

専門委員からのコメント

○アセフェート

10. 亜急性毒性試験

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、225 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 ppm 投与群は、別に一群を設けて 90 日間投与した後、4 週間の回復期間を設けた。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

死亡例は認められなかった。

1,000 ppm 投与群の回復期間終了時には、雌雄でごくわずかな骨髓過形成、肝及び脾における髄外造血^{柳井専門委員修文}、雌で WBC 及び PLT 増加、雄で脾の色素沈着といった所見が認められたが、他の所見は対照群と同程度に回復した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm 未満 (雄: 2.1 mg/kg 体重/日未満、雌: 2.0 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 9)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ①

表 19 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・ 消瘦、不安定歩行 (1 例) ・ 体重増加抑制 ・ 異常歩行 ・ 尾のつまみに対する過剰反応 ・ 前肢握力低下 ・ 自発運動量低下	・ 体重増加抑制 ・ 粗毛 ・ 異常歩行 (爪先歩行) ・ 着地開脚幅減少 ・ 前肢握力低下 ・ 自発運動量低下 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)
100 ppm 以上	・ 前肢脱毛 ・ 体温低下 ・ 赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) ・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)	・ 前肢脱毛 ・ 体温低下
10 ppm 以上	・ 円背位、傾眠 (嗜眠では? ^{柳井専門委員より})	・ 脳 ChE 活性阻害 (20%以上)

(10) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス: 参考データ②)

DD マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた飲水混入 (純品: 0、10、40、150 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄がすべて死亡した。同群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、Alb、TP 及び A/G 比増加が認められた。150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量及び飲水量減少、肝細胞索の配列の乱れ、肝

細胞の大小不同、肝細胞核肥大(腫大では？柳井専門委員より)等が認められた。なお、10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群でも軽微な肝の病理組織学的所見が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝の病理組織学的所見が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

(参照 8)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、160 及び 500 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に、鼻腔の病変及び肝腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。全投与群の雌雄で肺の組織球色素沈着及び鼻腔上皮の炎症を伴った上皮変性/再生が認められ、500 ppm 投与群の雌雄では腫瘍の発生が 1 例ずつ認められた。500 ppm 投与群の雌で肝腫瘍の発生頻度が増加した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上)、鼻腔に鼻炎と嗅上皮の変性/再生、肺の組織球色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm 未満 (雄: 7.5 mg/kg 体重/日未満、雌: 9.67 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた (参照 9)

【柳井専門委員より】

肺の組織球色素沈着？

表 24 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
500 ppm	・呼吸困難 ・肺退色巣 ・肝退色巣 ・斑状肝	・呼吸困難 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・斑状肝
160 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝組織球色素沈着 ・肝細胞肥大/巨大核	・肺退色巣 ・肝退色巣 ・肝組織球色素沈着 ・肝細胞肥大/巨大核
50 ppm 以上	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) ・肺組織球色素沈着 ・鼻腔嗅上皮変性/再生 ・鼻腔急性炎症	・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20% 以上) ・肺組織球色素沈着 ・鼻腔嗅上皮変性/再生 ・鼻腔急性炎症

○アシフルオルフェン

10. 亜急性毒性試験

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

表 8 90日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ WBC 減少	・ WBC 減少
2,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ MCV 減少 ・ ALT 及び ALP 増加 ・ 肝臓：肝細胞肥大、肝細胞分裂（増殖では？<u>柳井専門委員より</u>）活性上昇、単細胞壊死、<u>オーバル卵円形細胞増生</u><u>西川専門委員修正</u>	・ 体重増加抑制 ・ MCV 減少 ・ 網状赤血球増加 ・ ALT 及び ALP 増加 ・ Glu 減少 ・ 肝臓：肝細胞肥大、肝細胞分裂（増殖では？<u>柳井専門委員より</u>）活性上昇、単細胞壊死、<u>オーバル卵円形細胞増生</u><u>西川専門委員修正</u>
1,250 ppm 以上	・ Glu 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝臓：脂肪浸潤	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝臓：脂肪浸潤
320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(3) 2年間慢性毒性試験（イヌ）①

表 10 2年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,500 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ RBC、Hb、Ht 及び Chol 減少 ・ WBC 増加 ・ 尿量増加 ・ Cre 減少 ・ PLT 及び LDH 増加 ・ 尿比重増加	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ RBC、Hb、Ht 及び Chol 減少 ・ WBC 増加 ・ 尿量増加 ・ カルシウム及び Alb 減少 ・ 肝臓：うっ血、褐色色素沈着、<u>脂肪空胞化（？<u>柳井専門委員より</u>）</u>、炎症
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし