全動物について、下記の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、肺、心臓、脾臓、肝臓、副腎、腎臓、眼球、脊髄、気管、骨髄、胸腺、胃、小腸、膵臓、下垂体、甲状腺、精巣および卵巢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体投与によると考えられる変化は全く認められなかった。

以上の如く、30 ppm 群において血漿コリンエステラーゼ活性値が、100 ppm 以上では血球、脳のコリンエステラーゼの低下が認められ、600 ppm 雌群では体重増加抑制が認められた。従って、本試験におけるブタミホスの無影響量は 10 ppm (雄 0.76 mg/kg/日、雌 0.79 mg/kg/日) と考えられた。

---

申請者注：

コリンエステラーゼ活性の低下について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳あるいは赤血球における活性の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下はいずれも毒性学的意義はないものと判断される。

これらのことから、本試験の無毒性量は雌雄とも30 ppm (雄2.30 mg/kg/日、雌2.43 mg/kg/日) であると判断される。

- 1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1. [病理組織学的検査]

		性 別		雌	
		投与量 (ppm)		0	600
臓器	所見\検査動物数	11	11	11	9
気管	細胞浸潤	7	9	5	5
臓器	所見\検査動物数	9	12	12	9
肺	気管支炎	0	2	0	0
	肉芽腫	0	1	0	0
	肺炎	0	0	0	1
臓器	所見\検査動物数	10	12	12	11
肝臓	限局性細胞浸潤	0	3	0	0
	脂肪変性	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	9	12	12	10
脾臓	脂肪変性	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	11	12	11	11
腎臓	硝子円柱	0	2	0	0
	間質の細胞浸潤	1	2	5	2
	カルシウム沈着	0	0	5	2
臓器	所見\検査動物数	10	7	8	6
下垂体	うっ血	0	1	0	0

(2) プタミホス原体のマウスにおける亜急性経口毒性試験

(資料6-2)

試験機関：名古屋市立大学医学部

住友化学工業株式会社安全性研究所

報告書作成年：1985年

検体：プタミホス原体

検体純度： %

供試動物：ICR系マウス、主群：1群雌雄各32匹、衛星群：1群雌雄各12匹（0、1、5および25 ppm群のみ）、開始時5週齢

投与期間：主群：3ヵ月、衛星群：1、2、4および8週（各期間とも雌雄各8匹）

投与方法：検体を0、1、5、25、250および2500 ppmの濃度で飼料に混入し、最長3ヵ月間にわたって摂食させた。25、250および2500 ppmについては検体をコーンオイルと混合して飼料に混入した。また、1および5 ppmについてはコーンオイルを含有する基礎飼料で25 ppm飼料を希釈調製した。コーンオイルの最終濃度はいずれも2%とした。検体を混入した飼料は週1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

臨床症状；投与期間を通じて、毎日1回以上全ての動物について死亡の有無、一般行動、中毒症状等の観察を実施した。

主群では、投与期間を通じて脱毛、痂皮などの症状が対照群を含めて散見されたが、用量依存性は認められなかった。また、雄の250 ppm群の1例が尿検査の際、強制排尿による内臓圧迫で死亡した以外、死亡動物はなかった。

衛星群では、対照群の雄1例で解剖前の絶食期間中に死亡が発見された以外に死亡はなく、検体投与の影響と思われる所見もみられなかった。

体重変化；投与開始日、投与3日、およびそれ以降は週1回の頻度で全生存動物について体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

主群では、投与 2 週に 2500 ppm 群の雌雄において、体重の有意な低値が認められ、雌では投与 3 週に回復したが、雄では投与期間終了時まで認められた。衛星群では 1 ppm 群 (2 週屠殺群) の雌で投与 2 週に体重の有意な高値を認めたほかは特記すべき変化はなかった。

摂餌量；試験期間を通じて週 1 回の頻度でケージ毎に連続 48 時間の摂取量を測定し、1 日 1 匹当たりの摂取量を測定した。

主群では、2500 ppm 群の雌において投与 2 週に有意な高値を示したが、これは餌こぼしによるものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。この他、主群および衛星群ともに有意な増減が散発的に認められたが、いずれも投与量との関連はなく、検体投与による影響は認められなかった。

飲水量；主群のみ、試験期間を通じて週 1 回の頻度でケージ毎に連続 48 時間の摂取量を測定し、1 日 1 匹当たりの摂取量を測定した。

有意な増減が散発的に認められたが、いずれも投与量との関連はなく、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；主群における投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

性別	投 与 量 (ppm)				
	1	5	25	250	2500
雄	0.137	0.663	3.53	34.7	352
雌	0.189	0.799	3.97	39.2	457

眼科的検査；主群について、投与開始前および投与終了直前 (雄は対照群、250 および 2500 ppm 群の全生存動物、雌は対照群および 2500 ppm 群の全生存動物) に、Varifocal Ophthalmoscope を用いて、角膜、結膜、虹彩、水晶体、硝子体、網膜、視神経乳頭について異常の有無を観察した。

2500 ppm 群の雄 1 例で、瞳孔の位置が上下にずれているものが見られた。しかしながら、同様の変化は投与開始前の検査においても複数例で認められていることから、自然発生的要素が強く投与期間中に偶発的に起きた変化と考えられた。

尿 検 査；主群について、投与終了直前に全生存動物の新鮮尿を採取し、以下の項目を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

pH、糖、蛋白、潜血、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン

250 ppm 以上の群の雄において、ビリルビン陽性頻度の有意な増加 (U 検定、 $p < 0.05$ ) が認められたが、雌では同様の傾向はなく、対照群の雄においても高値を示す個体が認められたことから、生物学的変動の範囲内であると考えられた。

血液学的検査：主群について、投与期間終了時の全生存動物を対象として眼窩静脈叢より採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、血球平均容積、血球平均ヘモグロビン量、血球平均ヘモグロビン濃度、白血球分類

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示した。

項目	投与量 (ppm)									
	1		5		25		250		2500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
赤血球数										U94
血球平均容積									↑103	↑103
血球平均ヘモグロビン量						↑112			↑104	↑104
血球平均ヘモグロビン濃度						↑103				
リンパ球			↓93							↑106
好中球			↑144							↓67
単球	↑400									
血小板数									↓55	

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑U:  $p < 0.01$ ) 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

認められた変化はいずれも軽微であり、生物学的変動の範囲内と考えられた。

血液生化学的検査：主群について、血液学的検査時に採取した血液の一部から血漿を分取し、以下の項目を測定した。

アルブミン、ALP、尿素窒素、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、血糖、総蛋白、GOT、GPT、LDH、LAP、リン脂質、アルブミン/グロブリン比

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

項目	投与量 (ppm)									
	1		5		25		250		2500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
総蛋白			↓96		↓95					
アルブミン					↓96					
アルブミン/グロブリン比						↓93				↓91
グルコース			↓84	↓88					↓81	
コレステロール								↑125	↑130	↑181
尿素窒素									↑111	
ビリルビン									↓61	
ALP	↓69				↓68		↓65			↓78
LAP	↓89								↓90	
リン脂質						↑116		↑122	↑117	↑162

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であればStudentのt検定を、不等分散であればFisher-Behrensの検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ ) 表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

雄の2500 ppm群および雌の250 ppm以上の群でコレステロールの有意な増加を、また、雄の2500 ppm群および雌の25 ppm以上の群でリン脂質の増加を認めた。他の測定項目にみられた変化はいずれも投与量との関連がなく、検体の投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ活性：主群では投与13週時に、衛星群では投与1、2、4および8週時に血液生化学的検査で使用した血液から得られた血漿および赤血球、ならびに剖検時に摘出した脳を用いてコリンエステラーゼ(ChE)活性を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次頁にまとめた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	週	投与量 (ppm)									
		1		5		25		250		2500	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿 ChE 活性	1		↑113			↓68	↓48	—	—	—	—
	2				↓83	↓50	↓42	—	—	—	—
	4	↑127			↓86	↓56	↓45	—	—	—	—
	8	↑120			↓71	↓45	↓35	—	—	—	—
	13					↓46	↓36	↓17	↓17	↓9	↓6
血球 ChE 活性	1						↓88	—	—	—	—
	2				↓90		↓86	—	—	—	—
	4			↑114		↓86	↓86	—	—	—	—
	8							—	—	—	—
	13						↓86	↓37	↓36	↓11	↓11
脳 ChE 活性	1	↑107					—	—	—	—	—
	2						—	—	—	—	—
	4		↑105		↑109		—	—	—	—	—
	8				↓94	↓85	↓93	—	—	—	—
	13					↓93	↓94	↓40	↓44	↓17	↓19

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であればStudentのt検定を、不等分散であればFisher-Behrensの検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ )  
表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

1) 検査限界未満

血漿コリンエステラーゼ活性値は、雌雄とも25 ppm以上の投与群で投与期間を通じて対照群のほぼ半分以下に低下していた。また、雌では5 ppm投与群でも投与8週時に対照群に比べて約30%活性が低下していた。血球および脳コリンエステラーゼ活性値は250 ppm以上の投与群の雌雄で、投与13週時に対照群に比べて20%以上の低下が見られた。この他の変化はいずれも生物学的変動の範囲内と考えられた。

臓器重量；主群における全最終屠殺動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、胸腺、精巣、卵巣、下垂体、副腎。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次頁にまとめた。

項目	投与量 (ppm)									
	1		5		25		250		2500	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体重				↑109						↓87
脳	絶対									
	相対									↑117
肺	絶対									
	相対									↑113
心臓	絶対									
	相対				↓87					↑112
脾臓	絶対									
	相対			↑120						
肝臓	絶対					↑108		↑110		
	相対			↑110		↑106		↑108		↑120
精巣 / 卵巢	絶対									↓80
	相対									↑118 ↓78
下垂 体	絶対				↑120					
	相対									↑120
副腎	絶対									
	相対									↑127

有意差検定は分散の差異をF検定にて検定し、等分散であれば Student の t 検定を、不等分散であれば Fisher-Behrens の検定を用いて行った。(↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$ ) 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

雄の 2500 ppm 群において、脳、肺、心臓、肝臓、精巣、下垂体および副腎の相対重量の増加が認められたが、絶対重量ではいずれの臓器にも変化が見られず、また、病理組織学的にもいずれの臓器にも検体投与の影響は認められなかったことより、この変化は体重抑制による二次的変化と考えられた。

また、肝臓の相対重量は雄の 5、25 および 250 ppm 群でも増加が認められたが、その程度は軽微で投与量との関連がなく、病理組織学的にも検体投与に関連した変化がないことを考え合わせると、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。卵巢重量については、相対および絶対重量とも雌の 2500 ppm 群で減少しているが、他の投与群では用量相関はなく、病理組織学的にも異常は認められないことより、検体投与とは無関係な偶発的変化であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

肉眼的病理検査：途中死亡例を含む主群および衛星群の全ての供試動物について剖検し、肉眼的に異常の有無を観察した。

検体投与によると思われる所見は認められなかった。

病理組織学的検査：主群の対照群および 2500 ppm 群全例について、以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検を実施した。

肝臓\*、腎臓\*、脾臓\*、心臓\*、肺\*、脳\*（左半球）、胸腺\*、精巣\*／卵巣\*、下垂体\*、甲状腺\*および上皮小体\*、副腎\*、眼球、脊髄、坐骨神経、気管、食道、大腿骨（骨髄含む）、腸間膜リンパ節、胃、胆嚢、膵臓、小腸、大腸、唾液腺、精巣上体、子宮、膀胱、皮膚、舌、包皮腺、精嚢、顎下リンパ節、大腿部筋肉

\*印の臓器および組織については、中間用量群の全例についても検査を実施した。

投与に関連すると考えられた副腎における病変を下表に示す。

性別		雄						雌					
		0	1	5	25	250	2500	0	1	5	25	250	2500
臓器	投与量 (ppm)	0	1	5	25	250	2500	0	1	5	25	250	2500
	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
副腎	褐色変性(軽微)	4	3	3	5	2	3	6	7	7	9	6	0
	(軽度)	1	2	2	3	3	4	3	3	2	2	5	5
	(中等度)	1	0	1	0	0	2	0	1	0	0	1	3
	(高度)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

2500 ppm 群の雌で、副腎における褐色変性の程度の増強が認められた。このほか病理学的検査で認められた所見は、ICR 系マウスの加齢によって出現する自然発生的なものか、あるいは炎症性的変化が主たるもので、投与群における発現頻度に対照群との間に差異は認められなかった。

以上の試験成績より、検体投与の影響は雄 2500 ppm 群における体重増加抑制、雌雄ともに 2500 ppm 群における血中のコレステロールとリン脂質の上昇、雄 25 ppm 以上、雌 5 ppm 以上の群における血漿コリンエステラーゼ活性阻害および雌雄ともに 250 ppm 以上の群における血球、脳コリンエステラーゼ活性阻害であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

従って、ブタミホスのマウスにおける連続摂食毒性の無影響量は、血漿コリンエステラーゼ活性阻害を示さなかった用量、即ち雄は 5 ppm (0.66 mg/kg/日)、雌は 1 ppm (0.19 mg/kg/日) であると考えられた。

---

申請者注：

コリンエステラーゼ活性の低下について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における活性の20%以上の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下はいずれも毒性学的意義はないものと判断される。

これらのことから、本試験の無毒性量としては雌雄とも25 ppm (雄：3.53 mg/kg/日、雌：3.97 mg/kg/日) であると判断される。

1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

表1 [病理組織学的検査]

臓器	性別	投与量 (ppm)	雄					雌						
			0	1	5	25	250	2500	0	1	5	25	250	2500
		所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
肺	うっ血	2	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	
	死戦期出血	0	4	1	2	1	0	3	2	3	2	2	2	
	肺胞内骨片	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	
心臓	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
脾臓	ヘモジデリンの沈着増加	1	2	0	1	0	0	1	1	3	1	1	0	
	髄外造血の増加	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2	0	
	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
肝臓	うっ血	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肝細胞の空胞形成(脂肪)	12	12	12	12	12	12	11	12	11	12	12	11	
	リンパ球浸潤	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	2	
	褐色色素を含んだ大型組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
	小円形細胞増殖	2	1	0	0	1	3	5	8	9	6	6	2	
	単細胞壊死	3	2	1	1	2	1	6	3	5	5	5	9	
	巣状壊死	1	0	2	1	1	3	6	5	7	6	6	5	
	肉芽腫	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	1	
	多発性巣状うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
腎臓	うっ血	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	間質の細胞浸潤	6	8	3	6	6	4	9	3	5	5	5	3	
	尿細管の囊胞状拡張	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	
	尿細管上皮細胞の空胞形成	11	9	10	8	10	11	4	4	4	5	6	9	
	尿細管の蛋白円柱	1	1	0	2	2	1	2	3	1	2	2	2	
	尿細管上皮細胞の萎縮	0	0	1	0	2	0	0	1	3	0	0	0	
	実質の萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
精巣	萎縮	2	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	
卵巢	出血	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
	囊胞	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	0	
副腎	うっ血	0	0	0	0	0	0	2	3	2	0	2	0	
	皮質の細胞質空胞変性	1	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	
	褐色変性	6	5	6	8	3	9	9	11	9	11	12	10	
	紡錘形細胞浸潤	4	2	3	3	4	1	4	4	4	2	3	1	
	X-帯の空胞変性	0	0	0	0	0	0	10	10	6	11	11	10	
臓器	所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12		
甲状腺	囊胞	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
	傍濾胞細胞の増生	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
	濾胞の拡張	2	0	3	2	3	0	2	0	3	1	2	3	
臓器	所見\検査動物数	12	3	5	4	2	12	12	0	0	0	0	12	
膀胱	腔内好酸性物質	2	3	4	3	2	2	0	0	0	0	0	0	
	平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

- : 対象臓器なし

(3) ブタミホス原体の犬における亜急性毒性試験

(資料6-3)

ブタミホスの犬における亜急性経口毒性試験成績については、以下のとおり、慢性毒性試験の予備試験(5週間投与)成績及び慢性毒性試験成績(資料9-1)で代替できるものと考えます。

ブタミホスの犬における5週間亜急性毒性試験

試験機関：株式会社 ポソリサーチセンター  
報告書作成年：1979年

検体：ブタミホス原体

検体純度： %

供試動物：ビーグル犬、雌雄各4頭、開始時5~6ヵ月齢投与期間：計5週間(同一投与量での投与期間；1~4週間)

投与方法：各動物に対する投与量を下表に示す。投与開始時の投与量は0.5あるいは2.5 mg/kgとし、以降、毎週末に行った検査結果を基に1週毎に決定(1.0~100.0 mg/kg)して、計5週間、ゼラチンカプセルに充填した検体を毎日強制経口投与した。

性別	動物番号	投与量 (mg/kg)				
		1週	2週	3週	4週	5週
雄	1	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
	2	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
	3	2.5	10.0	10.0	10.0	100.0
	4	2.5	10.0	10.0	30.0	30.0
雌	5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
	6	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0
	7	2.5	10.0	10.0	10.0	100.0
	8	2.5	10.0	10.0	30.0	30.0

観察・検査項目および結果：

一般症状：投与期間中毎日、投与の前後に一般状態を確認した。

雄1例で投与4および5週目(30 mg/kg投与、動物番号4)に軽度な対光反射の鈍化が見られたが、その他動物には特記すべき変化は観察されなかった。

体重：投与期間中、週1回の頻度で全動物について体重を測定した。

投与期間を通じて、順調な体重増加が見られた。

摂餌量：投与期間中毎日、全動物について摂餌量を測定した。

雄1例で投与5週目(100 mg/kg投与、動物番号3)に摂餌量の減少傾向が見られたが、その他動物には検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

コリンエステラーゼ活性：全動物について投与開始前 10、5 および 0 日ならびに投与開始後 1、2、3、4 および 5 週時に橈側皮静脈より採血し、血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性値を測定した。

0.5 mg/kg 投与では著変は認められなかったが、1.0 および 2.5 mg/kg 投与では血漿および赤血球における活性値ともに軽度な減少傾向が見られた。また、10 mg/kg 投与では血漿および赤血球における活性値ともに 30~50% の阻害が観察され、30 mg/kg 以上の投与ではさらに強い阻害が認められた。

血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性の変動を次表に示す。

血漿コリンエステラーゼ活性

性	動物 番号	投与開始前	投与量 (mg/kg)	投与開始後日数						
				7	14	21	28	35		
雄	1	83~116	0.5	92	-	-	-	-	-	
			1.0	-	87	98	89	66		
			2	0.5	102	-	-	-	-	
				1.0	-	67	77	69	60	
			3	2.5	88	-	-	-	-	
				10	-	47	35	40	-	
	100			-	-	-	-	17		
	4			2.5	75	-	-	-	-	
			10	-	52	54	-	-		
	雌		5	72~111	0.5	109	-	-	-	-
					1.0	-	75	94	82	79
					6	0.5	91	-	-	-
1.0		-				82	93	64	62	
7		2.5			98	-	-	-	-	
		10			-	53	47	43	-	
		100	-		-	-	-	22		
		8	2.5		82	-	-	-	-	
10			-		59	60	-	-		
		30	-		-	-	42	34		

- ・ 投与開始前の値は、各動物について投与開始前 0 日の活性を基準(100)としたときの投与開始前 5 および 10 日の割合(%)を算出し、性別毎にその範囲をまとめて記載した。
- ・ 投与開始後の値は投与開始前 0 日の活性を基準(100)としたときのそれぞれの割合(%)を示す。
- : 測定対象なし

赤血球コリンエステラーゼ活性

性	動物 番号	投与開始前	投与量 (mg/kg)	投与開始後日数					
				7	14	21	28	35	
雄	1	68~103	0.5	98	-	-	-	-	-
			1.0	-	95	95	69	79	
	2		0.5	99	-	-	-	-	
			1.0	-	68	76	73	72	
	3		2.5	90	-	-	-	-	
			10	-	75	72	61	-	
			100	-	-	-	-	43	
	4		2.5	91	-	-	-	-	
			10	-	68	93	-	-	
			30	-	-	-	47	46	
雌	5	79~103	0.5	95	-	-	-	-	
			1.0	-	83	105	83	97	
	6		0.5	94	-	-	-	-	
			1.0	-	91	116	87	89	
	7		2.5	90	-	-	-	-	
			10	-	72	59	53	-	
			100	-	-	-	-	54	
	8		2.5	100	-	-	-	-	
			10	-	68	74	-	-	
			30	-	-	-	59	50	

- ・ 投与開始前の値は、各動物について投与開始前0日の活性を基準(100)としたときの投与開始前5および10日の割合(%)を算出し、性別毎にその範囲をまとめて記載した。
- ・ 投与開始後の値は投与開始前0日の活性を基準(100)としたときのそれぞれの割合(%)を示す。
- ・ : 測定対象なし

申請者注:

- ・ 血漿コリンエステラーゼ活性について  
コリンエステラーゼ活性について、FAO/WHO<sup>1)</sup>の基準では脳および赤血球における活性の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下については、毒性学的意義はない。
- ・ 赤血球コリンエステラーゼ活性について  
1.0 および 2.5 mg/kg 投与において認められた赤血球コリンエステラーゼ活性値について、いずれも各性別の投与開始前における変動の範囲内であることから生理的変動範囲内の変化と考えられ、毒性学的意義はないものと判断される。

1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

血液生化学的検査：全動物について投与開始前 10、5 および 0 日ならびに投与開始後 1、2、3、4 および 5 週時に橈側皮静脈より採血し、得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

GOT、GPT、ALP、CPK、尿素窒素、クレアチニン

いずれのにおいても特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ブタミホスのピーグル犬の 5 週間亜急性毒性試験におけるコリンエステラーゼ活性の阻害を指標とした無影響量は 0.5 mg/kg/日であると考えられる。

90 日間亜急性毒性試験については、以下に示すとおり、本試験および犬を用いた慢性毒性試験成績(資料 9-1)から、その無毒性量は、2.5mg/kg/日と推定される(申請者注)。

---

申請者注：

コリンエステラーゼ活性の低下について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における活性の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下に毒性学的意義はない。また、1.0 および 2.5 mg/kg 投与において認められた赤血球コリンエステラーゼ活性値についても、各性別の投与開始前における変動の範囲内であることからいずれも生理的変動範囲内の変化と考えられ、毒性学的意義はないものと判断される。

これらのことから、本試験の無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg/日と判断される。

1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

申請者注：ブタミホスの犬における90日間亜急性毒性試験について

1. 犬における5週間投与試験（投与量：投与1週 0.5あるいは2.5mg/kg、投与2週以降 1.0～100mg/kg、資料6-3）を実施した結果、概要は次のとおりである。
  - (1) 一般状態、体重および摂餌量においては検体投与による影響は認められなかった。
  - (2) 血漿コリンエステラーゼ活性は、0.5mg/kg 投与では著変は見られなかったが、1.0mg/kg 以上の投与では低下が認められた。
  - (3) 赤血球コリンエステラーゼ活性については、2.5mg/kg 以下の投与では著変は見られなかったが、10mg/kg 以上の投与では低下が認められた。
  - (4) 血液生化学的検査では、測定した GOT、GPT、ALP、CPK、尿素窒素およびクレアチニンには特記すべき変化は見られなかった。
  - (5) 従って、無影響量は 0.5mg/kg であることが示唆された。
2. 犬における慢性毒性試験（投与量：0、0.5、2.5、12.5mg/kg、資料9-1）を実施した結果、概要は次のとおりである。
  - (1) 一般状態、体重および摂餌量においては検体投与による影響は認められなかった。
  - (2) 血漿および全血コリンエステラーゼ活性については、0.5mg/kg 投与では著変はなく、2.5mg/kg 以上の投与では検体投与による低下が認められた。
  - (3) 赤血球および脳コリンエステラーゼ活性については、2.5mg/kg 以下の投与では著変はなく、12.5mg/kg の投与で検体投与による低下が認められた。
  - (4) 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査、臓器重量、肉眼的病理検査および病理組織学的検査では、検体投与による毒性学的に意義のある変化は認められなかった。
  - (5) 従って、無影響量は 0.5mg/kg であると考えられた。
3. 上記1および2の通り、5週間投与試験および慢性毒性試験ともにコリンエステラーゼ活性の低下が認められた。このコリンエステラーゼ活性値については、FAO/WHO<sup>1)</sup>の基準では、脳および赤血球ともにその活性が20%以上有意に低下した場合のみを毒性学的に意義のあるものと判断している。したがって、慢性毒性試験では12.5mg/kgの投与のみにおいてこれに該当する変動が認められていることから、その無毒性量は2.5mg/kgと考えられる。一方、5週間投与試験では脳の活性値を測定しておらず、その影響については不明であったが、少なくとも赤血球の活性値に影響の認められなかった2.5mg/kgは無毒性量であるものと判断される。
  - 1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000
4. 上記の通り、ブタミホスの犬における5週間投与試験および2年間の慢性毒性試験では毒性変化としてコリンエステラーゼ活性の低下のみが認められ、無毒性量はいずれも2.5mg/kgであった。このように、これら試験において認められた毒性および無毒性量には差がないことから、3ヵ月間投与した場合においても当該試験とほぼ同等の結果が得られるものと考えられる。したがって、3ヵ月間投与による亜急性毒性試験については当該試験結果で代替可能であり、試験実施の必要はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

## 7. 反復経口投与神経毒性

ブタミホスのラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 7)

試験機関：Central Toxicology Laboratory

報告書作成年：2007 年

[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物：HsdRccHan：WIST ラット、開始時約 6～7 週齢

主群；1 群雌雄各 12 匹、衛星群；1 群雌雄各 15 匹

投与期間：90 日間

投与方法：検体を 0、10、100 および 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日以上にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡；投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；すべての動物の臨床状態の変化を投与期間中に 1 日 1 回観察し、詳細な臨床観察を週 1 回および計画屠殺前に実施した。

検体投与に関連していると考えられる症状の主群における発現頻度を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量 (ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
症状\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
つま先歩行	0	0	0	3	1	0	0	6
接触反応の亢進	0	0	0	1	1	0	1	6
背骨の上方屈曲	0	0	0	2	0	0	0	4
活動性の増加	0	0	0	0	0	0	0	1
胴体の凹み	0	0	0	0	0	0	0	2

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体投与に関連していると考えられる症状として、1000 ppm 群で、つま先歩行、接触反応の亢進、背骨の上方屈曲、活動性の増加および胴体の凹みといった臨床状態の変化が認められた。また、1000 ppm 群のラット飼育用ケージの下に敷いていた紙に鮮黄色あるいは黄色の汚れが認められ、これも投与に関連したものと考えられた。

体重変化；投与開始（週間前、投与1週目の1日目（試験飼料給餌前））、その後は試験期間を通して週1回の頻度で測定した。

対照群に比して、主群、衛星群共に1000 ppm 群の雌雄で体重の低値が認められた。

他の投与群では、雌雄ともに投与に関連した体重の変化は認められなかった。

摂餌量；試験期間を通して週1回の頻度で測定した。ケージ毎の摂餌効率を、投与1~4週、5~8週、9~13週および1~13週（全投与期間）における摂餌量100gあたりのそのケージに収容されている動物の体重増加量として算出した。

体重増加抑制を反映して、1000 ppm 群の雌雄では投与開始後4週間に摂餌効率の低下が認められたが、摂餌量に投与の影響はみられなかった。他の投与群では、雌雄ともに投与に関連した摂餌量および摂餌効率の変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の主群の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.6	6.5	67.2
	雌	0.8	7.7	81.6

総合機能観察；主群の全動物について、投与開始1週間前ならびに投与2、5、9および14週目に、以下の臨床観察、着地開脚幅、感覚反応および筋力低下の定量的評価を含む総合機能観察（FOB）を行った。

ホームケージ内で観察；異常行動（旋回、首振り、探索行動、後ずさり、横転、足振り）、発声

ケージからの取り出し；接近反応、接触反応、発声

標準エリア内で観察；活動性、昏睡状態、衰弱、円背姿勢、異常行動、痙攣、発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能の低下、背骨の上方屈曲、背骨の下方屈曲、立毛、胴体の凹み、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

身繕いの状態、尿失禁、下痢

動物を保定して観察：接触反応、痙攣、発声、振戦、立毛、皮膚の色、身繕いの状態、高体温、低体温、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常、削瘦、胴体の凹み、脱水症状、腹部緊張、尿失禁、下痢

反射テスト：正向反射、聴覚反応、開脚反射、位置視覚反応、光に対する瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、足を引っ込める回避反射

定量的評価：前肢および後肢の握力、着地開脚幅、テイルフリック試験

検体投与に関連していると考えられる症状の発現頻度および対照群と比較して統計学的有意差が認められた定量的評価項目を次表に示す。

用量 (ppm)		0				10				100				1000				
検査時期 (週)		2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14	
雄	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	つま先歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	
	開脚反射の低下	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	2	2
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	背骨の上方屈曲 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
雌	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	つま先歩行	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	2	
	開脚反射の低下	軽度	0	0	2	4	1	0	1	3	1	0	2	2	0	1	2	5
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	接触反応亢進	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6	
	活動性増加 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	胴体の凹み 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	背骨の上方屈曲 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1	1	

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

用量 (ppm)		10				100				1000			
検査時期 (週)		2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14
雄	着地開脚幅	81 ↓	85 ↓	89	84	91	98	84	101	86	89	100	93
雌	テイルフリック試験	100	124	161 ↑	104	109	122	143	104	96	115	122	116
	前肢握力	106	107	97	105	101	102	97	99	98	91	88 ↓	98

対照群との有意差検定は、Student's t検定 (両側検定) を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05)。  
表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体投与に関連していると考えられる症状として、1000 ppm 群で、つま先歩行、接触反応の亢進、背骨の上方屈曲、活動性の増加および胴体の凹みが認められた。10 および 100 ppm 群では、動物の臨床状態への影響は認められず、100 ppm 群の雌 1 例において投与 14 週目に認められた単発の接触反応の亢進は、対照群でも同頻度で認められることから投与に関連しないと考えられた。全ての群の多くの動物に開脚反射の低下が認められたが、雌雄における開脚反射の低下の発現頻度は、雌での投与 14 週目における対照群の 4 例および 1000 ppm 群の 5 例を除いて、いずれの測定時点においても 3 例以下であった。さらに、開脚反射の低下は一般的かつ自然発生的に認められる所見であり、雌における発現頻度は対照群も含めて群間差が無く、雄においては背景データとの差がなかったことから、検体投与に関連していないと考えられた。

10 ppm 群の雄における着地開脚幅では、投与 2 および 5 週目に単発的な統計学的に有意な低値が認められたが、同群の雌およびこれ以上の高用量群の雌雄に影響がみられなかったことから、投与に関連していないと考えられた。また、10 ppm 群の雌ではテイルフリック試験において、投与 9 週目に統計学的に有意な高値が単発的に認められたが、同群の雄ならびに高用量群の雌雄に影響が認められなかったとして、同じく投与に関連していないと考えられた。1000 ppm 群の雌において、投与 9 週目にのみ統計学的に有意な前肢握力の低下が認められたが、他の測定時点で影響がみられなかったことから、投与に関連していないと考えられた。後肢握力に検体投与の影響は認められなかった。

自発運動量；主群の全動物について、投与 1 週間前ならびに投与 2、5、9 および 14 週目に、自発運動量を 50 分間測定した。  
投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前にはすべての主群動物について、最終屠殺前の週には、主群の 0 および 1000 ppm 群の動物について眼科学的検査を行った。  
投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；主群の各群雌雄各 5 匹を、投与 14 週目にバルビツール酸塩腹腔内投与による深麻酔の後、ホルマリン生食液で灌流固定して安楽殺した。  
いずれの動物にも肉眼的病理所見はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性；各群雌雄各 5 匹について投与 2、5 および 9 週目（衛星群）ならびに 14 週目（主群）の計画屠殺時に、ハロタン蒸気の過量暴露後に心臓穿刺により放血死させて血液および脳サンプルを採取し、赤血球および脳アセチル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

コリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

用量 (ppm)		10				100				1000			
検査時期 (週)		2	5	9	14	2	5	9	14	2	5	9	14
雄	脳	75↓	99	127	100	70↓	73↓	90	75↓	21↓	21↓	48↓	29↓
	赤血球	97	96	104	102	78↓	66↓	79↓	77↓	47↓	42↓	48↓	51↓
雌	脳	113↑	103	92	96	90	80	79↓	70↓	32↓	25↓	24↓	28↓
	赤血球	104	96	108↑	102	84↓	71↓	78↓	74	55↓	48↓	47↓	65↓

対照群との有意差検定は、Student's t 検定 (両側検定) を用いて行った (↑: P < 0.05, ↓: P < 0.01)。

表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

100 および 1000 ppm 群の雌雄の脳および赤血球コリンエステラーゼ活性が、対照群に比してほぼすべての測定時点で低値であった。

10 ppm 群の雄では、投与 2 週目に脳コリンエステラーゼ活性が対照群に比して統計学的に有意に低値であったが、雌では逆に統計学的に有意な高値を示し、その後は統計学的に有意な差は認められなかった。また、赤血球コリンエステラーゼ活性については、雌で投与 9 週目に統計学的に有意な高値が認められたのみで、他の週には影響がみられなかった。これらのことから、10 ppm 群での変化は投与との関連はないと考えられた。

**臓器重量**；投与 14 週目に灌流固定により安楽殺した全動物については、一晚固定後に脳重量を測定した。また、コリンエステラーゼ活性測定に用いた全動物についても脳重量を測定した。

脳重量への検体投与の影響は認められなかった。

**病理組織学的検査**；0 および 1000 ppm 群の灌流固定後剖検動物 (雌雄各 5 匹) から採取した以下の組織を病理組織学的に検査した。坐骨神経および脛骨神経は樹脂包埋して準超薄切片を作製し、トルイジンブルー染色を施した。その他の組織はパラフィン包埋後、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

脳、眼球 (視神経および網膜を含む)、脊髄 (頸膨大部および腰膨大部)、頸膨大部の脊髄神経根 (背側根および腹側根神経線維)、腰膨大部の脊髄神経根 (背側根および腹側根神経線維)、頸膨大部の背側根神経節、腰膨大部の背側根神経節、近位坐骨神経、近位脛骨神経、遠位脛骨神経 (脛骨神経腓腹筋分岐部)、腓腹筋

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

認められた病理組織学的所見を次表に示す。

性別	雄		雌	
	0	1000	0	1000
投与量 (ppm)	0	1000	0	1000
所見\検査動物数	5	5	5	5
脾臓筋 単核細胞浸潤 軽微	0	0	0	1
近位坐骨神経 脱髄/神経線維変性 軽微	0	1	0	1

