

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(4) 鳥類への影響試験

1) コリンウズラに対する急性毒性試験

(資料 有用-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

被験物質：チオベンカルブ (ボレロ原体)

Lot No. VDL-112-10c 純度

供試動物：コリンウズラ (*Colinus virginianus*) 27 週齢

被験物質投与群：投与群あたり雌雄各 5 羽、および対照群：雌雄各 5 羽

試験開始時の体重：183~228 g

観察期間：15 日間

投与方法：被験物質をゼラチンカプセルに封入し、15 時間絶食させた鳥に単回強制経口投与した。対照群はカプセルのみを投与した。

観察項目：一般状態の観察を、試験終了まで 1 日 2 回観察した。

試験区ごとの、試験期間中の平均摂餌量を測定した。また、各体重を投与直前、及び投与 3 日後、7 日後、14 日後に測定した。

試験結果：

投与方法	強制経口投与
投与量	0, 62.5, 125, 250, 500, 1000, 2000 mg/kg
LD <sub>50</sub>	♂♀>2000 mg/kg
死亡開始時間 および終了時間	投与に関連した死亡無し
症状発現時間 および消失時間	2000 mg/kg 群で投与当日~3 日後に体重低下 摂餌量の低下
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	♂♀1000 mg/kg
死亡例の認められなかった 最高投与量	♂♀2000 mg/kg

試験期間を通じ、被験物質投与に関連した死亡はみられなかった。ただし、投与当日~3 日後の期間に、2000 mg/kg 群の雌雄に体重低下および 2000 mg/kg 群の雄に摂餌量の低下が見られ、被験物質投与に関連したものと考えられた。

以上から、ボレロ原体 (チオベンカルブ) をコリンウズラへ強制経口投与した場合の LD<sub>50</sub> は雌雄ともに 2000 mg/kg を超える値であった。無影響量は雌雄ともに 1000 mg/kg 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クマイ化学工業株式会社にある。

2) マガモに対する混餌投与毒性試験

(資料 有用-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

被験物質：チオベンカルブ原体

純度： (Lot No. VDL-436-35C)

供試動物：マガモ (*Anas platyrhynchos*) 10 日齢

試験群：投与群あたり各 10 羽 × 1 反復、および対照群：10 羽 × 2 反復

試験開始時の体重：5344~5426 g

観察期間：8 日間

投与方法：飼料に被験物質を混合し 5 日齢の鳥に与えた。対照群は被験物質を含まない飼料を与えた。投与開始 5 日後から 3 日間は、被験物質を含まない飼料を与えた。

観察項目：一般状態の観察を、投与開始日は 1 日 3 回、それ以降の試験期間中は 1 日 1 回行った。

試験群ごとの、試験期間中の平均摂餌量を投与 1~5 日後、投与 6~8 日について測定した。また、群平均体重を投与直後、投与 5 日後、および試験最終日に測定した。

試験結果：

投与方法	混餌投与
投与量	0, 648, 1080, 1800, 3000, 5000 ppm
LC50	>5000 ppm
死亡開始時間 および終了時間	投与に関連した死亡例無し
症状発現時間 および消失時間	投与との相関のある飼料摂取量の減少、 水の摂取量の増加、協調運動失調
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	648 ppm
死亡例の認められなかった 最高投与量	5000 ppm

1800 ppm 群において投与 6 日目に一例死亡が確認されたが、投与に関連したものではないと考えられた。その他、投与に関連したと考えられる死亡例はなかった。試験期間を通じ、死亡例、一般状態の異常について被験物質に関連した影響は見られなかったが、飼料摂取量の低下がみられた。

以上から、本被験物質をマガモへ混餌投与した場合の LC<sub>50</sub> は 5000 ppm を超える値であり、無影響量は 648 ppm 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クミアイ化学工業株式会社にある。

(5) その他の有用生物への影響試験

1) 原体のミミズに対する急性影響試験

(資料 有用-21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

被験物質：チオベンカルブ

純度： (Lot No. Y2018)

供試動物：ミミズ (*Eisenia foetida*)

試験群：投与群あたり 10 匹 × 4 反復 試験開始時の体重：323~460 mg

観察期間：15 日間

暴露方法：被験物質をアセトンに溶かして土壌と混和し所定濃度のプレミックスを調製した。このプレミックスを水および試験土壌と混和し、以下の表に示す濃度に調整した。試験土壌をガラス容器に充填させ、各容器にミミズ 10 匹を放飼した。

観察項目：土壌を毎日観察し、土壌表面に現れたミミズがいれば状態を観察した。暴露 7 日後、14 日後に土壌を取り出し、ミミズの生存数を記録した。

試験結果：

投与方法	土壌混和暴露
投与量	0, 95, 171, 309, 556, 1000 ppm
LC50	874 ppm(95%信頼限界：766~1033)
死亡開始時間 および終了時間	556 ppm 群では 14 日目に 8 例、1000 ppm 群では 7 日目に 4 例、14 日目に 24 例死亡 309 ppm 以下の群は投与に関連した死亡例無し。
症状発現時間 および消失時間	309 ppm 以上の群で体重増加抑制あり。
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度	171 ppm
被験物質に関連した死亡例の認められなかった最高暴露濃度	309 ppm

556 ppm 群は 14 日目に 8 例、1000 ppm 群は 7 日目に 4 例、14 日目に 24 例死亡し、は投与に関連した死亡と考えられた。また、309 ppm 以上の群で体重増加抑制も見られた。

本被験物質のミミズに対する LC<sub>50</sub> は 874 ppm であった。

無影響濃度は 171 ppm 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クミアイ化学工業株式会社にある。

2) 90%乳剤のミミズに対する急性影響試験 (資料 有用-22)

試験機関：  
[GLP 対応]  
報告書作成年：2003 年

被験物質：チオベンカルブ 90%乳剤 (Saturn 90 EC)

Lot No. : A2A01

組成：チオベンカルブ 90%  
界面活性剤等 10%

供試動物：ミミズ (*Eisenia foetida*)

試験群：投与群あたり 10 匹 × 4 反復 試験開始時の体重：355~456 mg

観察期間：15 日間

暴露方法：被験物質を水中に乳化させ土壌と混和し、以下の表に示す濃度に調整した。試験土壌をガラス容器に充填させ、各容器にミミズ 10 匹を放飼した。

観察項目：土壌を毎日観察し、土壌表面に現れたミミズがいれば状態を観察した。暴露 7 日後、14 日後に土壌を取り出し、ミミズの生存数を記録した。

試験結果：

投与方法	土壌混和暴露
投与量	0, 95, 171, 309, 556, 1000 ppm(製剤)
LC50	>1000 ppm
死亡開始時間 および終了時間	1000 ppm 群で 14 日目に 2 例死亡 556 ppm 以下の群は投与に関連した死亡例無し。
症状発現時間 および消失時間	309 ppm 以上の群にて、体重増加抑制あり。
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度	171 ppm(製剤)
被験物質に関連した死亡例の認められなかった 最高暴露濃度	556 ppm(製剤)

1000 ppm 群で 14 日目に 2 例が死亡し、投与に関連した死亡と考えられた。また、309 ppm 以上の群で体重増加抑制が見られた。

本被験物質のミミズに対する LC<sub>50</sub> は 1000 ppm(製剤)を超える値となった。無影響濃度は 171 ppm(製剤)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クミアイ化学工業株式会社にある。