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

少数の軽微な病変が認められたが、これらは自然発生的なものであり、投与に関連するものではないと考えられた。

以上の結果から、ブタミホス原体のラット 90 日間反復経口投与神経毒性試験における影響として、臨床状態の変化、体重の低値、摂餌効率の低下ならびに脳および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下が認められた。脳および赤血球コリンエステラーゼ活性の低下は、100 ppm 群においても認められたが、臨床状態、体重あるいは摂餌効率に対する影響はみられなかった。したがって、本剤の本試験における無毒性量 (NOAEL) は、10 ppm (雄で 0.6 mg/kg/day、雌で 0.8 mg/kg/day に相当) と考えられた。

申請者注：ラットにおける無毒性量について

本試験における最小無毒性量は 0.6 mg/kg/日であったが、以下の事項を考慮すると、ラット 24 ヶ月間慢性毒性・発癌性試験(資料 9-2)における無毒性量 (3.0 mg/kg/日) を最小無毒性量と見なしてもよいと考えられた。

- (1) 本試験における最小毒性発現量は 100 ppm (雄 6.5 mg/kg/日、雌 7.7 mg/kg/日) であり、同用量で血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害のみが認められた。
- (2) 当該活性の阻害は、ラット 1 ヶ月間亜急性毒性試験(資料 6-1)および 24 ヶ月間慢性毒性発癌性試験(資料 9-2)の最小毒性発現量 [1 ヶ月間亜急性：100 ppm (雄 8.27 mg/kg/日、雌 8.09 mg/kg/日)、24 ヶ月間慢性毒性発癌性：300 ppm (雄 11.7 mg/kg/日、雌 14.1 mg/kg/日)] においても認められ、本試験とほぼ同程度であった。
- (3) そのため、ラットにおける血球および脳コリンエステラーゼ活性の阻害の無毒性量は、より長期に投与された 24 ヶ月間慢性毒性・発癌性試験の無毒性量 (3.0 mg/kg/日) と見なしてもよいと考えられる。
- (4) 従って、ラットにおける最小無毒性量は、3.0 mg/kg/日であると見なしてもよいと判断される。



## 8. 亜急性遅延性神経毒性

### (1) ブタミホス原体のニワトリにおける亜急性遅延性神経毒性試験

(資料 8-1)

試験機関：住友化学工業株式会社農業事業部

報告書作成年：1982 年

検体：ブタミホス原体

検体純度： %

供試動物：ニワトリ(雌) 品種；白色レグホン種、月齢；11ヶ月、体重；1.88~2.37 kg、  
1群 10羽

投与期間：3ヶ月間（投与期間終了後1週間の観察期間を設けた。）

投与方法：ブタミホス原体をコーンオイルに溶かしてゼラチンカプセルに充填し、0、11、22、  
45、90 mg/kg をそれぞれの群に、また、陽性対照として Tri-ortho-cresyl phosphate  
(TOCP) 23 mg/kg を 10% Tween-80 懸濁液としてゼラチンカプセルに充填し、3ヶ月間にわたって毎日経口投与した。

尚、最高投与量 90 mg/kg は次の予備試験を参考にして設定した。

試験項目および試験結果：

臨床観察；試験期間中、1日2回、すべての動物について生死の確認と臨床症状を観察した。

試験期間中の死亡率（切迫殺を含む）を下表に示した。

投与群 (mg/kg/day)	対照	溶媒 対照 <sup>a)</sup>	ブタミホス				TOCP 23
			11	22	45	90	
死亡率	0/10	1/10	0/10	1/10	3/10	10/10	10/10

a)：トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

TOCP：Tri-ortho-cresylphosphate

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

典型的な遅延性神経毒性症状は、45、90 mg/kg/day 投与群で、それぞれ 5/10、8/10 例、TOCP 投与群では 10/10 例にみられた。その他の投与群においては、試験期間中、各群とも数例に自発運動の減少を認めたが、後肢脚弱などの遅延性神経症状は、全くみられなかった。

強制歩行試験；週 2 回、囲いの中で平地歩行試験と斜面歩行試験を行った。

平面および斜面歩行試験とも、臨床観察でみられた自発運動の減少や運動失調と同時期に歩行失調がみられ、臨床症状と同様な経過をみた。

体重測定；週 1 回の割合で測定した。

45、90 mg/kg/day 投与群では試験期間中、一貫して体重の抑制が認められたのに対し、11、22 mg/kg/day 投与群では体重抑制はみられなかった。TOCP 投与群では脚弱症状の出現に並行して体重抑制が生じた。

摂食量；週 1 回の割合で連続した 5～8 日間の摂食量を測定した。

45、90 mg/kg/day 投与群では試験期間中、一貫して摂食量の抑制を認めた。TOCP 投与群では臨床症状の悪化に伴って切迫解剖時まで抑制を認めた。

その他の群では一貫性のある変化は認められなかった。

血漿コリンエステラーゼ活性；すべての生存動物より 0、7、30、61、90 日目および観察 1 週間後（97 日目）の計 6 回、翼下静脈より採血し、血漿のコリンエステラーゼ活性を測定した。

血漿中コリンエステラーゼ活性を下表に示した。

検査時期 (日)	投与量(mg/kg/day)					
	溶媒対照 <sup>a)</sup>	11	22	45	90	TOCP 23
7	107	↓56	↓45	↓44	↓24	↓61
30	88	↓37	↓40	↓25	↓20	↓50
61	111	↓64	↓65	↓44		
90	104	↓57	↓51	↓32		
97	100	96	101	↓84		

優位差検定は Students t 検定により行った。(↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01)

表中の数値は対照群に対する割合 (%) を示す。

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

ブタミホス投与全群および TOCP 投与群において投与期間中、一貫して活性値の投

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

与量に相関した抑制がみられた。11、22 mg/kg/day 投与群では、投与終了時、それぞれ 57、51%の阻害がみられたが、その後1週間で無処置対照群と比較し、差はなく、完全に回復していた。45 mg/kg/day 投与群では投与終了後の観察1週間後でも軽度の阻害を認めた。

肉眼的病理検査：90日間の投与期間とそれに続く1週間の観察期間を終了した動物、および試験期間中、死亡を予想する動物については炭酸ガスで失神させ、すみやかに肝臓、心臓、肺を剖検し、生理食塩水および10%中性ホルマリン生理食塩水による灌流固定後、再び諸臓器の剖検を実施した。

対照群と比べて変化の認められた卵巣と関連の卵管で観察された変化を下表に示す。

卵巣の萎縮が、45、90 mg/kg/day 投与群およびTOCP投与群で高頻度に認められた。しかしながら、この変化は、組織構造に異常が認められない単純萎縮であったこと、ラット、イヌ等におけるブタミホスの慢性毒性試験あるいは生殖試験でも卵巣に対する影響は認められていなかったこと、更にニワトリは寒冷、高温、外傷、中毒、感染、その他種々の刺激によって休産することを併せて考えると、この変化は全身状態の悪化に伴う非特異的なものであると考えられた。

検査時期	性別		雌						
			投与群 (mg/kg/day)	対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	1	2	10	10
	卵巣	萎縮	0	0	0	0	1	7	10
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	9	10	9	8	0	0
	卵巣	萎縮	0	0	0	1	4	0	0
	卵管	萎縮	0	0	0	0	1	0	0
全動物	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
	卵巣	萎縮	0	0	0	1	5	7	10
	卵管	萎縮	0	0	0	0	1	0	0

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

病理組織学的検査：投与終了後1週間の観察期間を終了した動物、および試験期間中に死亡した動物を対象に、以下の臓器・組織の病理標本作製し、鏡検を実施した。

脳（延髄、小脳/視葉、視交叉、大脳外側、前位）、脊髄（頸、胸、腰仙部）、坐骨神経、脊髄神経節（頸、胸、腰仙部）、視神経、肝臓、脾臓、心臓、肺、下

### 腿筋

神経組織で影響と考えられた変化（全動物）を下表に示す。また、神経系組織で観察された変化の詳細を表1に示す。

45 mg/kg/day 以上の投与群で、脳（延髄）、脊髄（頸、胸、腰仙部）および坐骨神経に軸索の変性（膨化や崩壊）、脱髄やこれに関連した神経膠細胞の増殖がみられた。

一方、11、22 mg/kg/day 投与群では特記すべき変化はなかったが、TOCP 投与群では、高頻度かつ重度な同様の変化が認められた。

脳神経（視神経）においては、検体投与に関連した変化はみられなかった。

神経組織以外のその他の諸臓器においては、種々の変化が投与群に散発的にみられたが、それらの変化は両対照群と同程度、同頻度で、用量相関性に欠く偶発的な変化であった。

検査時期	性別	雌						
		投与群 (mg/kg/day)	対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
脳	脱髄	0	0	0	0	0	3	9
	軸索の膨化	0	0	0	1	4	6	8
	神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	2	0	1
頸髄	脱髄	1	3	1	3	6	8	10
	軸索の崩壊	1	2	0	2	5	7	10
	軸索の膨化	0	0	0	1	7	8	10
	神経膠細胞の増殖	1	1	0	2	6	8	10
胸髄	脱髄	1	1	0	2	8	4	8
	軸索の崩壊	0	2	0	1	7	3	9
	軸索の膨化	0	1	2	1	9	9	10
	神経膠細胞の増殖	1	0	1	2	6	3	7
腰仙髄	脱髄	0	0	0	3	7	5	8
	軸索の崩壊	0	1	0	1	4	2	6
	軸索の膨化	0	1	0	2	8	4	4
	神経膠細胞の増殖	0	0	0	4	7	3	8
坐骨神経	脱髄	0	1	2	3	10	10	10
	軸索の崩壊	0	0	1	0	7	9	10
	軸索の膨化	0	0	0	0	0	0	1
頸部神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	0	1	1
胸部神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	1	4	5
胸部神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	1	4	5

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

以上のように、ブタミホスは 45 mg/kg/day 以上の用量の 90 日間連続投与により、臨床的に脚弱症状等で代表される遅延性神経毒性症状の出現と、神経組織病理学的に、軸索の変性や脱髄などの神経細胞の変性像の出現が認められた。また、体重や摂食量においても 45 mg/kg/day 以上では抑制がみられた。

一方、22 mg/kg/day 以下の投与群では血漿コリンエステラーゼの抑制が顕著に認められたが、遅発性神経毒性症状は認められなかった。

従って、本実験における遅延性神経毒性を指標とした無影響量は 22 mg/kg/day と結論される。

申請者註：

- 本試験の病理組織学的検査では、中枢神経系（脳、頸髄、胸髄および腰仙髄）において「シュワン細胞の増殖」（原所見は Schwann cell proliferation）を変化の所見としていた。この所見は、当該部位で観察されている軸索の膨化や崩壊に関連した神経系の支持細胞の反応を示したものである。しかしながら、シュワン細胞は末梢神経系組織における支持細胞の名称であり、不適切な用語である。中枢神経系組織において同様の機能を有する支持細胞は星状膠細胞を主とする神経膠細胞であることから、本抄録では「シュワン細胞」を「神経膠細胞」と訂正した。
- 本試験の 45 mg/kg 以上の群で遅延性神経毒性を示唆する所見が認められたことから、本試験における無毒性量は 22 mg/kg/日と判断される。

表1〔病理組織学的検査〕

検査時期	性別		雌						
	投与群 (mg/kg/day)	対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90	TOCP 23	
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	1	3	10	10
	脳	脱髄	0	0	0	0	0	3	9
		軸索の膨化	0	0	0	0	1	6	8
		神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	0	0	1
		血管外膜の増殖	0	1	0	0	0	2	0
		毛細血管変性	0	1	0	0	0	1	0
		グリア結節(神経膠細胞)	0	0	0	1	0	0	0
		肉芽腫性変化	0	1	0	1	0	0	0
	頸髄	脱髄	0	0	0	0	1	8	10
		軸索の崩壊	0	0	0	0	1	7	10
		軸索の膨化	0	0	0	0	1	8	10
		神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	1	8	10
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0
	胸髄	脱髄	0	0	0	0	2	4	8
		軸索の崩壊	0	0	0	0	1	3	9
		軸索の膨化	0	0	0	0	2	9	10
		神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	1	3	7
	腰仙髄	脱髄	0	0	0	0	2	5	8
		軸索の崩壊	0	0	0	0	1	2	6
		軸索の膨化	0	1	0	0	3	4	4
		神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	2	3	8
	坐骨神経	脱髄	0	0	0	1	3	10	10
		軸索の崩壊	0	0	0	0	2	9	10
		軸索の膨化	0	0	0	0	0	0	1
	脳神経 (視神経)	血管外膜の増殖	0	0	0	0	0	0	1
	頸部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	0	1	1
		神経食現象(神経膠細胞)	0	0	0	0	0	1	0
		好塩基性単核球浸潤	0	0	0	0	1	1	4
		血管外膜の増殖	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	1
	胸部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	0	4	5
		好塩基性単核球浸潤	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球集簇		0	0	0	0	0	1	0	

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 ml/kg/day

表1〔病理組織学的検査〕(続き)

検査時期	性別		雌						
	投与群 (mg/kg/day)		対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90	TOCP 23
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	0	1	0	1	3	10	10
	腰仙部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	2	6	9
		神経食現象(神経膠細胞)	0	0	0	0	0	1	3
		神経膠細胞集簇	0	0	0	1	0	1	3
		好塩基性単核球浸潤	0	0	0	0	0	1	0
	腰仙部 神経節	血管外膜の増殖	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球集簇	0	0	0	0	0	1	0
リンパ球浸潤		0	0	0	0	0	2	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	9	10	9	7	0	0
	脳	軸索の膨化	0	0	0	1	3	0	0
		神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	2	0	0
		血管外膜の増殖	6	3	4	4	3	0	0
		毛細血管変性	3	0	1	0	0	0	0
		グリア結節(神経膠細胞)	0	0	0	1	1	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0
		神経膠細胞の肥大	3	0	1	0	0	0	0
		リンパ球集簇	2	1	0	0	0	0	0
	頸髄	脱髄	1	3	1	3	5	0	0
		軸索の崩壊	1	2	0	2	4	0	0
		軸索の膨化	0	0	0	1	6	0	0
		神経膠細胞の増殖	1	1	0	2	5	0	0
		血管外膜の増殖	1	0	0	1	0	0	0
		リンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	0
	胸髄	脱髄	1	1	0	2	6	0	0
		軸索の崩壊	0	2	0	1	6	0	0
		軸索の膨化	0	1	2	1	7	0	0
		神経膠細胞の増殖	1	0	1	2	5	0	0
		血管外膜の増殖	2	0	0	0	0	0	0
	腰仙髄	脱髄	0	0	0	3	5	0	0
		軸索の崩壊	0	1	0	1	3	0	0
		軸索の膨化	0	0	0	2	5	0	0
		神経膠細胞の増殖	0	0	0	4	5	0	0
		血管外膜の増殖	1	0	0	1	2	0	0
		毛細血管変性	0	1	0	0	0	0	0
		線維化(結合組織の過形成)	0	1	1	0	0	0	0
グリア結節(神経膠細胞)		0	1	0	0	0	0	0	

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

表1 「病理組織学的検査」(続き)

検査時期	性別		雌						
	投与群 (mg/kg/day)	対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90	TOCP 23	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	9	10	9	7	0	0
	坐骨神経	脱髄	0	1	2	2	7	0	0
		軸索の崩壊	0	0	1	0	5	0	0
		シュワン細胞の増殖	1	0	0	0	0	0	0
		血管外膜の増殖	1	3	3	2	0	0	0
		毛細血管変性	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	2	0	3	0	1	0	0
		神経周囲リンパ球浸潤	1	1	0	1	1	0	0
	脳神経 (視神経)	脱髄	0	0	0	0	1	0	0
		血管外膜の増殖	3	0	0	3	1	0	0
		毛細血管変性	1	0	0	0	0	0	0
		線維化(結合組織の過形成)	1	0	0	0	0	0	0
	頸部 神経節	神経膠細胞集簇	1	0	0	0	0	0	0
		好塩基性単核球浸潤	3	1	1	3	4	0	0
		血管外膜の増殖	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球集簇	1	3	1	0	1	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0
	胸部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	1	0	0
		神経膠細胞集簇	0	0	1	0	1	0	0
		好塩基性単核球浸潤	2	2	4	1	0	0	0
		血管外膜の増殖	1	1	0	1	0	0	0
		リンパ球集簇	1	1	1	2	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	1	0	0
	腰仙部 神経節	神経膠細胞集簇	0	2	2	0	2	0	0
		好塩基性単核球浸潤	1	2	0	0	0	0	0
		血管外膜の増殖	0	0	1	1	0	0	0
		リンパ球集簇	0	1	0	0	0	0	0

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day



表1 「病理組織学的検査」(続き)