3) 90%乳剤のトビムシに対する急性影響試験

(資料 有用-23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003年

被験物質：チオベンカルブ 90%乳剤 (Saturn 90 EC)

Lot No. : A2A01

組成：チオベンカルブ 90%

界面活性剤等 10%

供試動物：オオフォルソムトビムシ (*Folsomia candida*)

被験物質処理区、無処理区、陽性対照区：いずれも 10 匹 × 5 反復

観察期間：29 日間

暴露方法：被験物質 33.54 µL に逆イオン交換水を加えて 100 mL に定容した。(0.3055 mg a.i./mL)。この溶液を 2 倍に希釈して行き、各所定濃度の溶液を調製した。陽性対照物質(ジメトエート 40%乳剤)8.47 µL に逆イオン交換水を加えて 50 mL に定容した。これらの溶液を 35.35 g ずつとり、LUFA2.2 土壌 180 g を加えて混和した。これらの土壌をそれぞれ 30 g × 6 容器ずつに分け、各容器に 10 匹ずつトビムシ幼虫を放飼した。無処理対照として水のみを処理した区を設定した。

観察項目：暴露 28 日後に、5 容器ごとのトビムシ成虫の数、及び新生したトビムシ幼虫の数を計測した。各区の残り 1 容器はトビムシを計測せず、土質測定用とした。

試験結果：

試験区	暴露量 (mg a.i./kg(乾土))	試験結果		
		28 日後 成虫の補正死亡 率(%)	28 日後 新生幼虫数	28 日後 新生幼虫数 低下率(%)
被験物質処理区	1.875	0	378.0	6
	3.75	21.7	295.0	26
	7.5	30.4	255.4	36
	15	0	243.6	39
	30	23.9	171.8	57
	60	32.6	0.2	99.95
陽性対照区	13.3	100	0	100
無処理対照区	—	—	400.4	—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3.75, 7.5, 30 および 60 mg a.i. /kg の被験物質処理区および陽性対照区において、無処理に比較し明確な死亡数増加が認められた。

また、3.75 mg a.i. /kg 以上の被験物質処理区および陽性対照区において、無処理区に比較し明確な幼虫の減少が認められた。

以上から、本試験の  $EC_{50}$  値および NOEC 値は以下の通りとなる。

- 28 日間  $EC_{50}$  (成虫の生存数) : >60 mg a.i./kg(乾土)
- NOEC (成虫の生存数) : 1.875 mg a.i./kg(乾土)
- 28 日間  $EC_{50}$  (幼虫発生数) : 16.8 mg a.i./kg(乾土) (95%信頼限界 : 10.8~25.5)
- NOEC (幼虫発生数) : 1.875 mg a.i./kg(乾土)

## VII. 使用時安全上の注意、解毒方法等

### 1. 使用時安全上の注意

#### (1) 50%乳剤（サターン乳剤）

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 4) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。  
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗顔・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

#### (2) 混合製剤（パワーウルフ1キロ粒剤75 申請中）

- 1) 本剤は眼に対して強い刺激性があるので、散布の際は保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。  
使用後は洗眼すること。
- 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

#### (3) 混合製剤（クリアターン乳剤）

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。  
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。  
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 4) 散布液調製時及び散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。  
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗顔・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(4) 混合製剤 (クリアターン細粒剤F)

- 1) 誤食などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(5) 混合製剤 (サターンバアロ乳剤)

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
- 2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は水洗すること。
- 3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(6) 混合製剤 (サターンバアロ粒剤)

- 1) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法及び治療法

万一中毒を感じた場合、あるいは誤って飲み込んだ場合には、多量の水を飲ませるなどして胃の中のを吐き出させ、安静にして直ちに医師の手当てを受けること。

3. 製造時、使用時等における事故例

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クミアイ化学工業株式会社にある。

## VIII. 毒性

### < 毒性試験一覧表 >

#### 1. 原体

資料 番号	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1 非 GLP	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 910, 1183,1538	♂ 1102 ♀ 1402	(1973)	124
		マウス	♂♀ 10	腹腔内	♂♀ 829,1077, 1401,1821, 2367,3077	♂ 1338 ♀ 1457		
		マウス	♂♀ 10	皮下	♂ 14060 ♀ 14480	♂ >14060 ♀ >14480		
		ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 539, 700, 910,1183, 1538	♂ 1236 ♀ 1289		
		ラット	♂♀ 10	腹腔内	♂♀ 700,910,1183, 1538,2000	♂ 1236 ♀ 1222		
		ラット	♂♀ 10	皮下	♂♀ 4550,5920, 7690, 10000, 13000	♂ 10857 ♀ 11706		
2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 579, 694, 833,1000,1200, 1440, 1728	♂ 1033 ♀ 1130	(1985)	126
		ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 0,1000,2000	♂ >2000 ♀ >2000		
79 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(2000)	127
4 非 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	吸入	♂♀ 42.8 mg/L (1時間暴露)	♂ >42.8 mg/L ♀ >42.8 mg/L	(1978)	128
65 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	吸入	♂♀ 2.43 mg/L (4時間暴露)	♂ >2.43 mg/L ♀ >2.43 mg/L	(1999)	129

注：残留農薬安全性評価委員会で評価済みの試験については「資料番号」及び「試験の種類」に下線を付した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

1. 原体—続き

資料 番号	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
66 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂1 ♀2	貼付	0.5 ml/6 cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1999)	131
67 [GLP]	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♂2 ♀1	眼への 適用	0.1 ml/眼	刺激性なし	(1999)	132
62 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler 法) 48時間観察	モルモ ット	♂♀ 10	皮内注射感作： 15%懸濁液 0.1 ml/動物 経皮塗布感作： 75%懸濁液 約 0.3 g/動物 惹起(経皮塗布)： 50%懸濁液 約 2 ml/動物		皮膚感作性なし	(1999)	133
64 [GLP]	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10-16	経口	♂♀ 0, 100, 500, 1000	NOEL 100 mg/kg 神経毒性徴候なし	(1993)	136
21 非 GLP	急性遅発性 神経毒性	ニフト リ	♀ 10	経口	♀ 0, 400, 800, 1600	陰性	(1978)	143
22 非 GLP	90日間反復 経口投与毒性 90日間観察	マウス	♂♀ 40	混餌	♂♀ 0, 30, 100, 300, 3000ppm	♂♀ 30ppm ♂ 6.7 ♀ 4.0	(1972)	144
23 非 GLP	6ヵ月間反復 経口投与毒性 180日間観察	ラット	♂♀ 25	混餌	♂♀ 0, 30, 100, 300, 3000ppm	♂♀ 30ppm ♂ 2.5 ♀ 2.8	(1972)	147
89 [GLP]	90日間反復 経口投与毒性 90日間観	ラット	♂♀ 10 回復群 ♂♀ 5	混餌	♂♀ 0, 250, 750, 2250ppm	♂15.0 (250ppm) ♀160.4 (2250ppm)	(2008)	150
70 [GLP]	4週間反復経 口投与毒性 28日間観察	イヌ	♂♀ 2	経口 カプセル	♂♀ 0, 1, 4, 16, 64	♂ 1 ♀ 1	(1984)	160
71	90日間反復 経口投与毒性	4週間のイヌ反復経口投与毒性試験成績により90日間反復経口投与毒性を評価することに科学的妥当性があると考えられることから、試験を実施しなかった。						163
—	21日間反復 経皮投与毒性	原体を用いた急性経皮毒性試験の結果が、「強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、試験を実施しなかった。						164
—	90日間反復 吸入毒性	原体を用いた急性吸入毒性試験の結果が、「強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、試験を実施しなかった。						165