検査時期	性別		雌						
	投与群 (mg/kg/day)	対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90	TOCP 23	
全動物	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
		脳							
	脱髄	0	0	0	0	0	3	9	
	軸索の膨化	0	0	0	1	4	6	8	
	神経膠細胞の増殖	0	0	0	0	2	0	1	
	血管外膜の増殖	6	4	4	4	3	2	0	
	毛細血管変性	3	1	1	0	0	1	0	
	グリア結節(神経膠細胞)	0	0	0	2	1	0	0	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	
	神経膠細胞の肥大	3	0	1	0	0	0	0	
	肉芽腫性変化	0	1	0	1	0	0	0	
	リンパ球集簇	2	1	0	0	0	0	0	
	頸髄								
	脱髄	1	3	1	3	6	8	10	
	軸索の崩壊	1	2	0	2	5	7	10	
	軸索の膨化	0	0	0	1	7	8	10	
	神経膠細胞の増殖	1	1	0	2	6	8	10	
	血管外膜の増殖	1	0	0	1	0	0	0	
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ球集簇	0	0	0	1	0	0	0	
	胸髄								
	脱髄	1	1	0	2	8	4	8	
	軸索の崩壊	0	2	0	1	7	3	9	
	軸索の膨化	0	1	2	1	9	9	10	
	神経膠細胞の増殖	1	0	1	2	6	3	7	
	血管外膜の増殖	2	0	0	0	0	0	0	
	腰仙髄								
	脱髄	0	0	0	3	7	5	8	
	軸索の崩壊	0	1	0	1	4	2	6	
	軸索の膨化	0	1	0	2	8	4	4	
	神経膠細胞の増殖	0	0	0	4	7	3	8	
	血管外膜の増殖	1	0	0	1	2	0	0	
	毛細血管変性	0	1	0	0	0	0	0	
線維化(結合組織の過形成)	0	1	1	0	0	0	0		
グリア結節(神経膠細胞)	0	1	0	0	0	0	0		

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

表1 [病理組織学的検査] (続き)

検査時期	性別		雌						
	投与群 (mg/kg/day)	対照群	溶媒 <sup>a)</sup> 対照群	11	22	45	90	TOCP 23	
全動物	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
	坐骨神経	脱髄	0	1	2	3	10	10	10
		軸索の崩壊	0	0	1	0	7	9	10
		軸索の膨化	0	0	0	0	0	0	1
		シュワン細胞の増殖	1	0	0	0	0	0	0
		血管外膜の増殖	1	3	3	2	0	0	0
		毛細血管変性	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	2	0	3	0	1	0	0
		神経周囲リンパ球浸潤	1	1	0	1	1	0	0
	脳神経 (視神経)	脱髄	0	0	0	0	1	0	0
		血管外膜の増殖	3	0	0	3	1	0	1
		毛細血管変性	1	0	0	0	0	0	0
		線維化(結合組織の過形成)	1	0	0	0	0	0	0
	頸部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	0	1	1
		神経食現象(神経膠細胞)	0	0	0	0	0	1	0
		神経膠細胞集簇	1	0	0	0	0	0	0
		好塩基性単核球浸潤	3	1	1	3	5	1	4
		血管外膜の増殖	0	1	0	0	0	0	1
		リンパ球集簇	1	3	1	0	1	0	1
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0
	胸部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	1	4	5
		神経膠細胞集簇	0	0	1	0	1	0	0
		好塩基性単核球浸潤	2	2	4	1	0	0	1
		血管外膜の増殖	1	1	0	1	0	0	0
		リンパ球集簇	1	1	1	2	0	1	0
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	1	0	0
	腰仙部 神経節	神経細胞の変性	0	0	0	0	2	6	9
		神経食現象(神経膠細胞)	0	0	0	0	0	1	3
		神経膠細胞集簇	0	2	2	1	2	1	3
		好塩基性単核球浸潤	1	2	0	0	0	1	0
		血管外膜の増殖	0	0	1	1	1	0	0
		リンパ球集簇	0	1	0	0	0	1	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	2	0

TOCP : Tri-ortho-cresylphosphate

a) : トウモロコシ油 0.2 mL/kg/day

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) ブタミホス原体のニワトリにおける亜急性遅延性神経毒性試験

(資料8-2)

試験機関：Huntingdon Research Centre

報告書作成年：1989年 [G.L.P対応]

検体：ブタミホス原体

検体純度： %

供試動物：雑種の褐色産卵系統雌ニワトリ、約12カ月齢、体重 1800~1995 g、

1群15羽（うち5羽は中間屠殺群とした。）

投与期間：6カ月（ただし、中間屠殺群は3カ月間投与後に安楽殺した。尚、投与終了後、安楽殺までに最低7日間の観察期間を設けた。）

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、1 mL/kgの割合で3カ月（中間屠殺群）または6ヶ月間（最終屠殺群）経口投与した。本試験における群構成並びに投与頻度は次の通りである。

尚、陽性対照物質としてTri-ortho-cresyl phosphate (TOCP、純度 99.0 %) を用いた。

群	化合物	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg)	投与頻度
1	陰性対照	0	—
2	溶媒対照 <sup>b)</sup>	0	毎日
3	TOCP	10	毎日
4	ブタミホス	11	毎日
5	ブタミホス	22	毎日
6	ブタミホス	32	毎日
7	ブタミホス	45	毎日
8	ブタミホス	90	毎日
9	ブタミホス	90	2口に1回

a)：ブタミホスおよびTOCPの投与液は純度補正して計算、14日毎に調製した。

b)：コーンオイルを同様に投与した。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

臨床観察：投与および観察期間中毎日生死の確認と遅延性運動失調の有無および一般状態の観察を行った。運動失調はニワトリを数メートル歩行させ、次いで箱（0.9×0.6×0.3 m）に飛びかからせ、その後箱を飛び越させて調べ、その程度はCavanaghらの報告に似た方法で点数化して評価した。

試験期間中の死亡率（切迫屠殺を含む）および遅延性運動失調発生率を以下に示す。

群	化合物	投与量 (mg/kg)	死亡率		遅延性運動 失調発生率
			中間屠殺群	最終屠殺群	
1	陰性対照	0	0/5	1/10	-
2	溶媒対照	0	1/5	1/10	-
3	TOCP	10	3/5	4/10	15/15
4	ブタミホス	11	0/5	0/10	-
5	ブタミホス	22	2/5	1/10	-
6	ブタミホス	32	1/5	0/10	-
7	ブタミホス	45	1/5	0/10	3/15
8	ブタミホス	90	4/5	10/10	13/15
9	ブタミホス	90 <sup>a)</sup>	5/5	0/10	5/15

a)：2日に1回投与

第3群、第8群および第9群の死亡率が正常範囲を越えていると見なされた。

運動失調以外の症状としては第8群の多くのニワトリに衰弱および疲弊が検体投与に関連のある症状として観察された。

運動失調は第3群（TOCP）で15/15例、第7群（ブタミホス45 mg/kg）では3/15例（最終屠殺群で投与112～164日に発現）、第8群（ブタミホス90 mg/kg 毎日投与）では13/15例（投与初期に切迫屠殺した2羽を除き全例）に認められた。一方、第9群（ブタミホス90 mg/kg 2日に1回投与）では5/15例に運動失調が観察され、第8群と比べその発生率は低く、その重篤度も軽度であった。検体の32 mg/kg以下の投与群（第4～6群）および陰性又は溶媒対照群には運動失調は観察されなかった。

体重：週1回の割合で測定した。

第3群（TOCP）および第8群（90 mg/kg 毎日投与）に体重減少が観察された。

第9群（90 mg/kg 2日に1回投与）では検体投与に関連した体重減少の徴候がわずかに

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

観察された。その他の群ではいずれも投与期間中平均体重の増加が認められた。

摂餌量；毎週1回測定した。

第3群および第8群において投与に関連した摂餌量の減少が認められた。その他の群においては正常範囲内にあると考えられた。

血漿コリンエステラーゼ活性；すべてのニワトリについて投与前に、また中間屠殺群および最終屠殺群の生存例について投与期間終了時および観察7日後に、ニワトリの翼静脈より採血し、血漿を分取して測定した。

血漿コリンエステラーゼ活性値を以下に示す。

群	化合物	投与量 (mg/kg)	血漿コリンエステラーゼ活性値 <sup>a)</sup> (単純平均)				
			投与前	中間屠殺群		最終屠殺群	
				投与終了時	7日後	投与終了時	7日後
1	陰性対照	0	0.85	0.89	0.85	0.90	0.95*
2	溶媒対照	0	0.75	0.85	1.12	0.82	0.78
3	TOCP	10	0.80	0.61**	1.03	0.56**	0.88
4	ブタミホス	11	0.85	0.25**	0.69	0.25**	0.53**
5	ブタミホス	22	0.90	0.23**	0.30	0.23**	0.62**
6	ブタミホス	32	0.82	0.15**	0.19	0.20**	0.39**
7	ブタミホス	45	0.82	0.19**	0.27	0.21**	0.47**
8	ブタミホス	90	0.80	—	—	—	—
9	ブタミホス	90 <sup>b)</sup>	0.80	0.19**	nd <sup>c)</sup>	0.23**	0.36**

a) :  $\mu\text{m} / \text{mL} / \text{min}$

b) : 2日に1回投与

c) : 人的エラーのため測定されなかった。

各群間の有意差検定は、共分散分析による修正平均値（投与前値を除く）について溶媒対照群と陰性対照群およびTOCP群との比較はstudentのt検定により、また溶媒対照群とブタミホス投与群の比較はWilliams' testにより行った。（投与前値および中間屠殺群7日後については統計学的処理を行わなかった。）\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ブタミホスを投与した第4～9群ではいずれも著明な活性値の低下が認められ、用量間に顕著な差はなかった。7日間の観察期間後においては回復の傾向が認められ、その傾向は低用量群において明らかであった。TOCP投与群における活性値の低下は軽度で、7日間の観察期間後いずれも正常レベルに回復した。

肉眼的病理検査：中間屠殺群および最終屠殺群それぞれの投与期間およびそれに続く7日間の観察期間を終了したニワトリおよび投与期間中死亡もしくは切迫屠殺したニワトリ全例を対象に剖検を実施した。

対照群と比べて変化の認められた骨格筋で観察された変化を下表に示す。

重篤な運動失調を示したニワトリに骨格筋萎縮の徴候が認められ、第3群 (TOCP) および第8群 (ブタミホス90 mg/kg毎日投与) で特に著明であった。

性別		雌								
		陰性 対照	溶媒 対照	TOCP 10	11	22	32	45	90	90*
臓器	所見\検査動物数	1	2	7	0	3	1	1	14	5
骨格筋	萎縮	0	0	7	0	2	0	0	9	3

\*：2日に1回投与

病理組織学的検査：剖検時、心臓から10%中性緩衝ホルマリン固定液を灌流後、以下の臓器・組織を摘出採取して、病理標本を作製し、鏡検を実施した。病理標本は、ヘマトキシリン・エオジン染色のほか、軸索に対するGlees-Marstrand法、ミエリンに対するソロクローム・シアニンで染色を行い、詳細に観察した。

脳（脳髄、脳橋、小脳、大脳、大脳基底核、海馬）、脊髄（頸部、胸部中央、腰一仙部）、神経節、脛骨神経近位部とその枝および坐骨神経、肉眼的異常部位<sup>a)</sup>

a)：保存のみ

病理組織学的検査で認められた所見を表1に示す。

ブタミホス投与の中間屠殺群では、第7、8群 (ブタミホス45および90 mg/kg) で脊髄および末梢神経に変化が認められた。第6群 (ブタミホス32 mg/kg) では、1例に脊髄の一断面で病変が観察されたが、対照群でも時折観察される程度のものであり、有意な変化ではなかった。最終屠殺群では、第6群 (ブタミホス32 mg/kg) の6例に脊髄または末梢神経で病変が観察された。第7、9群 (ブタミホス45および90 mg/kg2日に1回投与) では多くのニワトリに神経毒性を示す変化が観察された。第8群 (90 mg/kg毎日) については、死亡・切迫屠殺動物で同様の変化が観察された。ブタミホス投与群で観察された病変はTOCPを投与した第3群のものと類似した変化であり、すべて脊

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

髄と末梢神経に限定して認められた。

第1、2群（陰性および溶媒対照群）、および第4、5群（ブタミホス11および22 mg/kg）には有意な病変は観察されなかった。

以上の結果から、ブタミホス原体のニワトリにおける6カ月間の亜急性遅延性神経毒性試験の遅延性神経毒性からみた無影響量は22 mg/kg/日であると結論した。

---

申請者註：

- ・ 本報告書における無影響量は神経毒性から判断されたものであると記載されているが、正しくは遅延性神経毒性から判断されている無影響量であるため、遅延性神経毒性からみた無影響量であることに訂正した。
- ・ 本試験の32 mg/kg以上の群で遅延性神経毒性を示唆する所見が認められたことから、本試験の無毒性量は22 mg/kg/日であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 [病理組織学検査]

検査時期	性別		雌								
	投与群 (mg/kg/day)		陰性 対照	溶媒 対照	TOCP 10	11	22	32	45	90	90*
99日	臓器	グレード\ 検査動物数	5	4	2	5	3	4	4	1	0
	中脳および後脳	II	0	2	1	0	0	0	1	1	0
	頸髄上部	II	4	2	0	4	1	3	3	0	0
		III	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		IV	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	頸髄下部	II	4	2	0	5	3	3	3	0	0
		III	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		IV	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		V	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸髄	II	4	4	0	4	3	4	1	0	0
		III	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		IV	0	0	2	0	0	0	1	1	0
	腰髄	II	4	3	0	3	2	3	1	0	0
		III	0	0	0	0	0	1	3	0	0
		IV	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	近位坐骨神経	II	1	3	0	2	1	1	1	0	0
		III	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	遠位坐骨神経	II	0	1	0	1	0	1	1	0	0
		III	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		IV	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脛骨神経	II	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
	III	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
死亡・ 切迫殺	臓器	グレード\ 検査動物数	1	2	7	0	3	1	1	14	5
	中脳および後脳	II	0	0	0	0	0	0	0	4	0
		自己融解	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	頸髄上部	II	1	1	0	0	3	0	1	5	2
		III	0	0	0	0	0	0	0	2	0
		IV	0	0	7	0	0	0	0	6	2
		自己融解	0	1	0	0	0	1	0	1	1
	頸髄下部	II	0	2	0	0	1	0	0	7	3
		III	0	0	5	0	0	0	0	4	2
		IV	0	0	2	0	0	0	0	1	0
		自己融解	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	胸髄	II	0	0	0	0	3	0	0	5	0
		III	0	0	5	0	0	0	0	7	4
		IV	0	0	2	0	0	0	0	1	1
		自己融解	1	2	0	0	0	1	1	1	0

\*: 2日に1回投与



表1 [病理組織学検査] (続き)

検査時期	性別		雌									
	投与群 (mg/kg/day)		陰性 対照	溶媒 対照	TOCP 10	11	22	32	45	90	90*	
死亡・ 切迫 殺	臓器	グレード\ 検査動物数	1	2	7	0	3	1	1	14	5	
	腰髄	II	0	0	0	0	2	0	0	5	1	
		III	0	0	2	0	0	0	0	3	1	
		IV	0	0	5	0	0	0	0	3	2	
		自己融解	1	2	0	0	1	1	1	1	0	
	近位坐骨神経	II	0	0	0	0	1	0	0	3	2	
		III	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	遠位坐骨神経	II	0	0	2	0	0	0	0	2	3	
		III	0	0	2	0	0	0	0	6	2	
		IV	0	0	1	0	0	0	0	3	0	
	脛骨神経	II	0	0	0	0	0	0	1	5	1	
		III	0	0	3	0	0	0	0	4	3	
		IV	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	最終 屠殺	臓器	グレード\ 検査動物数	9	9	6	10	9	10	10	0	10
		中脳および後脳	II	2	1	2	0	2	0	5	0	7
頸髄上部			II	7	7	1	8	9	5	3	0	0
			III	0	0	5	0	0	0	7	0	8
			IV	0	0	0	0	0	0	0	0	2
頸髄下部		II	8	8	1	8	7	9	5	0	4	
		III	0	0	4	0	0	0	5	0	5	
		IV	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
胸髄		II	5	8	0	9	8	5	4	0	1	
		III	0	0	3	0	0	3	5	0	7	
		IV	0	0	3	0	0	0	0	0	2	
腰髄		II	6	7	2	7	4	2	4	0	6	
		III	0	0	3	0	0	2	4	0	4	
		IV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
近位坐骨神経		II	0	1	1	4	3	1	0	0	5	
遠位坐骨神経	II	0	0	0	2	2	0	1	0	1		
脛骨神経	II	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
全 動物	臓器	グレード\ 検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	
	中脳および後脳	II	2	3	3	0	2	0	6	5	7	
		自己融解	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

\*: 2Hに1回投与

表1 「病理組織学検査」(続き)

検査時期	性別		雌								
	投与群 (mg/kg/day)		陰性対照	溶媒対照	TOCP 10	11	22	32	45	90	90*
全動物	臓器	グレード\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	頸髄上部	Ⅱ	12	10	1	12	13	8	7	5	2
		Ⅲ	0	0	5	0	0	0	8	2	8
		Ⅳ	0	0	9	0	0	0	0	7	4
		自己融解	0	1	0	0	0	1	0	1	1
	頸髄下部	Ⅱ	12	12	1	13	11	12	8	7	7
		Ⅲ	0	0	10	0	0	0	6	4	7
		Ⅳ	0	0	3	0	0	0	0	2	1
		Ⅴ	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		自己融解	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	胸髄	Ⅱ	9	12	0	13	14	9	5	5	1
		Ⅲ	0	0	8	0	0	3	7	7	11
		Ⅳ	0	0	7	0	0	0	1	2	3
		自己融解	1	2	0	0	0	1	1	1	0
	腰髄	Ⅱ	10	10	2	10	8	5	5	5	7
		Ⅲ	0	0	5	0	0	3	7	3	5
		Ⅳ	0	0	8	0	0	1	0	4	2
		自己融解	1	2	0	0	1	1	1	1	0
	近位坐骨神経	Ⅱ	1	4	1	6	5	2	1	3	7
		Ⅲ	0	0	2	0	0	1	0	1	0
	遠位坐骨神経	Ⅱ	0	1	2	3	2	1	2	2	4
		Ⅲ	0	0	4	0	0	0	0	6	2
		Ⅳ	0	0	1	0	0	0	0	4	0
	脛骨神経	Ⅱ	0	0	0	0	1	2	1	5	1
		Ⅲ	0	0	3	0	0	0	0	5	3
		Ⅳ	0	0	1	0	0	0	0	0	0

\*: 2日に1回投与

神経病理学的グレード

I: 白質における異常なし。

II: 軸索の崩壊あるいは断片化が偶発的にみられた。ミエリンの異常はまれ。通常、脊髄のいずれのスライド(縦切片2片および横切片1片)にも、1~4個の変性した軸索が観察された。末梢神経のスライドにおける1ないし2個の軸索の変性もこのグレードに含めた。

III: 軸索の崩壊、断片化あるいは歪みが少数みられた。ミエリン外筒の変性は軽微で通常は小球体を構成していた。通常、5個以上変性した軸索のある脊髄および3個以上の変性した軸索のある末梢神経のスライドをこのグレードに含めた。

IV: 軸索の崩壊、断片化あるいは歪みが中程度数みられ、ミエリン外筒の崩壊を伴っていた。ミエリンの貪食が偶発的に認められた。傷害の分布は必ずしも一様ではなかった。

V: 軸索の崩壊、断片化あるいは歪みが多数みられた。傷害を受けた軸索の厚みにはかなりの変動が認められた。不定数のミエリンの貪食を伴った傷害部位においてミエリン外筒の崩壊および断片化がみられた。最も強く傷害された部位でグリア細胞およびシュワン細胞の軽度な反応が偶発的にみられた。通常、変性は広範に分布していた。

## 9. 慢性毒性および発癌性

### (1) プタミホス原体の犬における慢性経口毒性試験

(資料9-1)

試験機関：株式会社ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1982年

検体の純度： %

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各5頭、開始時8ヵ月齢

投与期間：24ヵ月（1979年11月13日～1981年11月16日）。

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、0、0.5、2.5、12.5 mg/kgの投与量で2年間にわたり毎日強制経口投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般症状；投与期間中、毎日検体投与前後に動物の一般状態を観察し、週1回、腹部触診により異常の有無を調べた。

投与期間中、各群とも一般状態および腹部触診による観察において変化はみられず、死亡動物もなかった。

体重変化；全動物について投与開始後13週間は週1回、以降4週間に1回の頻度で体重を測定した。

いずれにおいても検体投与による影響はみられなかった。

摂餌量および食餌効率；全動物について毎日摂餌量を測定し、各週の総摂餌量から1日平均摂餌量を算出した。また、4週毎に食餌効率も算出した。

いずれにおいても検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

血液学的検査；全動物について投与開始1週間前、投与開始直前、投与開始後26、53、78および104週に桡側皮静脈から採血し、以下の項目を測定した。ただし、投与26週については対照群と12.5 mg/kg群についてのみ実施した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分類

また解剖時の大腿骨骨髓を用いて骨髓分画像について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表にまとめた。

投与量 性別 週	0.5 mg/kg						2.5 mg/kg						12.5 mg/kg					
	雄																	
	-1	0	26	53	78	104	-1	0	26	53	78	104	-1	0	26	53	78	104
赤血球数				↓90	↓90	↓92				↓86	↓85	↓86				↓82	↓81	↓78
ヘモグロビン量		↓95			↓89	↓92			↓94		↓84	↓88	↓84	↓92		↓88	↓84	↓81
ヘマトクリット値					↓88	↓90		↓95	↓90		↓83	↓87	↓88		↓87		↓81	↓80
白血球数				↑116		↑126												
好中球 (棒状球)				↑169	↑157					↑300							↑207	↑175
好中球 (分節球)				↑120														
好酸球								↓40		↓42				↓23		↓35		
単球														↑220				
血小板数								↑117										↑116

有意差検定はt検定または $\chi^2$ 検定により行った。(↑ ↓ ; P < 0.05, ↑ ↓ ; P < 0.01)  
表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

投与量 性別 週	0.5 mg/kg						2.5 mg/kg						12.5 mg/kg					
	雌																	
	-1	0	26	53	78	104	-1	0	26	53	78	104	-1	0	26	53	78	104
赤血球数									↓86	↓82					↓90	↓72		↓82
ヘモグロビン量									↓88	↓85					↓91	↓78		↓87
ヘマトクリット値									↓86	↓85					↓80			↓85
白血球数											↑135							↑129
リンパ球							↓65	↓69		↓73						↓71		
好中球 (棒状球)	↓43																	
好中球 (分節球)							↑126	↑124		↑117						↑125		
単球														↓36				

有意差検定はt検定または $\chi^2$ 検定により行った。(↑ ↓ ; P < 0.05, ↑ ↓ ; P < 0.01)  
表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

0.5 mg/kg 以上の雄の各投与群と 2.5 mg/kg 以上の雌の各投与群で、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値に低値がみられた。しかしこれらの値の変動は、投与群毎の投与前値との比較において差はなく、また投与期間の延長にともなう減少傾向も認められず、ブタミホスの影響は考えられなかった。他の項目において認められた変化も投与期間あるいは投与量との相関性はなくブタミホスによる影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に以下の項目について測定した。ただし、投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

26週については対照群と12.5 mg/kg群についてのみ実施した。

総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール、  
血糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、  
塩化物、GOT、GPT、ALP、CPK

対照群と比べて統計学的有意差のある項目を以下の表にまとめた。

投与量 性別 週	0.5 mg/kg						2.5 mg/kg						12.5 mg/kg											
	雄												雌											
	-1	0	26	53	78	104	1	0	26	53	78	104	-1	0	26	53	78	104						
GPT					↓76																			
CPK																	↑146	↑171	↑166					
総蛋白								↑111							↑109									
アルブミン				↓93											↓90			↓90						
アルブミン/ グロブリン				↓64	↓84	↓86				↓65	↓81			↓82		↓65	↓80	↓83						
総コレステロール												↑129												
血糖						↑107																		
尿素窒素		↓80																						
総ビリルビン																		↓76						
ナトリウム														↑101										
カリウム	↓96	↓94				↓94	↓92	↓94																
塩化物	↑101																							

有意差検定はt検定または $\chi^2$ 検定により行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

投与量 性別 週	0.5 mg/kg						2.5 mg/kg						12.5 mg/kg											
	雄												雌											
	-1	0	26	53	78	104	1	0	26	53	78	104	-1	0	26	53	78	104						
GOT															↓76									
アルブミン															↓85	↓94								
アルブミン/ グロブリン																↓87								
総コレステロール																↑148								
血糖														↑119										
尿素窒素					↑147						↑170	↑134						↑154						
塩化物													↑101					↑103						

有意差検定はt検定または $\chi^2$ 検定により行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

12.5 mg/kg 投与群の雄で CPK 値の増加が認められたが、他の検査項目および病理組織学的検査においてこの増加を示唆する所見は得られず、偶発的な変化と考えられた。

また他の検査項目においても各検査時に有意の増減が散見されるが、いずれも用量相関性はなく偶発的なものと考えられ、ブタミホスによる影響はみられなかった。

尿 検 査；血液学的検査と同時期に採取した尿について、以下の項目を測定した。ただし、投与 26 および 78 週は、対照群と 12.5 mg/kg 群についてのみ実施した。  
(PH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、尿量、尿沈渣)

いずれにおいても検体投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

コリンエステラーゼ活性値；全動物について投与開始 1 週間前、投与開始直前、投与開始後 4、13、26、53、78 および 104 週目に撓側皮静脈より採血し、赤血球、血漿および全血のコリンエステラーゼ活性を測定した。また最終解剖時に脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

	投与量 週	0.5 mg/kg		2.5 mg/kg		12.5 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血 球	13						↓72
	26						↓64
	53						↓72
	78						↓66
	104						↓65
血 漿	-1		↓88				
	0						↑122
	4		↓84				↓83
	13		↓84				↓80
	26		↓83	↓72	↓69	↓55	↓66
	53			↓70	↓79	↓60	↓69
	78		↓86	↓75	↓74	↓62	↓66
	104		↓86	↓67	↓69	↓58	↓57

(つづき)

	投与量	0.5 mg/kg		2.5 mg/kg		12.5 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	0		↓83				
	4						↓82
	13		↓79			↓82	↓75
	26		↓79		↓74	↓60	↓65
	53		↓78		↓76	↓64	↓66
	78		↓82		↓79	↓61	↓63
	104		↓81		↓78	↓61	↓68
脳	104					↓69	↓66

有意差検定はt検定または $\chi^2$ 検定により行った。(↑ ↓;  $P < 0.05$ , ↑ ↓;  $P < 0.01$ )  
 表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

2.5 mg/kg 以上の投与群で血漿および全血コリンエステラーゼ活性値の、また12.5 mg/kg群のみに血球および脳コリンエステラーゼ活性値に低下がみられた。なお、0.5 mg/kg 投与群でみられた変化はいずれも軽度であり意味のある変化ではなかった。

**BSP 排泄試験**; 全動物について投与後 104 週目に実施した。橈側皮静脈より BSP を投与し、その 3 および 9 分後に橈側皮静脈より採血して得られた血漿を用いて、6 分間の消失率を算出した。

投与検体の影響はみられなかった。

**眼 検 査**; 全動物について投与開始 1 週間前ならびに開始直前、投与開始後 26、52、78 および 104 週に結膜、虹彩、角膜、水晶体および眼底の観察を行った。ただし、投与開始後 26 および 78 週では対照群と最高投与量群についてのみ実施した)

投与検体の影響はみられなかった。

申請者注:

コリンエステラーゼ活性値について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における活性の 20% 以上の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿および全血コリンエステラーゼ活性値の低下については、いずれも毒性学的意義はないものと判断される。

1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣  
 対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

		0.5 mg/kg		2.5 mg/kg		12.5 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
甲状腺	絶対						
	相対	↓(右) 69					
心臓	絶対						
	相対					↓80	
肝臓	絶対		↑124		↑131		
	相対						
腎臓	絶対						
	相対				↓(左) 86	↓(左 83, 右 79)	

有意差検定はt検定または $\chi^2$ 検定により行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
 表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

甲状腺、心臓、肝臓および腎臓の絶対あるいは相対重量に増減がみられたが、いずれも投与量との相関性はなく、検体投与の影響はではないものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物の剖検を実施した。

対照群および2.5 mg/kg群の各1例で認められた精巣および前立腺の萎縮、2.5 mg/kg群の雌で認められた上皮小体の肥大は、いずれも偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査；投与期間終了時に、全動物を対象として以下の臓器・組織の病理標本作製し、鏡検した。

大脳、小脳、延髄、脊髄、下垂体、甲状腺、上皮小体、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、胆のう、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、膀胱、尿道、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膈、気管、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、胸骨、胸骨骨髓、骨格筋、坐骨神経、鼻粘膜、皮膚、乳腺、視神経、眼球、組織塊およびその他異常組織

主要な臓器・組織に観察された変化を表1に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

各投与群で肝臓、脾臓および胸骨骨髓のヘモジデリン沈着、肝臓および腎臓の黄褐色微細顆粒の沈着あるいは脾臓の髄外造血が認められたが、これらの所見は対照群にも散見されており、検体投与との関連は明らかでなかった。また、これらの変化の程度と血液学的検査との相関が明確でないこと、骨髄分画像にまったく異常が認められないことから、造血組織に対して検体投与の影響はなかったものと考えられた。他の諸臓器でみられた変化は、この種の動物に偶発的ないし通常みられる自然発生的な変化であり検体投与の影響ではなかった。

以上の結果より、ブタミホスのビーグル犬 24 ヶ月間強制経口投与による慢性毒性試験における影響として、2.5 mg/kg 以上の投与群で血漿および全血コリンエステラーゼ活性値に、また、12.5 mg/kg 群で血球および脳コリンエステラーゼ活性値にそれぞれ低下がみられたので、無影響量は 0.5 mg/kg と考えられた。

---

申請者注：

コリンエステラーゼ活性の低下について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における活性の 20%以上の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下に毒性学的意義はない。これらのことから、本試験の無毒性量としては雌雄とも 2.5 mg/kg であると判断される。

- 1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000

表1. [病理組織学的検査]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	肺	嚥下性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管周囲リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
		ヘマトキシリン濃染性異物の吸引	0	1	0	0	0	0	0	0
		臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5
	肝臓	微小巣状壊死	1	0	0	0	3	2	0	3
		ヘモジデリン沈着	0	0	1	5	0	0	1	4
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
		細胞内微細黄褐色色素沈着	0	0	1	5	0	0	1	4
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	腎臓	腎盂粘膜下リンパ球浸潤	2	4	2	3	0	0	0	0
		集合管石灰沈着	5	5	5	4	5	5	5	5
		尿細管上皮黄褐色色素沈着	3	2	4	4	0	2	2	5
		尿円柱	0	0	1	0	0	1	0	0
		間質形質細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	脾臓	ヘモジデリン沈着	1	3	5	5	2	1	4	5
		髄外造血	0	1	4	5	2	1	4	3
		濾胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	4	5	3	4	3
	胸腺	嚢胞	4	1	3	2	2	3	3	3
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4	5	5
	胃	粘膜上皮剥離脱落	1	0	0	0	0	0	0	0
		胃腺腔拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	副腎	間質リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質空胞化	0	0	0	2	2	0	2	1
		褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
球状帯限局性肥大		0	0	0	0	0	1	0	1	
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	4	
下垂体	ラトケ嚢胞	2	4	4	4	1	3	3	3	
臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	
甲状腺	塩基性顆粒状コロイド	3	1	0	1	0	0	0	0	
	間質リンパ球浸潤	0	0	0	2	0	0	0	0	

-: 対象臓器なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1. [病理組織学的検査] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/day)		0	0.5	2.5	12.5	0	0.5	2.5	12.5
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	4	5	5	5
	胸骨骨髓	赤芽球系細胞減少	1	0	2	1	1	0	0	1
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	2	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮・精子形成減退	1	0	0	0	-	-	-	-
		肉芽腫	1	0	0	0	-	-	-	-
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	5	5	5	5
	卵巣	変性萎縮卵胞	-	-	-	-	0	0	1	0

- : 対象臓器なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) プタミホス原体のラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料9-2)

試験機関：Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年：1975年

検体の純度： %

供試動物：SD系 (CFY) ラット、主群：1群雌雄各60匹、衛星群：1群雌雄各20匹、  
投与開始時6週齢

投与期間：104週 (24ヵ月) (1973年2月～1975年2月)。

52週 (衛星群の各群雌雄各10匹。ただし、0、5および20 ppm 群の雄についてはそれぞれ9、8および8匹)

投与方法：検体を0、5、20、80および300 ppmの濃度で含有した飼料を104週間摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回の頻度で調製した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率症状；全投与期間を通じて、一般状態ならびに死亡の有無およびその状態を記録した。

全投与期間を通じて、検体投与に伴う異常所見や、死亡率の増加は認められなかった。

試験終了時の主群における死亡率 (%) を下表に示す。

性別 \ 投与量	0 ppm	5 ppm	20 ppm	80 ppm	300 ppm
雄	68	68	68	65	65
雌	48	48	55	55	53

体重変化；投与開始時から26週間は週1回、その後は2週に1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。

300 ppm 群の雌で投与52週までの体重増加量にわずかな高値を認めたが、その後は対照群と同程度であった。その他の群では対照群との間で差は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎の摂餌量を測定し、週間平均摂餌量を算出した。また、投与26週まで食餌効率を算出した。

いずれにおいても検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/口) は以下の通りであった。

投与群 性別	5 ppm	20 ppm	80 ppm	300 ppm
雄	0.2	0.8	3.0	11.7
雌	0.2	1.0	3.8	14.1

飲水量；0 および 300 ppm 群について、投与 5 および 13 週に飲水量を測定した。

いずれにおいても検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査；衛星群における 0 および 300 ppm の雌雄各 10 匹について、投与 0、12、25、51、77 および 103 週に眼窩洞より採血し、以下の項目を測定した。また、投与 26 および 52 週には 80 ppm 群の雌 10 匹についても同様に検査を行った。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、白血球分類

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下記にまとめた。

項目	投与量		80 ppm				300 ppm												
	性別	週	雄		雌		雄					雌							
			26	52	26	52	0	12	25	51	77	103	0	12	25	51	77	103	
赤血球数					↑108												↓92		↓96
ヘモグロビン濃度													↓98	↓95	↓95				↓96
ヘマトクリット値					↑106									↓94	↓96				↓94
平均赤血球容積					↓96								↓94		↓97				
平均赤血球ヘモグロビン濃度									↑103				↑103						
白血球数																			
リンパ球																			
好中球																			

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。

(↑↓; P < 0.05, ↑↓; P < 0.01, ↑↑↓↓; P < 0.001)

表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

第 25 週および 51 週に 300 ppm 群雌の赤血球に関する値に減少が認められたので 80 ppm 群雌についても第 26 週および 52 週にこの検査を実施したが対照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