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

1. 原体—続き

資料 番号	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または無 毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
63 [GLP]	反復経口投与 神経毒性 90日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 2, 20, 100	全身毒性 NOAEL 2 mg/kg/day 神経毒性 NOAEL 100mg/kg/day	(1993)	166
—	反復投与遅発 性神経毒性	有効成分が、「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当することから、試験を実施しなかった。						172
24 [GLP]	反復経口投 与毒性・発が ん性併合 104週間観察	ラット	主群 ♂♀ 60 衛星群 ♂♀ 10	混餌	♂♀ 0,20,100, 500ppm	♂♀ 20ppm ♂ 0.9 ♀ 1.0	(1984)	173
25 [GLP]	反復経口投 与毒性 52週間観察	イヌ	♂♀ 6	経口 カプセル	♂♀ 0,1,8,64	♂ 1 ♀ 1	(1985)	187
26 [GLP]	発がん性 ♂ 105週間 ♀ 121週間 観察	マウス	主群 ♂♀ 60 衛星群 ♂♀ 12	混餌	♂♀ 0, 25, 100, 400, 1600 ppm	♂♀ 400ppm ♂ 40 ♀ 42	(1982)	190
27 [GLP]	繁殖性	ラット	♂♀ 30	経口	♂♀ 0, 2, 10, 40	親動物 2 繁殖能力 10 児動物 2	(1984)	197
80 [GLP]	繁殖性	ラット	♂♀ 25	経口	♂♀ 0, 2, 20, 100	親動物 20 繁殖能力 100 児動物 100	(1987)	204
28 [GLP]	催奇形性	ラット	♀ 27~30	経口	♀ 0, 5, 25, 150	親動物 25 胎児 150 催奇形性なし	(1982)	224
29 [GLP]	催奇形性	ウサギ	♀ 16	経口	♀ 0, 20, 100, 200	親動物 100 胎児 200 催奇形性なし	(1985)	227

1. 原体—続き

資料 番号	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値また は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
30 非 GLP	変異原性 (rec-assay)	枯草菌 (H17, M-45 株)		<i>in vitro</i>	原液, 5%溶液	陰性	(1978)	230
	変異原性 (復帰変異) ・定性的 ・定量的	ネズミチフス菌 (TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 株) 大腸菌(WP2 <sub>hcr</sub> 株)		<i>in vitro</i>	定性的: 原液, 5%溶液 定量的: 原体: 原液, 0.1% 溶 液 精製品: 原液, 1%溶 液	陰性		
31 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムス ター肺由来細胞		<i>in vitro</i>	直接法: 10, 20, 40, 80 µg/mL 代謝活性化法: 4.5, 9.0, 18.0, 36µg/mL	直接法の 80 µg/mL で擬 陽性 代謝活性化 法の 36 µg/mL で陽 性	(1985)	232
32 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	ヒトリンパ球細胞		<i>in vitro</i>	非活性化: 5, 10, 20µg/mL 活性化: 10, 20, 40µg/mL	陰性	(1985)	234
76 [GLP]	変異原性 (哺乳類細胞 突然変異)	マウスリンフォーマ 細胞		<i>in vitro</i>	非活性化: 0.02~0.4 mM (8 用量) 活性化: 0.0025~0.1 mM (8 用量)	陽性	(2003)	235
33 [GLP]	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀ 5	経口	単回投与: ♂ 0, 270, 540, 1080 ♀ 0, 405, 810, 1620 4回連投: ♂♀ 0, 540	陽性	(1985)	238
34 非 GLP	変異原性 (優性致死)	マウス	♂ 10	経口	単回: 600 5日連投: 33, 100, 300	陰性	(1978)	240

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

1. 原体—続き

資料 番号	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または無毒 性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
77 [GLP]	変異原性 (DNA 修復)	ラット	♂ 5	経口	♂ 0, 150, 500	陰性	(2004)	242
78 [GLP]	変異原性 (DNA 修復)	ラット	♂ 7	経口	♂ 0, 50, 100, 500	陰性	(2004)	244
42 非 GLP	一般薬理 (1)中枢神経系 (2)呼吸・循環器系 (3)平滑筋 (4)BSP 排泄能	マウス ウサギ モルモット ラット ラット	♂ 10 ♂ 4-5 摘出回腸 摘出子宮 ♂ 10	経口 静注 浸漬 浸漬 経口	♂ 150,300,600 ♂ 0.5, 5, 50 10 <sup>-7</sup> ~3x10 <sup>-4</sup> g/mL 10 <sup>-7</sup> ~3x10 <sup>-4</sup> g/mL ♂ 150,300,600	♂ 150 ♂ 0.5 1x10 <sup>-7</sup> g/mL 1x10 <sup>-6</sup> g/mL ♂ 300	(1985)	246
参考-1 非 GLP	急性毒性及び数種 酵素に及ぼす影響  急性毒性   眼刺激性 皮膚刺激性  ChE.CA 阻害  LDH アイソザ イムへの影響	マウス マウス マウス ラット ラット ニワトリ ウサギ ウサギ  牛赤血球  ラット	♂♀ 10-15 ♂♀ 10-15 ♂♀ 10-15 ♂♀ 10-15 ♂♀ 10-15 ♂羽数不明 ♀ 6 ♀ 2   ♂♀ 10	経口 皮下 経皮 経口 経皮 経口 点眼 塗布  <i>in vitro</i>  <i>in vitro</i>	記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 記載なし 1, 10 mg/眼 10, 100, 1000 mg/9cm <sup>2</sup> 記載なし 3000, 5000 mg/kg	♂ 1860 ♀ 2400 ♂ >7425 ♀ >9653 ♂ >10000 ♀ >10000 ♂ 920 ♀ 960 ♂ >10000 ♀ >10000 ♂ 673 刺激性なし 刺激性なし  Iso 値 ChE: > 1 x10 <sup>-3</sup> M CA: >5x10 <sup>-3</sup> M 影響なし	(1972)	250
参考-2 非 GLP	嗜好性	ラット	♂♀ 10	混餌	60, 300ppm	非嗜好性あり	(1980)	253

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝分解物

資料 番号	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	試験機関 (報告年)	頁
11 [GLP]	混在物の急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	0, 191(♀のみ), 249,323,420, 546,710,923, 1200(♂のみ) ♂♀ 0,2500,5000 ♂♀ 0,2500,5000	♂ 547 ♀ 531 ♂ >5000 ♀ >5000 ♂ >5000 ♀ >5000	(1985)	255
12 非 GLP	混在物の急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	572(♂のみ),658, 756,870,1000, 1150,1323(♀のみ)	♂ 800 ♀ 820	(1981)	257
13 非 GLP	代謝物の急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 667,1000, 1500,2250,3375, 5063,6667	♂ 2440 ♀ 2250	(1972)	258
14 [GLP]	代謝物の急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0,1036,1347, 1751,2276,2959, 3846,5000 ♂♀ 0,462,600, 780,1014,1318, 1714,2228 0,262,328,410, 512,640,800, 1000,1250(♀のみ) ♂♀ 0,700,910, 1183,1538,2000, 2600,3380 ♂♀ 0,714,1000, 1400,1960,2744, 3842	♂ 2301 ♀ 2312 ♂ 763 ♀ 837 ♂ 746 ♀ 836 ♂ 2109 ♀ 2167 ♂ 1502 ♀ 1420	(1985)	259