群と人差はなく対照値の低下（対照群が採血をくりかえしたため）のため見かけ上の増加を示したのみであった。103 週における差は加齢によるもので毒性的に意味がないものと考えられた。その他に関してはいずれも対照群とブタミホス投与群で差はなかった。

血液生化学的検査；衛星群における 0 および 300 ppm 群の雌雄各 5 匹について、投与 0、12、25、51、77 および 103 週に眼窩洞より採血し、以下の項目を測定した。  
尿素窒素、グルコース、総蛋白、蛋白分画、アルブミン/グロブリン、ALP、GPT、ナトリウム、カリウム

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

投与量 性別 週	300 ppm											
	雄						雌					
	0	12	25	51	77	103	0	12	25	51	77	103
グルコース											↑111	
ALP										↑121		
カリウム						↓85						

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

これらの変化は本系統ラットの正常範囲内のものでブタミホス投与の影響とは考えられなかった。

尿 検 査；衛星群における 0 および 300 ppm 群の雌雄各 5 匹について、投与 0、12、25、51、77、103 週に採尿し、以下の項目を測定した。

pH、比重、蛋白質、還元物質、グルコース、ケトン類、胆汁色素、ウロビリリン、血色素、尿沈渣

51 週目に 300 ppm 群雄で大量の希薄尿排泄がみられたが、本系統の本週齢ラットの正常範囲内にあった。その他の検査値はいずれも量的にも質的にも対照群と同程度であった。

コリンエステラーゼ活性値；衛星群全群の雌雄各 5 匹について、投与 0、2、4、8、12、25、51、77 および 103 週に赤血球および血漿のコリンエステラーゼ活性値を測定した。また、最終屠殺時に衛星群全群の雌雄各 10 匹につき脳コリンエステ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

ラーゼ活性を測定した。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

	投与量 性別 週	5 ppm		20 ppm		80 ppm		300 ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
		血 球	0						
2			↓89			↓88	↓92	↓64	↓63
4			↓87		↓46		↓71	↓43	↓44
8						↓79	↓71	↓47	↓51
12			↓88		↓55	↓74	↓73	↓50	↓41
25						↓77	↓75	↓50	↓54
51						↓84	↓78	↓49	↓61
77			↓89			↓84	↓77	↓57	↓59
103			↓85				↓76	↓58	↓61
血 漿	0								
	2							↓90	↓80
	4						↓75		↓73
	8						↓67	↓78	↓63
	12	↑116					↓74		↓65
	25						↓57		↓48
	51					↓87	↓70	↓83	↓60
	77	↑111				↓91	↓69	↓88	↓58
	103						↓76	↓68	↓52
脳	105	↓85				↓85		↓67	↓80

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。

(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓ ↓; P < 0.01, ↑ ↓ ↓ ↓; P < 0.001)

表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

20%以上の活性低下があると生物学的に有意であるとの判断で、次の4点につきブタミホス投与の影響であると考えた。

- (1) 試験期間を通しての 300 ppm 群雌雄の赤血球コリンエステラーゼ活性の低下
- (2) 第4週以降の 80 ppm 群雌および第8週から25週にみられた 80 ppm 群雄の赤血球コリンエステラーゼ活性の低下
- (3) 第4週以降の 80 ppm 群以上の雌および第103週の 300 ppm 群雄の血漿

コリンエステラーゼ活性の低下

(4) 最終屠殺時の 300 ppm 群雄の脳コリンエステラーゼ活性の低下

眼 検 査; 主群における 0 および 300 ppm 群の全例について、投与開始前、投与 12、25、51、77 および 102 週に検査を行った。

ブタミホス投与によると考えられる変化は認められなかった。

臓 器 重 量; 投与後 52 週の計画屠殺動物および最終屠殺時の全生存動物について以下の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、精巣、子宮、甲状腺、下垂体

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

		投与量		5 ppm		20 ppm		80 ppm		300 ppm	
		性別		雄							
		週		52	103	52	103	52	103	52	103
体 重	絶 対		↑121						↑120		
	相 対		↑105		↑105	↑105					↑105
脳	絶 対										
	相 対		↓82					↓82			
肝 臓	絶 対										
	相 対							↓88			
腎 臓	絶 対										↓86
	相 対	↓87		↓87		↓82					
副 腎	絶 対										
	相 対	↓80				↓80					
精巣/ 卵巣	絶 対		↑118								
	相 対										

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)

表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

申請者注:

コリンエステラーゼ活性の低下について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球の活性値が、いずれにおいても 20% 以上の低下を示した場合のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下、ならびに 80ppm 群の雌雄で認められた脳での変化を伴わない赤血球のみにおける活性値の 20% 以上の低下についてはいずれも毒性学的意義はないものと判断される。

1) Pesticide residues, Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

投与量 性別 週		5 ppm		20 ppm		80 ppm		300 ppm	
		雌							
		52	103	52	103	52	103	52	103
体	重								
脾 臓	絶 対								
	相 対		↑119						
腎 臓	絶 対		↑120						
	相 対		↑125						
甲状腺	絶 対								
	相 対			↑120		↑140		↑120	
精巢/ 卵巢	絶 対								
	相 対								↓80

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

52 週の投与雌全例の甲状腺重量の増加を認めたが、本系統ラットの正常範囲内にあり、また雄には認められていないことおよび病理組織学的変化もないことから検体投与とは無関係と考えられた。その他 52 週、あるいは最終屠殺時のいくつかの群において腎臓、脾臓、副腎、肝臓、脳、精巢および卵巢重量に対照群との間で有意差を認めたが、いずれも用量との相関もなく偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、投与後 52 週の計画屠殺動物および最終屠殺時の全動物を対象として剖検を実施した。

下垂体に認められた腫大の出現を下表に示す。

104 週投与群の最終屠殺あるいは途中死亡・切迫屠殺の雌動物において下垂体腫大の出現率がわずかに高かったが、病理組織学的検査の結果、検体投与に関連した下垂体腫瘍発生率の上昇は認められなかった。その他に幾例かの病理変化がめられたが、いずれも検体投与との関係はないものと考えられた。

検査時期	性 別		雄					雌						
			投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
			臓器	所見\検査動物数										
52 週	臓器	所見\検査動物数	9	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	
	下垂体	腫大	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0		
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	28	32	31	24	28	19	19	26	25	24		
	下垂体	腫大	3	10	6	8	4	3	6	10	8	14		
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	17	16	18	16	28	27	23	22	25		
	下垂体	腫大	1	1	1	3	2	3	11	8	6	10		
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	57	55	52	54	57	56	59	57	59		
	下垂体	腫大	4	11	7	12	6	6	17	18	15	24		

病理組織学的検査：投与 52 週時の計画屠殺動物（各群雄、雌それぞれ 10 匹、ただし対照群 5 ppm 群および 20 ppm 群の雄はそれぞれ 9、8、8 匹）のうち対照群と 300 ppm 群の全例、最終屠殺動物のうち対照群雌雄各 10 匹および 300 ppm 群の全例について、下記の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。また \* 印の組織については主群全例について検査を実施した。加えて衛星群の死亡動物については肉眼的異常組織のみ実施した。なお、肝については上記の他、衛星群の投与 52 週計画屠殺動物の 80 ppm 群全例および衛星群の最終屠殺動物について追加検索を実施した。

肝臓\*、脾臓\*、リンパ節\*、副腎\*、甲状腺\*、下垂体\*、卵巣\*、脳、十二指腸、眼、心臓、腎臓、精巣、肺、膵臓、胃、胸腺、膀胱、子宮、血液、その他異常組織\*および骨髄塗抹標本を検査した。

[非腫瘍性病変]

投与 52 週時の計画屠殺動物および最終屠殺動物に観察された肝臓における肝細胞空胞化あるいは肥大およびグリコーゲン分布減少の発現を下表に示す。また、主要な臓器・組織に観察された変化を表 1 に示す。

検査時期	臓器	投与量 (ppm)	性別					雌				
			雄	0	5	20	80	300	0	5	20	80
52 週	臓器	所見\検査動物数	9	-	-	10	10	10	-	-	10	10
	肝臓	肝細胞空胞化	2	-	-	4	5	1	-	-	2	3
		グリコーゲン分布減少	0	-	-	3	4	0	-	-	0	4
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	-	-	-	16	10	-	-	-	25
	肝臓	肝細胞空胞化/肥大	6	-	-	-	11	6	-	-	-	24
		グリコーゲン分布減少	1	-	-	-	5	3	-	-	-	19

投与 52 週時および最終屠殺動物で肝細胞のグリコーゲン分布の減少が認められた。この変化は肝細胞空胞化あるいは肥大と関連性があり、これによって PAS 染色で観察するグリコーゲン分布は不明瞭になることが知られている。ラットにおけるグリコーゲンの分布は多様であり、これらの動物では明らかな臨床病理変化は認められないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

この他、散見された病理組織学的変化はいずれも実験用ラットには自然発生的に認められるものであり、検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

[腫瘍性病変]

下垂体における腺腫あるいは腺癌の発現頻度を下表に示す。また、検索した臓器・組織に観察された全ての腫瘍性病変を表2に示す。

104週投与群の最終屠殺あるいは途中死亡・切迫屠殺の雌動物において下垂体腫大の出現率がわずかに高かったが、これに関連する下垂体腺腫あるいは腺癌の発生率の上昇は認められなかった。その他の検索した器官・組織においても腫瘍が散発的に認められたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

検査時期	性別		雄					雌				
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
		所見\検査動物数	0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
52週	臓器	所見\検査動物数	9	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	下垂体	下垂体腺腫(B)	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	27	21	23	17	16	21	20	20
	下垂体	下垂体腺腫(B)	5	11	10	7	7	8	6	13	8	13
		下垂体腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	13	13	14	14	21	21	18	18	19
	下垂体	下垂体腺腫(B)	6	7	6	7	5	11	18	14	9	13
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	38	40	35	47	48	37	39	38	49
	下垂体	下垂体腺腫(B)	11	18	16	14	12	20	24	27	17	26
		下垂体腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

- : 対象臓器なし (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍腫瘍発生の差は2×K分割法により比較した。

以上のように本慢性毒性試験では、80 ppm以上の投与群で各種コリンエステラーゼ活性の低下がみられ、300 ppm雌投与群では軽度の貧血と投与初期の体重増加率の上昇を認めた。また、本実験において催腫瘍性は認められなかった。

申請者注 :

本試験では、毒性変化として300 ppmの投与量で脳および赤血球コリンエステラーゼにおける活性値の20%以上の低下、軽度の貧血および投与初期の体重増加率の上昇がみられたことから、無毒性量は雌雄とも80 ppm(雄:3.0 mg/kg/日、雌:3.8 mg/kg/日)と判断される。

表1. [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300	
52週	臓器	所見\検査動物数	9	-	-	10	10	10	-	-	10	10	
	肝臓	肝細胞空胞化	2	-	-	4	5	1	-	-	2	3	
		炎症性細胞浸潤	1	-	-	3	4	1	-	-	3	2	
		類洞構造拡張	0	-	-	1	0	0	-	-	1	0	
		胆管明瞭	1	-	-	0	3	2	-	-	2	1	
		胆管過形成	0	-	-	0	1	0	-	-	0	0	
		脂肪	3	-	-	5	7	4	-	-	2	5	
		グリコーゲン分布減少	0	-	-	3	4	0	-	-	0	4	
	腎臓	好塩基性尿細管	1	-	-	-	1	0	-	-	-	0	
		炎症性細胞浸潤	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0	
		異栄養性鉍質沈着	0	-	-	-	1	1	-	-	-	1	
		進行性糸球体腎症	4	-	-	-	4	5	-	-	-	4	
	肺	リンパ球増生	4	-	-	-	3	2	-	-	-	1	
		大食細胞集簇体	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1	
	心臓	慢性炎症	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0	
		線維形成	0	-	-	-	2	0	-	-	-	0	
	脾臓	赤脾髄内色素含有大食細胞	0	-	-	-	0	2	-	-	-	0	
精巣	片側性精子形成欠如	0	-	-	-	1	-	-	-	-	-		
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	1	-	-	-	0		
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	26	21	23	17	16	21	20	20	
	肺	慢性呼吸器疾患	2	4	8	3	6	4	3	8	4	4	
		心臓	心筋炎	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0
			心筋変性/線維形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	血栓形成		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	肝臓	肝細胞空胞化/肥大	4	11	12	7	9	11	10	14	12	15	
		細胞浸潤	10	9	2	3	4	1	1	4	2	6	
		壊死	2	3	2	2	3	1	0	2	2	0	
		うっ血/類洞構造拡張	3	3	5	3	1	0	0	1	2	0	
		骨髓外造血	0	3	1	0	0	1	0	2	0	0	
		毛細血管拡張領域	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
		線維形成/石灰沈着	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
		線維形成	0	0	0	0	0	3	0	1	0	2	
		過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			

-: 対象臓器なし

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
			投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	26	21	23	17	16	21	20	20
	肝臓	胆管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		胆管過形成/増生	3	0	2	0	2	3	0	0	1	2
	腎臓	進行性糸球体腎症	9	13	14	9	12	2	3	8	5	7
		線維形成/糸球体硬化	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		水腎症/嚢胞	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
		腎盂炎/膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿管石灰沈着	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		脾臓	萎縮/線維性梗塞	0	1	0	0	2	0	0	0	0
	萎縮		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	細胞浸潤		1	3	1	3	3	1	4	1	1	6
	うっ血/出血		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	過形成		7	2	2	6	9	6	4	6	6	5
	骨髓外造血		1	6	2	4	0	7	4	9	6	4
	甲状腺	鰓後体遺残	1	2	2	4	2	1	0	2	2	2
		萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		過形成	0	2	2	3	0	1	1	1	1	1
		濾胞拡張/細胞肥大	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0
		甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	うっ血/出血	5	4	0	3	0	7	2	8	9	12
		細胞空胞化/変性	12	9	8	10	13	14	11	11	13	18
		骨髓外造血	0	2	0	0	0	2	0	2	0	2
		細胞浸潤	2	0	0	0	0	2	0	0	1	2
		過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	うっ血/出血	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		細胞浸潤	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		壊死/嚢胞/細胞空胞化	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0
		壊死/嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
		過形成	0	1	0	1	1	2	1	1	2	2
	精巣	萎縮	2	5	5	1	3	-	-	-	-	-
		精細管空胞化	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		石灰沈着	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		精子瘤性肉芽腫	0	1	0	0	2	-	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞, 膿瘍	-	-	-	-	-	0	4	2	2	5
		線維形成	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		過形成	-	-	-	-	-	2	2	0	2	0

-: 対象臓器なし

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	-	-	-	16	10	-	-	-	25
	肺	慢性呼吸器疾患	9	-	-	-	16	9	-	-	-	21
	心臓	心筋炎	9	-	-	-	10	3	-	-	-	14
		心筋変性/線維形成	0	-	-	-	4	0	-	-	-	0
		細胞浸潤	1	-	-	-	0	4	-	-	-	3
	肝臓	肝細胞空胞化/肥大	6	-	-	-	11	6	-	-	-	24
		細胞浸潤	2	-	-	-	1	1	-	-	-	4
		壊死	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
		うっ血/類洞構造拡張	1	-	-	-	5	0	-	-	-	0
		線維形成/石灰沈着	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		胆管過形成/増生	1	-	-	-	2	3	-	-	-	0
		脂肪 <sup>a)</sup>	6	-	-	-	3	18	-	-	-	20
		グリコーゲン分布減少	1	-	-	-	5	3	-	-	-	19
		腎臓	進行性糸球体腎症	10	-	-	-	16	9	-	-	-
	腎盂炎/膿瘍		0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	尿細管石灰沈着		0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
	細胞浸潤		0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	上皮過形成		0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	脾臓	萎縮/線維性梗塞	2	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		うっ血/出血	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
		過形成	2	-	-	-	0	3	-	-	-	0
		骨髓外造血	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	甲状腺	嚢後体遺残	2	-	-	-	1	2	-	-	-	2
		過形成	0	-	-	-	1	0	-	-	-	1
		濾胞拡張/細胞肥大	0	-	-	-	1	0	-	-	-	1
	副腎	うっ血/出血	1	-	-	-	0	2	-	-	-	1
		細胞空胞化/変性	6	-	-	-	8	9	-	-	-	21
		骨髓外造血	0	-	-	-	0	1	-	-	-	1
		細胞浸潤	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
		過形成	1	-	-	-	2	0	-	-	-	0
		線維形成	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	下垂体	うっ血/出血	1	-	-	-	1	0	-	-	-	0
		過形成	1	-	-	-	2	1	-	-	-	1
精巣	萎縮	3	-	-	-	2	-	-	-	-	-	