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2. 原体混在物及び代謝分解物—続き

資料 番号	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)	結果	試験機関 (報告年)	頁
35 非 GLP	原体・混在物の 変異原性 (rec-assay) ・チオベンカルブ  (復帰変異) ・チオベンカルブ	枯草菌 (H17, M-45 株)  ネスミチフス菌： (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 大腸菌：(WP2hcr 株)		<i>in vitro</i>  <i>in vitro</i>	原体 1, 5, 10, 25, 50, 100% v/v 混在物 20, 100, 200, 500, 1000, 2000 µg/disk  原体, 混在物とも 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/plate	陰性  チオベンカル ブは TA100 株 に非常に弱い 復帰変異原性 を示した。混在 物 2 種は陰性	(1978)	262
36 非 GLP	混在物の変異原性 (rec-assay)  (復帰変異)	枯草菌 (H17, M-45 株)  ネスミチフス菌： (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 大腸菌：(WP2hcr 株)		<i>in vitro</i>  <i>in vitro</i>	1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100% v/v  10, 50, 100, 500, 1000, 5000 µg/plate	陰性  陰性	(1979)	268
37 [GLP]	混在物変異原性 (復帰変異)	ネスミチフス菌： (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 大腸菌：(WP2uvrA 株)		<i>in vitro</i>	50, 100, 200, 400, 800, 1600, 3200 µg/plate	陰性	(1985)	271
38 非 GLP	親化合物・代謝物 の変異原性 (rec-assay) ・チオベンカルブ	枯草菌 (H17, M-45 株)		<i>in vitro</i>	10, 100, 1000, 10000 µg/disk	親化合物, 代 謝物ともに 陰性	(1975)	274

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝分解物—続き

資料 番号	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)	結果	試験機関 (報告年)	頁
39 非 GLP	親化合物・代謝物 の変異原性 (復帰変異) ・チオベンカルブ	ネスミチフス菌： (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 大腸菌：(WP2 $hcr$ 株)		<i>in vitro</i>	100, 1000 µg/plate	親化合物, 代 謝物ともに 陰性	(1975)	275
40 [GLP]	代謝物の変異原性 (復帰変異)	ネスミチフス菌： (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)  大腸菌：(WP2 $uvrA$ 株)		<i>in vitro</i>	25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 µg/plate  200, 400, 800, 1600, 3200, 6400, 12800 µg/plate  200, 400, 800, 1600, 3200, 6400, 12800 µg/plate  500, 1000, 2000, 4000, 8000, 16000, 32000 µg/plate  125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 16000 µg/plate  10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 µg/plate	陰性  陰性  陰性  陰性  代謝活性化 で TA100 株 に復帰変異 誘発性を示 した。 陰性	(1985)	276
41 非 GLP	代謝物の変異原性 (復帰変異)	ネスミチフス菌： (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 大腸菌：(WP2 $uvrA$ 株)		<i>in vitro</i>	10, 50, 100, 500, 1000, 5000, 10000 µg/plate	陰性	(1983)	289



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

### 3. 製 剤

#### (1) 50%乳剤

資料 番号	試験の種類 期間	供試生 物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
8 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 10	経口	♂♀ 1347,1751, 2276,2959,3846	♂ 2439 ♀ 2896	(1985)	291
9 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 930,1302, 1822,2551,3671	♂ 2095 ♀ 1702	(1985)	292
		ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000		
10 非 GLP	急性吸入毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	吸入	♂♀ (実測濃度) 1.80, 2.40, 2.95, 4.01g a.i./m <sup>3</sup> (4時間暴露)	♂ 3.22 g ai/m <sup>3</sup> ♀ 3.29 g ai/m <sup>3</sup>	(1982)	293
18 [GLP]	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 g/6 cm <sup>2</sup>	刺激性あり	(1985)	294
16 [GLP]	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	洗眼♂ 3 非洗眼♂ 6	点眼	0.1ml/眼	刺激性あり	(1985)	295
20 [GLP]	皮膚感作性 Maximization法 48時間観察	モルモ ット	♀ 20	一次感作:0.2%液0.1ml/動物 を皮内注射 二次感作:5%液0.1ml/動物 を貼付 惹起:5%液0.1ml/動物を貼付	皮膚感作性なし	(1985)	296	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 混合製剤；パワーウルフ1キロ粒剤75

資料 番号	試験の種類 期間	供試生 物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒・1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♀6	経口	♀2000	♀>2000	(2002)	298
毒・2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経皮	♂♀2000	♂♀>2000	(2002)	299
—	急性吸入毒性	本剤は粒剤であり、使用者が吸入暴露されるおそれは無いと考えられるため、試験を省略した。						300
毒・3 [GLP]	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂3	塗布	0.5 g/6 cm <sup>2</sup>	軽度の刺激性あり	(2002)	301
毒・4 [GLP]	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	非洗眼♂3 洗眼♂3	点眼	0.1 g/眼	中程度の刺激性あり	(2002)	302
毒・5 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler法) 48時間観察	モルモ ット	♂20	感作：50%ワセリン混合物を 6時間閉塞貼付（3回） 惹起：50、25%ワセリン混合 物を6時間閉塞貼付		皮膚感作性なし	(2002)	304

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 混合製剤；クリアターン乳剤

資料 番号	試験の種類 期間	供試生 物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒・1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 2250, 2598, 3000, 3464, 4000	♂ 2792 ♀ 3415	(1991)	306
毒・2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 1000, 1414, 2000, 2828, 4000	♂♀ 1932	(1991)	308
毒・3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	310
—	急性吸入毒性	本剤は乳剤であり、使用者が吸入暴露されるおそれは無いと考えられるため、試験を省略した。						—
毒・4 [GLP]	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂ 3	塗布	0.5 ml/6 cm <sup>2</sup>	中等度の刺激性 あり	(2004)	311
毒・5 [GLP]	眼刺激性 21日間観察	ウサギ	非洗眼♀ 3 洗眼♀ 3	点眼	0.1 ml/眼	中程度の刺激性 あり	(2004)	312
毒・6 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler法) 48時間観察	モルモ ット	♀ 20	感作：原液を6時間閉塞貼付 (3回) 惹起：原液を6時間閉塞貼付		皮膚感作性なし	(2004)	314

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(4) 混合製剤；クリアターン細粒剤F

資料 番号	試験の種類 期間	供試生 物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒・1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	316
毒・2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	317
毒・3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1991)	318
—	急性吸入毒性	本剤は細粒剤であり、使用者が吸入暴露されるおそれは無いと考えられるため、試験を省略した。						—
—	皮膚刺激性	本剤の皮膚刺激性は、ベンチオカーブ単剤、ペンディメタリン単剤、リニュロン単剤の皮膚刺激性試験結果から、軽度刺激性であると推定されている。						319
—	眼刺激性	本剤の眼刺激性は、ベンチオカーブ単剤、ペンディメタリン単剤、リニュロン単剤の眼刺激性試験結果から、軽度刺激性であると推定されている。						
—	皮膚感作性	本剤の皮膚感作性は、ベンチオカーブ単剤、ペンディメタリン単剤、リニュロン単剤の皮膚感作性試験結果から、陰性であると推定されている。						320