-: 対象臓器なし

a): 本項目の0 ppm群のみ雄は15匹、雌は28匹検査

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	-	10	-	-	-	25
	卵巣	嚢胞, 膿瘍	-	-	-	-	-	3	-	-	-	5
		過形成	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
全動物	臓器	所見\検査動物数	42	25	26	21	49	37	16	21	20	55
	肺	慢性呼吸器疾患	11	4	8	3	22	13	3	8	4	25
		リンパ球増生	4	0	0	0	3	2	0	0	0	1
		大食細胞集簇体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	心筋炎	11	1	1	1	10	3	0	1	1	14
		心筋変性/線維形成	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
		線維形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		血栓形成	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	4	0	0	0	3
		慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	25	26	31	49	37	16	21	30	55
	肝臓	肝細胞空胞化	2	0	0	4	5	1	0	0	2	3
		肝細胞空胞化/肥大	10	11	12	7	20	17	10	14	12	39
		細胞浸潤	12	9	2	3	5	2	1	4	2	10
		炎症性細胞浸潤	1	0	0	3	4	1	0	0	3	2
		壊死	2	3	2	2	3	1	0	2	2	1
		うっ血/類洞構造拡張	4	3	5	3	6	0	0	1	2	0
		類洞構造拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		骨髄外造血	0	3	1	0	0	1	0	2	0	0
		毛細血管拡張領域	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維形成	0	0	0	0	0	3	0	1	0	2
		線維形成/石灰沈着	5	1	2	0	0	0	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		胆管明瞭	1	0	0	0	3	2	0	0	2	1
		胆管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		胆管過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆管過形成/増生	4	0	2	0	4	6	0	0	1	2	
	脂肪 <sup>b)</sup>	9	-	-	5	14	22	-	-	2	25	
グリコーゲン分布減少	1	-	-	3	9	3	-	-	0	23		

-: 対象臓器なし

b): 本項目のみ0 ppm 群の雄は24匹、雌は38匹、80 ppm 群の雌雄は10匹、300 ppm 群の雄は16匹、雌は25匹検査

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
全動物	臓器	所見\検査動物数	42	25	26	21	49	37	16	21	20	55
	腎臓	進行性糸球体腎症	23	13	14	9	32	16	3	8	5	33
		線維形成/糸球体硬化	3	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		水腎症/嚢胞	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
		腎盂炎/膿瘍	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		異栄養性鉍質沈着	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
		尿細管石灰沈着	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
		好塩基性尿細管	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
		上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		萎縮/線維性梗塞	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		細胞浸潤	1	3	1	3	3	1	4	1	1	6
		うっ血/出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	9	2	2	6	9	9	4	6	6	5
		骨髓外造血	2	6	2	4	0	7	4	9	6	4
		赤脾髄内色素含有大食細胞	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		中状腺	總後体遺残	3	2	2	4	3	3	0	2	2
	中状腺	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		過形成	0	2	2	3	1	1	1	1	1	2
		濾胞拡張/細胞肥大	0	0	1	1	1	2	0	0	0	1
		甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		副腎	うっ血/出血	6	4	0	3	0	9	2	8	9
	副腎	細胞空胞化/変性	18	9	8	10	21	23	11	11	13	39
		骨髓外造血	0	2	0	0	0	3	0	2	0	3
		細胞浸潤	2	0	0	0	1	2	0	0	1	2
		線維形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	2	0	1	0	2	0	0	0	0	0
		下垂体	うっ血/出血	2	0	1	0	1	0	0	0	0
	細胞浸潤		2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	壊死/嚢胞/細胞空胞化		1	1	2	0	1	0	0	0	0	0
	壊死/嚢胞		0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	過形成		1	1	0	1	3	3	1	1	2	3

-: 対象臓器なし

腫瘍発生の差は2×K分割法により比較した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
全動物	臓器	所見\検査動物数	42	25	26	31	49	37	16	21	30	55
	精巣	萎縮	5	5	5	1	5	-	-	-	-	-
		精細管空胞化	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		石灰沈着	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		精子密性肉芽腫	0	1	0	0	2	-	-	-	-	-
		片側性精子形成欠如	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		嚢胞, 膿瘍	-	-	-	-	-	3	4	2	2	10
		線維形成	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		過形成	-	-	-	-	-	3	2	0	2	1

-: 対象臓器なし

腫瘍発生の差は2×K分割法により比較した。

表2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
52週	臓器	所見\検査動物数	9	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	下垂体	腺腫(B)	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	27	21	23	17	16	21	20	20
	リンパ系	リンパ肉腫(M)	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0
		骨髄性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		胸腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		縦隔脂肪肉腫(M)	1 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	悪性肝細胞腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	線維肉腫(M)	0	1 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	消化管	胃 扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0
		血管外皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	小管腺腫(B)	-	-	-	-	-	2	0	3	2	1
		顆粒細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		顆粒細胞腫瘍(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1 <sup>c)</sup>
	子宮/頸部/膣	線維肉腫(M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	内分泌腺	下垂体腺腫(B)	5	11	10	7	7	8	6	13	8	13
		下垂体腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		副腎腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		副腎褐色細胞腫(B)	4	2	1	0	3	0	0	2	0	1
		膵臓島細胞腺腫(B)	1	1	3	0	1	0	0	0	0	0
		上皮小体腺腫(B)	2	0	0	0	3	0	0	0	0	0
		甲状腺腺腫(B)	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0
		甲状腺腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>d)</sup>	0
	腹腔	線維肉腫(M)	1	1 <sup>e)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮下	線維腫(B)	3	1	3	2	1	1	2	1	2	5	
	脂肪腫(B)	0	2	1	1	1	0	0	0	1	1	
	線維肉腫(M)	2	2 <sup>f)</sup>	1	2	1 <sup>g)</sup>	1	0	2	1 <sup>g)</sup>	3	

-: 対象臓器なし

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

腫瘍発生の差は2×K分割法により比較した。

a): 腫瘍は胸腔内及び腹腔内に存在

b): 腎腫瘍は肺への転移を伴い、副腎に浸潤

c): 膵臓及び脾臓に転移

d): リンパ節に転移

e): 腫瘍は精巣に付着

f): 筋肉に浸潤

g): 肺及び肝臓に転移

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
死亡・ 切迫殺	臓器	所見\検査動物数	23	25	27	21	23	17	16	21	20	20
	皮下	未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性神経鞘腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	5	1	1	3	2
		乳腺線維腺腫(B)	0	0	1	0	1	11	9	12	13	7
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	1 <sup>h)</sup>	0	1 <sup>h)</sup>	0	0	0	1
		乳腺癌(M)	0	1 <sup>h)</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳腺線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	線維腫(B)	1	5	2	0	1	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
		扁平細胞乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0
		基底細胞癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平細胞癌(M)	1	1 <sup>i)</sup>	1	0	1	0	0	0	0	0
	最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	13	13	14	14	21	21	18	18
リンパ系		リンパ肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓		肝細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
消化管		胃 扁平細胞乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣		小管腺腫(B)	-	-	-	-	-	3	2	5	3	5
		顆粒細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
子宮/頸部/膣		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
内分泌腺		下垂体腺腫(B)	6	7	6	7	5	11	18	14	9	13
		副腎腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	2	2	1	0
		副腎褐色細胞腫(B)	2	1	5	4	2	0	0	0	0	0
		膵臓島細胞腺腫(B)	3	2	3	1	1	0	0	1	1	2
		膵臓腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		膵臓島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1 <sup>j)</sup>	0	0	0
		上皮小体腺腫(B)	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2
		甲状腺腺腫(B)	1	1	1	0	2	1	4	0	2	3
皮下	線維腫(B)	1	0	2	0	1	0	2	1	1	0	
	脂肪腫(B)	1	4	2	2	1	0	1	0	1	0	
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	

-: 対象臓器なし (B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

腫瘍発生の差は2×K分割法により比較した。

h): 間質への浸潤を伴った乳腺腫瘍

i) 局所的な浸潤と肺への転移を伴う

j): 肝臓へ転移

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	13	13	13	14	14	21	21	18	18	19
	皮下	乳腺線維腺腫(B)	1	0	0	1	0	17	17	14	13	15
		乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	3	2	0	3
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1 <sup>b)</sup>
		乳腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳腺線維腫(B)	0	0	0	0	0	3	0	1	1	0
	皮膚	線維腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平細胞乳頭腫(B)	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
基底細胞癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	38	40	35	47	48	37	39	38	49
	リンパ細網系	リンパ肉腫(M)	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0
		細網細胞肉腫(M)	0	1	0	0	1	1	0	0	2	0
		骨髄性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胸腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		縦隔脂肪肉腫(M)	1 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性肝細胞腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	線維肉腫(M)	0	1 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	消化管	胃 扁平細胞乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	2	0	1
		血管外皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	小管腺腫(B)	-	-	-	-	-	5	2	8	5	6
		顆粒細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
		顆粒細胞腫瘍(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1 <sup>c)</sup>
	子宮/頸部/膈	線維肉腫(M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2
	内分泌腺	下垂体腺腫(B)	11	18	16	14	12	20	24	27	17	26
		下垂体腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		副腎腺腫(B)	1	1	0	0	0	1	2	2	2	0
		副腎褐色細胞腫(B)	6	3	6	4	5	0	0	2	0	1
膵臓島細胞腺腫(B)		4	3	6	1	2	0	0	1	1	2	
膵臓腺房細胞腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

∴ 対象臓器なし (B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

腫瘍発生のはばは2×K分割法により比較した。

a): 腫瘍は胸腔内及び腹腔内に存在

b): 腎腫瘍は肺への転移を伴い、副腎に浸潤

c): 膵臓及び脾臓に転移

h): 間質への浸潤を伴った乳腺腫瘍

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	5	20	80	300	0	5	20	80	300	
全動物	臓器	所見\検査動物数	45	38	40	35	47	48	37	39	38	49	
	内分泌腺	膵臓島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1 <sup>j)</sup>	0	0	0	
		上皮小体腺腫(B)	2	0	0	0	5	1	0	0	0	2	
		甲状腺腺腫(B)	1	1	2	1	3	2	5	0	3	3	
		甲状腺腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>d)</sup>	0	
	腹腔	線維肉腫(M)	1	1 <sup>e)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脳	神経膠細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	皮下	線維腫(B)	4	1	5	2	2	1	4	2	3	5	
		脂肪腫(B)	1	6	3	3	2	0	1	0	2	1	
		線維肉腫(M)	2	2 <sup>d)</sup>	1	3	1 <sup>f)</sup>	2	0	2	1 <sup>g)</sup>	5	
		未分化肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		リンパ管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		良性神経鞘腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		乳腺腺腫(B)	0	0	0	0	0	7	4	3	3	5	
		乳腺線維腺腫(B)	1	0	1	1	1	28	26	26	26	22	
		乳腺腺癌(M)	0	0	0	1 <sup>h)</sup>	0	1 <sup>h)</sup>	2	0	0	2 <sup>h)</sup>	
		乳腺癌(M)	0	1 <sup>h)</sup>	0	0	0	0	0	1	1	0	
		乳腺線維腫(B)	0	0	0	0	0	3	0	1	1	1	
	皮膚	線維腫(B)	2	5	2	0	2	0	0	0	0	0	
		皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		角化棘細胞腫(B)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
		扁平細胞乳頭腫(B)	1	2	0	2	1	1	0	1	1	0	
		基底細胞癌(M)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平細胞癌(M)	1	1 <sup>i)</sup>	1	0	1	0	0	0	0	0	
	合計	検査動物数		45	38	40	35	47	48	37	39	38	49
		腫瘍数	良性	36	41	41	31	36	71	69	76	66	77
			悪性	9	10	3	5	3	8	3	4	6	11
腫瘍総数		45	51	44	36	39	79	72	80	72	88		
担腫瘍動物数		良性	23	24	27	22	20	35	34	37	30	35	
		悪性	8	8	3	5	3	6	3	4	6	10	
担腫瘍動物数		27	28	29	23	22	37	34	38	33	37		

-: 対象臓器なし (B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

腫瘍発生の差は2×K分割法により比較した。

d): リンパ節に転移

f): 筋肉に浸潤

h): 間質への浸潤を伴った乳腺腫瘍

j): 肝臓へ転移

e): 腫瘍は精巣に付着

g): 肺及び肝臓に転移

i): 局所的な浸潤と肺への転移を伴う

(3) プタミホス原体のラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料9-3)

試験機関：名古屋市立大学医学部

住友化学工業株式会社農業事業部

報告書作成年：1977年

検体の純度： %

供試動物：Wistar系ラット、1群雌雄各50匹、開始時5週齢

投与期間：108週(25ヵ月)(1974年5月28日～1976年6月22日)。

投与方法：コーンオイルに溶解した検体を0、400、800および1600 ppm濃度で飼料に混入し、108週間摂食させた。なお、飼料中のコーンオイル濃度は2%とし、0 ppm群にも同濃度のコーンオイルを混入した。検体を混入した飼料は週1回の頻度で調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；投与期間中、一般状態および生死を毎日観察した。

全投与期間を通じて検体投与による異常所見や死亡率の増加は認められなかった。

試験終了時の死亡率(%)を下表に示す。

性別 \ 投与量	0 ppm	400 ppm	800 ppm	1600 ppm
雄	44	42	38	44
雌	48	38	46	54

体重変化；投与期間中、4週間に1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。

体重および体重増加量ともに検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

摂餌量；投与期間中、4週間に1回の頻度で全生存動物を対象として摂餌量を測定した。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

飲水量；投与期間中、4週間に1回の頻度で全生存動物を対象として飲水量を測定した。  
 検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

性別 \ 投与量	400 ppm	800 ppm	1600 ppm
雄	18.3	35.7	74.4
雌	21.0	42.0	89.0

血液学的検査；投与期間終了時に腹大動脈より採血し、全生存動物について以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球数、ヘマトクリット値、比重、沈降速度、白血球分類

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

項目 \ 投与量 \ 性別	400 ppm		800 ppm		1600 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ヘモグロビン濃度				↓94		↓88
沈降速度						↑329
赤血球数				↓93		↓90
好酸球					↓51	
血小板数			↓83	↓87	↓87	

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
 表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

800 および 1,600 ppm 群雌でわずかにヘモグロビン濃度、赤血球数の減少が、また 1,600 ppm 群雌で赤血球沈降速度の増大が認められた以外は、ブタミホス投与によると思われる影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時に、全生存動物について以下の項目を測定した。

ナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白、アルブミン、グルコース、尿酸、尿素窒素、ビリルビン、コレステロール、ALP、GPT、GOT、LAP につき検査した。

また、各群雌雄各約 10 匹について脳、血漿および血球コリンエステラーゼを測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

	投与量		400 ppm		800 ppm		1600 ppm	
	性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
カリウム					↓95		↓94	
総蛋白				↑106		↑107		
グルコース					↑111			↓82
尿酸				↑119				↑109
尿素窒素			↓94				↑112	
コレステロール			↓83		↓80	↓88		
ALP			↓85					
GOT			↓87		↓81			
GPT			↓85					

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

#### コリンエステラーゼ活性

	投与量		400 ppm		800 ppm		1600 ppm	
	性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血 漿				↓35		↓30	↓64	↓23
血 球			↓44	↓71	↓42	↓42	↓28	↓63
脳			↓43	↓39	↓40	↓29	↓25	↓22

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)  
表中の数値は対照群 (100) に対する変動率 (%) を示す。

コリンエステラーゼ活性値を除いては、ブタミホスの影響を受けていると考えられる変化はなかった。コリンエステラーゼ活性は、雄の 800 ppm 以下の濃度群の血漿コリンエステラーゼ活性を除いてすべて有意に抑制されていた。

#### 申請者注:

コリンエステラーゼ活性の低下について、FAO/WHO<sup>1)</sup> の基準では脳および赤血球における 20% 以上の活性の低下のみを毒性学的に意義のある変化と判断している。したがって、本試験で認められた血漿中における活性の低下はいずれも毒性学的意義はないものと判断される。

- 1) Pesticide residues. Guideline for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues, Geneva, December 2000



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

尿検査：投与開始3、6、12、18および24ヵ月に各群雌雄各12匹につき以下の項目を測定した。

尿量、pH、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血  
 検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

臓器重量：投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巢、下垂体、甲状腺、副腎

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表にまとめた。

		投与量		800 ppm		1,600 ppm	
		性別		雄	雌	雄	雌
体 重			↑106		↑114		
脳	絶 対						↑104
	相 対			↑115	↓86	↑113	
肺	絶 対		↑230		↑135		↑164
	相 対		↑256				↑198
心 臓	絶 対					↓90	
	相 対	↓97			↓91	↓94	↑169
肝 臓	絶 対	↓94		↓88		↓92	
	相 対	↓96		↓94	↓91	↓96	
腎 臓	絶 対		↑112	↓93	↑109	↓90	
	相 対				↓93	↓94	
精 巣 卵 巢	絶 対				↓79		
	相 対			↑108	↓69	↑109	↓84
下 垂 体	絶 対		↑142		↑137		
	相 対		↑143	↑112	↑121		↑130
甲 状 腺	絶 対						
	相 対	↑106	↓88		↓86		
副 腎	絶 対			↓87		↓88	
	相 対	↓91		↓93			

有意差検定は Student の t 検定を用いて行った。(↑ ↓; P < 0.05, ↑ ↓; P < 0.01)

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

各群の雌の肺重量が高値を示したが用量依存性も無く、病理組織学的所見においても対照群と質的な差を認めないので、検体投与によるものとは考えられなかった。

その他にも絶対重量および相対重量で有意な変動を認めるものもあるが、いずれも軽度であり且つ、上記と同様の理由により、検体投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象に肉眼的観察を実施した。

主要な臓器に観察された変化を表1に示す。

肺の炎症像、脳下垂体における出血などが散見されたが用量依存性はなく、検体投与によるものではないと判断された。

病理組織学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脳、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺、副腎、眼球、脊髄、坐骨神経、気管、骨髄、腸間膜リンパ節、食道、胃、小腸、大腸、唾液腺、乳腺、皮膚、膝、膀胱、前立腺、子宮

[非腫瘍性病変]

主要な臓器・組織に観察された変化を表2に示す。

観察された変化は、すべて老齢化ならびに非特異的炎症反応によるものと考えられ、検体投与によると思われる所見はなかった。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を下表に示す。

腫瘍が散発的に認められたが、いずれも特発性のものと考えられ、検体投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

器官・組織 組織学的診断	性別 投与量	雄				雌			
		0	400	800	1600	0	400	800	1600
肝臓									
血管腫		0	0	0	0	1	0	0	0
子宮									
腺癌*						1	0	0	0
乳腺									
腺腫		0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体									
腺腫		0	0	0	2	0	2	0	0
甲状腺									
腺腫		0	0	1	1	1	0	0	0
膀胱									
乳頭腫		0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘍数	良性	0	0	2	2	2	3	0	1
	悪性	0	0	0	0	1	0	0	0
腫瘍総数		0	0	2	2	3	3	0	1
腫瘍動物数		0	0	2	2	3	3	0	1
検査動物数		28	29	31	28	26	31	26	22

\*：悪性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

これらの結果から本検体はコリンエステラーゼ活性を阻害することを除き、特記すべき障害を与えず、催腫瘍性もないと判断された。

---

申請者注：

本試験では、毒性変化として 400 ppm 以上の投与量で脳および赤血球コリンエステラーゼ活性値における 20%以上の低下がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄：18.3 mg/kg/日、雌：21.0 mg/kg/日) を下回るもの判断される。

なお、本剤のラット慢性毒性および発癌性試験における無毒性量は、本試験とは別に実施された試験 (資料 9-2) において、雌雄とも 80 ppm (雄：3.0 mg/kg/日、雌：3.8 mg/kg/日) であることが確認されている。

表1 [肉眼的病理学検査]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	400	800	1600	0	400	800	1600
切死 迫亡 殺	臓器	所見\検査動物数	22	21	19	22	24	19	23	27
	肺	膿瘍	12	6	7	9	8	4	3	3
		充血	0	0	0	0	1	0	0	1
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	28	29	31	28	26	31	27	23
	肺	膿瘍	0	0	0	1	0	6	1	1
		充血	5	1	2	1	0	2	2	5
	下垂体	血腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		血塊	0	0	0	0	0	2	0	0
	甲状腺	血点	0	0	1	0	0	0	0	0
		白点	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	褪色	1	0	0	0	0	2	0	3
全 動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺	膿瘍	12	6	7	10	8	10	4	4
		充血	5	1	2	1	1	2	2	6
	下垂体	血腫	0	0	0	1	0	0	0	0
		血塊	0	0	0	0	0	2	0	0
	甲状腺	血点	0	0	1	0	0	0	0	0
		白点	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	褪色	1	0	0	0	0	2	0	3

表 2 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	400	800	1600	0	400	800	1600
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	27	29	31	28	25	31	25	22
	肺	肺炎	5	1	2	1	1	5	2	6
		膿腫	0	0	0	1	0	6	1	1
	臓器	所見\検査動物数	28	29	31	28	24	30	25	22
	脾臓	うっ血	0	0	0	0	0	3	0	1
	臓器	所見\検査動物数	28	28	29	28	21	25	24	21
	膵臓	膵管上皮の増生	0	1	1	0	1	1	0	1
	臓器	所見\検査動物数	28	28	31	28	23	31	26	22
	肝臓	肝実質細胞の萎縮	1	1	0	0	0	0	0	0
		胆管の増生	0	0	1	0	0	0	4	0
		脂肪変性	0	0	0	1	0	3	0	3
		肉芽腫	0	0	0	0	0	0	2	0
	臓器	所見\検査動物数	28	29	31	28	25	30	25	22
	腎臓	腎盂腎炎	4	1	13	1	4	9	2	6
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	-	23	23	24	22
	子宮	細胞浸潤	-	-	-	-	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	28	29	29	28	25	31	25	22
	甲状腺	濾胞萎縮	1	12	0	0	0	2	0	2
	臓器	所見\検査動物数	28	28	31	28	26	31	25	22
	副腎	うっ血	0	0	0	0	2	7	3	5

-: 対象臓器なし

(4) ブタミホス原体のマウスにおける発癌性試験

(資料9-4)

試験機関：Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年：1975年

検体の純度： %

供試動物：CFLP系マウス，1群雌雄各52匹，開始時5週齢。

投与期間：80週（1973年4月～1974年10月）。

投与方法：検体を0，150，600および2400 ppmの濃度で含有した飼料を80週間摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回の頻度で調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般症状および死亡率；投与期間中，一般症状をよび生死を観察した。

全期間を通じて検体投与に伴う異常所見や死亡率の増加は認められなかった。

試験終了時の死亡率（%）を下表に示す。

性別 \ 投与量	0 ppm	150 ppm	600 ppm	2400 ppm
雄	34.6	32.7	40.4	42.3
雌	44.2	44.2	40.4	36.5

体重変化；投与開始時，投与開始から2ヵ月間は週1回，その後は隔週で全生存動物の体重を測定した。

2400 ppm群の雌雄で最初の1週に体重増加抑制がみられ，雄の2400 ppm群ではこの傾向は投与14週目まで続いたが，その後の発育は対照群と同程度であった。その他の投与群では体重増加率に著しい差は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；投与期間を通じてケージ毎に週1回摂餌量を測定した。また，投与26週まで食餌効率を算出した。

摂餌量では，検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。食餌効率は2400 ppm群の雄で全体的に低下しており，雌でも投与1週に低下を認めた。

申請者注：

2400 ppm群の雌で認められた体重増加抑制および食餌効率の低下については，いずれも投与1週のみの変化であり，以降，投与期間終了まで異常はなかったことから，毒性的意義はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

飲水量；0および2400 ppm群の全例について、投与6, 12および25週に7日間の摂水量を測定した。  
 検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の検体摂取量 (mg/kg/口) は以下の通りであった。

性別	投与量	150 ppm	600 ppm	2400 ppm
	雄		13	53
雌		15	60	274

肉眼的病理検査；途中死亡動物および投与期間終了時に全生存動物を対象に剖検を実施した。  
 肝臓に観察された被膜下の塊状病巣あるいは小結節の発現頻度を下表に示す。

最終屠殺例において、600 ppmおよび2400 ppm群雌に被膜下肝臓塊状病巣の発生が対照に比し多くみられたが、死亡・切迫屠殺動物を含めた全動物では差は認められなかった。本変化については、病理組織学的検査においてその多くが非腫瘍性のものと判明したことから、検体投与との関連はないものと考えられた。

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	14	17	17	22	21	19	17	14
	肝臓	被膜下塊状病巣/小結節	1	1	2	3	3	1	0	0
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	34	35	31	30	29	28	31	32
	肝臓	被膜下塊状病巣/小結節	11	17	12	10	4	4	8	8
全動物	臓器	所見\検査動物数	48	52	48	52	50	47	48	46
	肝臓	被膜下塊状病巣/小結節	12	18	14	13	7	5	8	8

病理組織学的検査；途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として、下記の臓器・組織について病理標本作製し、鏡検を実施した。また、死亡・切迫屠殺動物の肉眼的異常を有する臓器・組織については同様な検査を実施した。

副腎、甲状腺、卵巣、肝、脾、リンパ節、下垂体、肉眼的に腫瘍を疑わせる病巣、血液塗抹標本、骨髓塗抹標本

[非腫瘍性病変]

主要な臓器・組織に観察された変化を表Iに示す。

検索した器官・組織において非腫瘍性的変化が散見されたが、いずれも加齢、または自然発生的な変化であり、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

[腫瘍性病変]

検索した臓器・組織に観察された全ての腫瘍性病変を表2に示す。

検索した器官・組織に腫瘍が散発的に認められたが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

これらの結果からブタミホス投与によりマウスにおいて催腫瘍性は認められないと判断された。

---

申請者注：

本試験では、毒性変化として2400 ppm 群の雄で体重増加抑制および食事効率の低下のみが認められた。したがって、無毒性量は雄 600 ppm (53 mg/kg/日)、雌 2400 ppm (274 mg/kg/日) と判断される。



表1. [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	13	16	19	21	21	19	16	13
	肺	リンパ球増生/集簇体	0	2	5	2	2	1	1	1
		間質性肺炎	0	1	1	0	1	0	0	1
		気管支肺炎	1	0	0	2	2	0	0	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	1	0
		気管支拡張膿瘍	0	1	2	2	1	0	1	0
		慢性気管支炎	1	1	0	0	0	0	1	0
		胸膜癒着	0	1	0	1	0	0	1	0
		大食細胞集簇	0	2	2	2	1	2	1	2
		肺気腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞空胞化/拡張	4	8	6	3	6	7	10	1
		混合炎症性細胞浸潤	3	6	5	6	4	7	5	7
		結節性過形成	0	0	0	2	0	2	0	0
		類洞拡張	0	2	0	0	0	0	1	1
		壊死/変性	0	2	3	2	1	1	2	5
		出血	0	2	0	0	0	0	0	2
		骨髓外造血	0	0	1	0	1	0	0	0
	腎臓	糸球体腎炎/間質性腎炎	1	1	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状	1	0	0	0	0	0	0	0
		混合炎症性細胞浸潤巣	0	0	0	0	1	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	精細管萎縮	0	1	0	0	-	-	-	-
		肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣	膿瘍	-	-	-	-	1	0	0	0
		骨髓外造血	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	2	1	0	2
		萎縮	-	-	-	-	0	1	0	0
		混合炎症性細胞浸潤巣	-	-	-	-	0	1	0	0
		出血	-	-	-	-	0	0	0	2
	副腎	大食細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	0	0	0	2	0
		皮質細胞空胞化/拡張	0	0	1	0	0	0	0	1
		骨髓外造血巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	骨髓外造血	1	4	3	1	2	1	2	1
		硝子質化	0	2	1	0	0	0	0	0
		リンパ過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイド症	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0

-: 対象臓器なし

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	34	35	31	30	29	29	31	32
	肺	リンパ球増生/集簇体	4	5	3	1	1	2	2	3
		間質性肺炎	0	0	2	0	1	0	0	0
		気管支肺炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		拡張不全	0	1	0	0	0	0	0	0
		コレステロール裂	0	0	0	0	0	2	0	0
		気管支拡張膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸膜癒着	0	0	2	0	0	0	0	0
		大食細胞集簇	3	5	7	4	2	3	4	4
	肝臓	肝細胞空胞化/拡張	18	18	7	8	10	14	12	8
		混合炎症性細胞浸潤	16	13	5	4	2	8	6	5
		結節性過形成	7	2	4	2	0	2	1	4
		嚢胞	2	0	0	0	0	0	0	0
		壊死/変性	3	3	1	0	1	1	2	0
		出血	1	2	1	0	1	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	糸球体腎炎/間質性腎炎	0	3	0	0	0	0	0	0
		混合炎症性細胞浸潤巣	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	精細管萎縮	1	2	1	0	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	7	6	4	5
		出血	-	-	-	-	0	1	0	1
	副腎	皮質細胞空胞化/拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	骨髓外造血	0	0	2	0	0	2	1	1
		リンパ過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		大食細胞集簇	0	1	0	0	0	0	0	0
	全動物	臓器	所見\検査動物数	47	51	50	51	50	48	47
肺		リンパ球増生/集簇体	4	7	8	3	3	3	3	4
		間質性肺炎	0	1	3	0	2	0	0	1
		気管支肺炎	1	1	0	2	2	0	0	0
		拡張不全	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	0	0	1	0	0	1	0
		コレステロール裂	0	0	0	0	0	2	0	0
		気管支拡張膿瘍	0	2	2	2	1	0	1	0
		慢性気管支炎	1	1	0	0	0	0	1	0
		胸膜癒着	0	1	2	1	0	0	1	0
		大食細胞集簇	3	7	9	6	3	5	5	6
		肺気腫	0	1	0	0	0	0	0	0

-: 対象臓器なし

表1. [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
全動物	臓器	所見\検査動物数	47	51	50	51	50	48	47	45
	肝臓	肝細胞空胞化/拡張	22	26	13	11	16	21	22	9
		混合炎症性細胞浸潤	19	19	10	10	6	15	11	12
		結節性過形成	7	2	4	4	0	4	1	4
		嚢胞	2	0	0	0	0	0	0	0
		類洞拡張	0	2	0	0	0	0	1	1
		壊死/変性	3	5	4	2	2	2	4	5
		出血	1	4	1	0	1	0	0	2
		骨髓外造血	0	0	1	0	1	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	糸球体腎炎/間質性腎炎	1	4	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状	1	0	0	0	0	0	0	0
		混合炎症性細胞浸潤巣	0	0	0	0	1	0	1	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	精細管萎縮	1	3	1	0	-	-	-	-
		肉芽腫	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣	膿瘍	-	-	-	-	1	0	0	0
		骨髓外造血	-	-	-	-	1	0	0	0
		嚢胞	-	-	-	-	9	7	4	7
		萎縮	-	-	-	-	0	1	0	0
		混合炎症性細胞浸潤巣	-	-	-	-	0	1	0	0
		出血	-	-	-	-	0	1	0	3
	副腎	大食細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
		出血	0	0	1	0	0	0	2	0
		皮質細胞空胞化/拡張	0	0	1	1	0	0	0	1
		骨髓外造血巣	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	骨髓外造血	1	4	5	1	2	3	3	2
		硝子質化	0	2	1	0	0	0	0	0
		リンパ過形成	1	0	0	1	0	0	0	0
		細網細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
		大食細胞集簇	0	1	0	0	0	0	0	0
		壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
		アミロイド症	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	心筋炎	0	0	0	0	0	1	0	0

-: 対象臓器なし

表2. [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	13	16	19	21	21	19	16	13
	リンパ細網系	リンパ肉腫(M)	0	1	3	1	4	3	1	2
		細網細胞肉腫(M)	0	0	1	0	1	2	0	0
		骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		胸腺血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	2	1
	肝臓	肝細胞腫瘍(B)	1	0	3	2	1	3	0	0
		遠隔転移性肝細胞腫瘍(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	腫瘍(B)	5	2	6	2	6	1	3	4
	腎臓	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		黄体腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	膣	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
	内分泌腺	下垂体腺腫(B)	0	0	0	0	2	2	1	0
		甲状腺濾胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	線維肉腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	0
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	耳	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー氏腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
その他	造血系腫瘍(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	34	35	31	30	29	29	31	32
	リンパ細網系	リンパ肉腫(M)	4	5	1	7	2	4	6	8
		リンパ節血管腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		脾臓血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	2	0	1	0	0	0	0	1
		胸腺血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	肝細胞腫瘍(B)	5	6	8	5	4	3	8	6
		遠隔転移性肝細胞腫瘍(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	腫瘍(B)	10	15	12	9	9	9	7	13
	精巣	間質細胞腺腫(B)	0	3	0	0	-	-	-	-
		精上皮腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	精囊	乳頭状腺腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
平滑筋肉腫(M)		-	-	-	-	0	0	1	0	

-: 対象臓器なし (B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

腫瘍発生率の比較は2×2の分割表を用い直接確率(片側)を求めることにより行った。

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	34	35	31	30	29	29	31	32
	内分泌腺	下垂体腺腫(B)	1	0	0	0	2	5	2	1
		甲状腺濾胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		副腎褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
	皮下組織	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	扁平上皮細胞：乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	1	1	0
		扁平上皮細胞：癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー氏腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
内臓結合組織	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
全動物	臓器	所見\検査動物数	47	51	50	51	50	48	47	45
	リンパ細胞系	リンパ肉腫(M)	4	6	4	8	6	7	7	10
		リンパ節血管腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		脾臓血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		細網細胞肉腫(M)	2	0	2	0	1	2	0	1
		骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		胸腺血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	2	1
	肝臓	肝細胞腫瘍(B)	6	6	11	7	5	6	8	6
		遠隔転移性肝細胞腫瘍(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	腫瘍(B)	15	17	18	11	15	10	10	17
	腎臓	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	間質細胞腺腫(B)	0	3	0	0	-	-	-	-
		精上皮腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
	精嚢	乳頭状腺腫(B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		黄体腫(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	1	0
	腔	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
内分泌腺	下垂体腺腫(B)	1	0	0	0	4	7	3	1	
	甲状腺濾胞腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
	副腎褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	

∴ 対象臓器なし (B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

腫瘍発生率の比較は2×2の分割表を用い直接確率(片側)を求めることにより行った。

表2. [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	150	600	2400	0	150	600	2400
全動物	臓器	所見\検査動物数	47	51	50	51	50	48	47	45
	皮下組織	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	0
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	2	1	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮膚	扁平上皮細胞：乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	1	1	0
		扁平上皮細胞：癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	内臓結合組織	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳	横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー氏腺	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	2	0
その他	造血系腫瘍(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	
合計	検査動物数		47	51	50	51	50	48	47	45
	腫瘍数	良性	25	30	32	19	29	29	25	25
		悪性	7	7	9	9	11	12	14	13
	腫瘍総数		32	37	41	28	40	41	39	38
	担腫瘍動物数	良性	20	23	25	17	24	21	20	22
		悪性	7	7	8	9	10	12	14	13
担腫瘍動物数		24	29	29	23	30	31	29	30	

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

腫瘍発生率の比較は2×2の分割表を用い直接確率（片側）を求めることにより行った。