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(5) 混合製剤；サターンバアロ乳剤

資料 番号	試験の種類 期間	供試生 物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒・1 非 GLP	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 750, 1000, 1500, 2000, 3000	♂ 1720 ♀ 1400	(1979)	321
毒・2 非 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 3000, 4000, 5000	♂♀ >5000	(1979)	322
—	急性吸入毒性	本剤は粒剤であり、使用者が吸入暴露されるおそれは無いと考えられるため、試験を省略した。						—
毒・3 [GLP]	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5 ml/6 cm <sup>2</sup>	中等度の刺激性 あり	(1996)	323
毒・4 [GLP]	眼刺激性 11日間観察	ウサギ	非洗眼♂ 6 洗眼♂ 3	点眼	0.1 ml/眼	軽度の刺激性あり	(1996)	325
毒・5 [GLP]	皮膚感作性 (Maximi zation法) 48時間観察	モルモ ット	♂ 20	皮内感作：5.0%注射用水希 釈液0.1mlを皮内注射 貼付感作：3.0%注射用水希 釈液0.2mlを48時間閉塞 貼付 惹起：1.0%注射用水希釈液 0.2mlを24時間閉塞貼付		皮膚感作性なし	(1996)	328

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(6) 混合製剤；サターンバアロ粒剤

資料 番号	試験の種類 期間	供試生 物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は 無毒性量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
毒・1 非 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1983)	330
毒・2 非 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経皮	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1983)	331
—	急性吸入毒性	本剤は粒剤であり、使用者が吸入暴露されるおそれは無いと考えられるため、試験を省略した。						—
毒・3 [GLP]	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂ 3	貼付	0.5 g/6 cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1996)	332
毒・4 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼♂ 6 洗眼♂ 3	点眼	0.1 g/眼	軽度刺激性あり	(1996)	333
毒・5 [GLP]	皮膚感作性 (Maximization法) 48時間観察	モルモ ット	♂ 20	皮内感作：5.0%注射用水希釈液0.1mlを皮内注射 貼付感作：3.0%注射用水希釈液0.2mlを48時間閉塞貼付 惹起：1.0%注射用水希釈液0.2mlを24時間閉塞貼付		皮膚感作性なし	(1996)	336

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1. 原体

(1) 急性毒性

1) マウスおよびラットにおける急性経口、腹腔内、皮下毒性試験

(資料 1)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1973年

検体の純度 :

試験動物 : DDY系マウス (経口、腹腔内 : 6週齢, 皮下 : 5週齢), 1群雌雄各10匹

Wister系ラット (経口、腹腔内 : 6週齢, 皮下 : 5週齢), 1群雌雄各10匹

試験期間 : 7日間観察

方法 : 経口投与では, 検体を0.25%トラガントゴム溶液に懸濁し, 胃ゾンテを用いて投与した。腹腔内投与では同様に懸濁し, 注射した。皮下投与でも同様に懸濁し背部の皮下に注射した。

試験項目 : 中毒症状および生死を7日間観察した。

結果 :

<マウス>

投与方法	経口	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	910, 1183, 1538	829, 1077, 1401, 1821, 2367, 3077	♂ : 14,060 ♀ : 14,480
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 1,102 (1,043~1,165) ♀ 1,402 (1,302~1,511)	♂ 1,338 (1,229~1,458) ♀ 1,457 (1,342~1,582)	♂ >14,060 ♀ >14,480
死亡開始時間 及び終了時間	1日~2日	1日~3日	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	3~4時間に発症 (死亡例)	1時間に発症 (死亡例)	—
最大無作用量* (mg/kg)	♂♀とも910	♂♀とも829	♂ 14,060 ♀ 14,480

\* 死亡例の認められなかった最高投与量

中毒症状としては, 経口、腹腔内投与後で共に被毛が立ち, 光沢がなくなり伏臥または横臥が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

<ラット>

投与方法	経口	腹腔内	皮下
投与量 (mg/kg)	539, 700, 910, 1183, 1538	700, 910, 1183, 1538, 2000	4550, 5920, 7690, 10000, 13000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂1236 (1149~1328) ♀1289 (1191~1396)	♂1236 (1122~1360) ♀1222 (1112~1342)	♂10857 (9901~11899) ♀11706 (10563~12963)
死亡開始時間 及び終了時間	1日~3日	1日~5日	1日~3日
症状発現 及び消失時期	3~4時間に発症 (死亡例)	1~2時間に発症 (死亡例)	4時間以降に発症 (死亡例)
最大無作用量* (mg/kg)	♂ 539 ♀ 700	♂♀とも700	♂♀とも4550

\* 死亡例の認められなかった最高投与量

中毒症状としては、経口、腹腔内投与後で共に眼瞼部の赤色のびらん及びマウスと同様に被毛が立ち、光沢がなくなり、伏臥または横臥の症状が観察された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口、経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1985年

検体の純度 :

試験動物 : Crj/CD(SD)系ラット (7週齢), 1群雌雄各10匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 経口投与では、検体をオリーブ油で希釈し、金属性胃ゾンデを用いて投与した。経皮投与はオリーブ油で希釈し、背部皮膚に塗布し、24時間後に温水およびペーパータオルで検体を除去した。なお、対照群にはオリーブ油を同様に投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は、0, 1, 2, 3, 7, 10, 14日に測定した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	0, 579, 694, 833, 1000, 1200, 1440, 1728	0, 1000, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 1,033 (924~1155) ♀ 1,130 (1033~1247)	♂♀とも>2,000
死亡開始時間 および終了時間	6時間~3日	死亡例なし
症状発現 および消失時期	15分~4日 (生存例の大半)	中毒症状なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂ 579 ♀ 694	♂♀とも2,000

経口投与での中毒症状としては、雌雄に関係なく投与後15分~1時間より静穏、歩行異常、流涙、腹臥姿勢、筋緊張の低下、呼吸粗大、眼瞼下垂が観察され、主に高用量群で体温低下、流涎、血尿も観察された。

生存動物について、ほぼ全例が投与後1~4日に回復したが、歩行異常(1例)、眼球の白濁(1例)が終了時まで認められた。

経皮投与では中毒症状は認めなかった。

体重については、経口投与で雌雄各投与群で投与後1~3日間減少あるいは増加抑制が認められたが、経皮投与では、影響は認められなかった。

解剖所見では、経口投与の死亡動物で胃の出血斑と膨満、腎の被膜下に暗赤色物、膀胱内に暗赤色液の貯留が認められた。経皮投与では特記すべき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クミアイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 79)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2000年

検体純度 :

供試動物 : Sprague-Dawleyラット、9~12週齢、体重 : 雄342.6~380.6 g 雌241.0~275.3 g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間

投与方法 : 検体を原液のまま背部に24時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与前並びに投与後7及び14日に測定した。  
観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (g/kg)	雄 : 5.0 雌 : 5.0
LD <sub>50</sub> (g/kg)	雄 : >5.0 雌 : >5.0
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与後1日から発現、 投与後11日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (g/kg)	雄 : 5.0 雌 : 5.0

全動物が観察期間終了時まで生存した。

投与に関連した症状として、鼻部及び四肢の赤色汚れ並びに肛門・会陰部の黄色汚れが認められた。これらの所見は雌雄ともに投与後1日に発現し、雄で投与後11日に、雌で投与後2日に消失した。投与後7日に雌雄各3例で体重が減少したが、投与後14日には雌1例を除く全動物で体重が増加した。肉眼的病理検査で異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験-1

(資料 -4)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1976年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット (体重: 雄250~284 g 雌240~250 g) 1群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 曝露箱中濃度; 42.8mg/L (全身曝露法)

曝露箱容積; 21 L

曝露時間; 1時間

対照として1時間暖気流を曝露した。

試験項目 : 曝露中および曝露後14日間中毒症状および生死を観察した。

曝露前, 曝露直後と1, 7, 14日に体重を測定し, 観察期間終了後に肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

性別	LC <sub>50</sub> 値 (mg/L)	死亡開始 及び終了時間	症状の発現と 消失時期
雄	>42.8	死亡例なし	中毒症状なし
雌	>42.8	上 同	上 同

試験群と対照群の体重に統計的な差は認められなかった。

肉眼的病理検査では何ら特記すべき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クミアイ化学工業株式会社にある。

5) ラットにおける急性吸入毒性試験－2

(資料 65)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：

供試動物： Cr1:CD<sup>®</sup> (SD)IGSラット、9週齢、体重：雄302～325 g、雌215～230 g、  
一群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

暴露方法： 検体を40リットル鼻部暴露チャンバーおよび制御装置を用いてエアロゾル化し、4時間鼻部暴露させた。

暴露空気はグラスファイバーフィルターを用いて捕集し、標準重量法により実際濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg/L)	2.0以上
実際濃度 (mg/L)	2.43
粒子径分布 (%) *	
≤ 1.0 (μm)	12.3
≤ 4.0	71.3
≤ 10	95.5
空気力学的質量中位径 (μm)	2.5
呼吸可能な粒子 (< 4 μm) の割合	71%
チャンバー容積 (L)	40
チャンバー内通気量 (L/分)	25.0
暴露条件	エアロゾル、4時間、鼻部暴露

\* : 7段階カスケードインパクターを用いて4回測定した平均値

観察・検査項目： 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

死亡動物及び観察期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	2.43
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雌雄 > 2.43
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与直後から発現 投与後6日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	2.43

暴露期間および暴露後14日間の観察期間中に動物の死亡は認められなかった。

中毒症状として、暴露期間の最後の1時間に5例の動物に努力性呼吸が観察された。暴露期間直後～暴露後5日まで、流涙、鼻汁、努力性呼吸および湿性ラ音が、頻繁に記録された。その後動物は、通常これらの症状から回復した。

雌の4例では、暴露後1週目は体重が減少したが、暴露後2週目には体重は回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 66)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：

供試動物： 白色ウサギ、HM：(NZW) f BR、少なくとも8週齢、体重：2.7~2.9 kg  
一群 3匹 (雄1匹、雌2匹)

観察期間： 3日間

投与方法： 検体0.5 mLをそのまま、刈毛した動物の背中中の皮膚 (2.54 cm四方、約6 cm<sup>2</sup>) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体はガーゼを用いて拭き取った。

観察項目： 暴露終了直後、0.5、24、48及び72時間後に、適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、US EPAの一次刺激性指数 (40 CFR 158) に従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

項目	最高 評点	暴露後時間			
		0.5時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0.7	0.3	0.3	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.7	0.3	0.3	0

注) 表の点数は申請者が計算した3匹の平均値である。

暴露後3動物中2例では非常に軽度の紅斑が認められたが、72時間後には消失した。

以上の結果から、ベンチオカーブ原体はウサギの皮膚に対して刺激性を有し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クミアイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 67)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：

供試動物： HM ; (NZW) f BR系ウサギ、8週齢以上、体重：2.9～3.0 kg、一群 3匹（雄2、雌1）

観察期間： 3日間

投与方法： 検体をそのまま0.1 mlを片眼に適用し、1秒間、両眼瞼を閉じて検体の流出を防止した。洗眼は行わなかった。

観察項目： 適用後、1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、EPA試験ガイドラインに従って採点した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の通りであった。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
投与群 (3匹平均)	角膜	混濁程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		Stippling	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発 赤	3	1.0	0.0	0.0	0.0
		浮 腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物*	3	3.0	0.0	0.0	0.0

\* FIFRA EPAの格付けシステムには含まれていない。所見があった場合数値化した。

注) 表の点数は申請者が計算した3匹の平均値である。

試験期間を通して動物の死亡はなかった。EPAの格付けシステムに従った陽性反応を示した動物はなかった。3例の動物はすべて、適用後1時間に軽度の結膜の発赤と重度の結膜の分泌物が認められた。3例の動物はすべて、適用1日後から試験終了（適用後3日）まで、いかなる眼刺激も認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

### (3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 6 2)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1999年

検体の純度：

供試動物： Dunkin Hartley系白色モルモット、5週齢、体重：雄372～444 g, 雌306～397 g、  
一群 各10匹

観察期間： 惹起後24、48時間観察、再惹起後24、48時間観察

試験操作： [Buehler法]

投与量設定根拠； あらかじめ、局所感作および惹起における適用濃度を選抜するために用量設定試験を実施し、6例の動物に、未希釈の検体（100%）並びに蒸留水中75%、50%および25%の検体濃度液（約0.3 ml）を各動物に適用した。

6時間暴露させた後に0.9%食塩水とガーゼを用いて残存した検体を拭き取り、刺激性に対する観察を評点法を用いて24および48時間後に行った。投与量設定試験の結果、感作には最低刺激性濃度として100%、惹起には最大非刺激性濃度として100%、再惹起では、惹起時に100%チオベンカルブ原体を投与した部位で20例中10例の試験動物（第1群）および10例中3例の対照群の動物に紅斑が認められたことから、再惹起ではより刺激性の少ない濃度（75%）で実施した。

感作；検体（約0.3 ml）をHilltop Chamber<sup>®</sup>に満たし、背部および両側を刈毛した動物の無傷の皮膚に適用し、不浸透性プラスチックテープで覆い、伸縮性粘着テープ（Elastoplast<sup>®</sup>）で動物の胴部を巻いて固定した。試験部位は中線の右側とし、出来るだけ中線に近づけた。チャンバーはその位置に6時間そのままにした後に取り除き、0.9%食塩水とガーゼを用いて残存した検体を拭き取った。感作は、合計3回、3週間に週1回の頻度で繰り返した。

惹起；最終感作暴露14日後、惹起適用した。検体は感作段階と同じ方法で投与したが、感作に用いた部位とは異なる中線の反対側の部位とした。暴露6時間後、チャンバーを取り除き、皮膚については0.9%食塩水およびガーゼを用いて残存した検体を拭き取った。

刺激性によって引き起こされる皮膚反応と感作によって引き起こされる皮膚反応を区別するため、雌雄各5例の動物（予め未処置）を感作暴露処理した動物と同様に惹起手順に供した。

再惹起；最初の惹起後の反応が判然としなかったことから、最初の惹起1週間後に2回目の惹起を行った。同じ方法で行ったが、新しい適用部位（予め未処置）を用い、検体は水に希釈し75%の混合液とした。予め未処置の動物10例を刺激性対照とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

観察項目： 惹起処理、再惹起処理のそれぞれ24時間および48時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

なお、判定は以下の基準に従って判定した。

反応なし	0
非常に軽度(かろうじて識別できる)の紅斑、通常融合しない	0.5
軽度(はっきりした)紅斑、通常融合している	1
中等度の紅斑	2
浮腫、組織の損傷または痂皮形成をとまなう/あるいはとまなわない重度の紅斑	3

試験結果： 各観察時間における感作性変化の結果を下表に示す。

試験群	検体	動物数	観察期間	紅斑					Ed <sup>1</sup>	E <sup>2</sup>	W <sup>3</sup>	B <sup>4</sup>	P <sup>5</sup>	IIS <sup>6</sup>	SI <sup>7</sup>
				0	0.5	1	2	3							
惹起															
1 感作群	原体 100%	20	24	3	8	9	0	0	0	0	0	0	10	a	0.7
		20	48	3	9	8	0	0	1	0	0	0			0.6
2 対照群	原体 100%	10	24	2	5	3	0	0	0	0	0	-	-	0.6	
		10	48	2	7	1	0	0	0	0	0			0.5	
再惹起															
1 感作群	原体 75%	20	24	19	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03
		20	48	20	0	0	0	0	0	0	0	0			0.0
2 対照群	原体 75%	10	24	10	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0.0	
		10	48	10	0	0	0	0	0	0	0			0.0	

<sup>1</sup>Ed = Edema浮腫、<sup>2</sup>E = Eschar痂皮、<sup>3</sup>W = White tissue白化組織、<sup>4</sup>B = Black/dark tissue黒化/暗色化組織

<sup>5</sup>P = Positive response陽性反応；24時間 and/or 48時間の観察で1以上の評点がついた動物数

<sup>6</sup>IIS = Incidence Index of Sensitization感作性の発生指数 = P/N x 100, ここでNは試験群の総動物数

<sup>7</sup>SI = Severity Index強度指数 = 紅斑の評点の合計をNで除した数

<sup>a</sup> 対照群に皮膚反応が認められたことから、この値は算出しなかった。

1998年9月16日から10月16日に実施した陽性対照を用いた最新の試験において10例(雌雄各5例)の陽性対照動物に既知感作性物質ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を投与した。DNCBに対して100%の動物に陽性反応がみられ、対照群では、惹起処理後の処理部位の皮膚に何ら変化は認められなかった。

試験期間を通して全ての動物は生存し、試験終了時まで体重は増加した。週1回の観察では、異常はみられなかった。感作期間中、100%チオベンカルブ原体を投与した数例の動物では、最初の感作暴露後に非

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

常に軽度～軽度の紅斑が認められた。その後、感作段階期間中を通して皮膚反応の発現率および強度は低下した。

惹起時、100%チオベンカルブ原体を投与した部位では、20例中10例の試験動物に明らかな皮膚反応（評価点1以上）が認められた。検体投与群の動物の強度指数は、24および48時間でそれぞれ0.7および0.6であった。しかし、100%チオベンカルブ原体を投与した部位では、同様な反応が刺激性対照群の動物に認められた：惹起時、24時間では刺激性対照群の動物10例中3例および48時間では10例中1例の動物に評価点1以上の反応が認められた。刺激性対照群の動物に対する強度指数は、24および48時間でそれぞれ0.6および0.5であった。

従って、再惹起はより刺激性の少ない濃度（75%）で実施した。再惹起時、75%チオベンカルブ原体を投与した部位では、20例の試験動物に非刺激性濃度に対する明らかな皮膚反応（評価点1以上）はみられず、同じ濃度について刺激性対照群の動物ではいずれも評価点1以上でないことが確認された。再惹起時のチオベンカルブ原体に対する感作性の発現指数は0%であり、刺激性対照群の動物のそれぞれの強度指数0.0および0.0と比較して、検体投与群の動物に対する強度指数は24および48時間でそれぞれ0.03および0.0であった

結論として、本試験条件下において、チオベンカルブ原体はモルモットに皮膚感作性を引き起こす可能性は認められなかった。従って、EPAガイドラインに準拠するとチオベンカルブ原体は感作性物質でない、と分類される

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 64)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1993年

検体の純度： (ロット番号VDL-112-15a, SR#11351)、  
(ロット番号VDL-112-20c, SR#10203)

供試動物： Sprague-Dawley CrI:CD\*BR系ラット、1群雌雄12~16匹、開始時45日齢、  
体重：雄197~262 g、雌133~175 g、

投与年月日： 1993年1月18日

投与方法： 検体を0.7%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC・Na)/1%Tween® 80水溶液に懸濁させた。投与量は0, 100, 500, 1000 mg/kgとし、いずれの投与群においても投与容量が5 ml/kgとなるように懸濁液を調製した。

用量設定根拠； 投与量は、事前に用量100~1000 mg/kgで行なった用量設定試験の結果に基づいた。この試験において、1000 mg/kg投与群の雌2匹が死亡し、200 mg/kgおよびそれ以上の薬量投与群にみられた主要な症状は歩行状態の変化であった。また、最大反応の時間は2~4時間と推定された。

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を1日2回(午前および午後)観察した。

1000 mg/kg投与群の雌で投与3日後に1例の死亡が認められた。

一般状態； 一般状態の観察は、全動物について毎日観察した。ただし、総合的機能観察を行った日には、一般状態については記録しなかった。

認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

性別	投与後の観察における累積観察頻度/観察動物数							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	100	500	1000	0	100	500	1000
症状\検査動物数	12	12	12	16	12	12	12	16
死亡	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
歩行の変化								
歩行時の揺れ、よろめき、ぐらつき	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3
虚脱	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
活動低下	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
爪先立ち歩行	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
鼻周辺部の乾燥赤色物質	2/2	2/1	4/3	7/6	2/2	1/1	2/2	9/7
前肢の乾燥赤色物質	0/0	0/0	1/1	3/2	1/1	0/0	1/1	5/3
生殖器周辺の黄色着染	0/0	0/0	1/1	2/2	0/0	0/0	0/0	6/5
腹部腹面の乾燥橙色物質	0/0	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1
背面後部の橙色物質	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/1
眼球突出	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1

検体投与に関連した一般状態の変化は、500 mg/kg投与群の雄および1000 mg/kg投与群の雌雄に限られた。最も注目すべき症状である歩行運動の変化は、試験開始1日後に500 mg/kg投与群の雄1頭に、また試験開始1, 2または4日後に1000 mg/kg投与群の雌4頭に認められた。1000 mg/kg投与群の雌1頭では試験開始1日後に眼球突出が見られた。

体重変化； 個体別体重を、試験開始当日、7日後および14日とに記録した。

いずれの投与群においても体重および体重増加への影響は認められなかった。

総合的機能観察 [FOB]； 動物全頭（第1群から第3群は群・性別に各12頭；第4群は性別に各16頭）の観察を投与前、および投与約4時間後に行なった。FOBはホワイトノイズ発生器を取り付けた防音室内で行い、ホームケージ内での観察は飼育室内で行った。全動物について以下に記載した項目について観察した。

a. ホームケージ内での観察

姿勢、嘔みつき、痙攣/振せん、閉眼（眼瞼）、糞粘稠度

b. 手にとった状態での観察

ケージからの移しやすさ、手の中での動物の取り扱いやすさ、流涙/色素涙、流涎、立毛、被毛の外観、閉瞼、呼吸数/特徴、赤色/堅い分泌物、粘膜/眼/皮膚の色、眼球突出、筋肉の緊張

c. オープンフィールドでの観察（2分間の観察時間での評価）

運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振せん、排尿/排便、毛づくろい、歩行スコア、突飛な行動/常同行為、逆行、第一歩までの時間（秒）

d. 感覚検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

接近反応、接触反応、驚愕反応、テールピンチ反応、瞳孔反応、まばたき反応、前肢の伸展、後肢の伸展、正向反射、嗅覚性方向反応

e. 神経筋の観察

後肢伸筋強度、握力-後肢および前肢、後肢の開脚幅、ロータロッドパフォーマンス

f. 生理学的所見

カタレプシー、体重、体温

投与の影響に起因する、または投与の影響の可能性があると考えられた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	100	500	1000	0	100	500	1000
投与量 (mg/kg)	0	100	500	1000	0	100	500	1000
症状\検査動物数	12	12	12	16	12	12	12	15
ホームケージ内での観察 (匹数)								
姿勢の変化								
- 腹這い、四肢は開脚する場合あり	0	0	0	1				
- うずくまり、頭を垂れる					0	0	0	2
- 横臥、四肢は宙に上げる					0	0	0	1
手にとった状態での観察 (匹数)								
赤色沈着物								
- 鼻の上/周辺部					0	1	1	7*
- 口の上/周辺部	0	0	3	3	0	0	4	5*
青白色の眼								
柔らかい筋弛緩状態	0	0	0	1	0	0	0	1
オープンフィールドでの観察 (匹数)								
歩行運動の変化								
- 正常					12	11	6*	11
- 爪先歩行					0	1	3	1
- 歩行失調	0	1	0	2	0	0	3	3
運動量の低下								
- 軽度の歩行数の減少					12	11	6*	11
- 中程度の歩行数の減少 (4-6歩毎に倒れる)					0	1	4	2
- 中程度の歩行数の減少 (4-6歩毎に倒れる)					0	0	2	2
異常行動/常同行動								
- 空間識失調 (歩行しものに躓く)					0	0	1	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

性別	雄				雌			
	0	100	500	1000	0	100	500	1000
投与量 (mg/kg)	0	100	500	1000	0	100	500	1000
症状\検査動物数	12	12	12	16	12	12	12	15
感覚機能の観察 (匹数)								
接近反応の消失	0	0	0	3	0	0	0	1
接触反応の消失	0	0	0	2				
驚愕反応の消失	0	0	0	4	0	0	2	0
テールピンチ反応の消失	0	0	0	3	0	0	1	0
正向反射								
- 軽度の非同調					0	0	0	1
- 体側面から着地					0	0	1	2
神経筋の観察 (匹数)								
後肢抵抗力の減少	0	1	0	4	1	1	1	3
生理学的所見								
体温	38.9	38.2**	37.9**	37.5**	39.0	38.4	37.5**	37.4**

Dunnet' s Test, \*: P<0.05, \*\* P<0.01

#### a. ホームケージ内での観察

検体投与に関連する所見は投与0日の1000 mg/kg群のみで認められた。投与7日および14日におけるFOBでは対照群と差は認められなかった。

投与0日の1000 mg/kg群での影響は、姿勢の変化（雌1匹で腹這い）および3匹の雌（2匹は頭を垂れてうずくまっている状態；1匹は横臥し四肢を宙に上げている状態）に認められた。

#### b. 手に取った状態での観察

検体投与に関連する所見は投与0日の500および1000 mg/kg群のみで認められた。

投与0日の口の上/周辺部の赤色沈着物は500 mg/kg群の雄3匹および雌4匹に、また1000 mg/kg投与群の雄3匹および雌5匹に認められた。鼻の上/周辺部の赤色沈着物は投与0日に1000 mg/kg投与群の雌7匹で認められた。加えて1000 mg/kg群では雌1匹に青白色の眼色と柔らかい筋弛緩状態が認められ、雄1頭でもこの筋弛緩状態が認められた。

#### c. オープンフィールドでの観察

歩行運動の変化が500 mg/kg群の雌および1000 mg/kg群の雌雄に認められた。さらに異常行動/常同行動が500および1000 mg/kg群の雌に認められた。

運動量の低下は500 mg/kg群の雌2匹（16.7%）（中程度）および1000 mg/kg群の雄2匹（12.5%）（軽度）また雌2匹（13.3%）（中程度）に認められた。

歩行運動の変化（爪先歩行および歩行失調）は500 mg/kg群の雌の半数に認められた。1000 mg/kg群では雄の2匹（12.5%）に歩行失調が認められ、雌の4匹（26.7%）に爪先歩行あるいは歩行失調が認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

められた。また、500 mg/kg群の雌1匹および1000 mg/kg群の雌3匹に歩行し物に躓く行動が認められ、これは歩行運動の変化および運動量の低下と関連していると考えられた。

d. 感覚機能の観察

500 mg/kg群の雌および1000 mg/kg群の雌雄で、投与0日のみに感覚運動に変化が認められた。1000 mg/kg群の雄では接近反応、接触反応、驚愕反応およびテールピンチ反応の消失が投与0日に無処理より高い頻度であった。正向反射では500 mg/kg群の雌の1匹および1000 mg/kg群の雌の2匹が体側面から着地した。

e. 神経筋の観察

1000 mg/kg群では投与0日のみに雄の4匹 (25%)、雌の3匹 (20%) に後肢抵抗力の減少が認められた。

f. 生理学的所見

500および1000 mg/kg群の雌雄で投与0日に有意な群平均体温の低下が認められた。投与0日の100 mg/kg群の雄の平均体温は対照群よりも低かった ( $p < 0.01$ ) が、試験前と同じ値であったことから検体投与の影響ではないと判断した。

自発運動；動物全頭（第1群から第3群は群・性別に各12頭；第4群は性別に各16頭）の観察を投与前、および投与約4時間後、ならびに試験開始7および14日後に行なった。自発運動は全自発運動および歩行運動の2つに分けた。自発運動は、細かい運動技能（即ち、毛づくろい；1本ないし2本の隣接する光線の中断）および歩行運動（3本ないしそれ以上の連続する光線の中断）の組み合わせとして定義した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	100	500	1000	0	100	500	1000
症状\検査動物数	12	12	12	16	12	12	12	16
投与前の自発運動計測数								
全歩行運動	1761	1377	1970	1440				
全自発運動計測数	954	682*	1047	734				
投与0日の自発運動計測数								
全歩行運動	820	411*	491*	423*	833	700	502*	415*
- サブセッション1	404	220*	309	202*	407	339	271*	267*
- サブセッション2	203	56*	125	66*	201	183	117	76*
- サブセッション3	105	65	25	81	159	120	55*	22*
- サブセッション4	109	70	32	74	65	58	60	50
全自発運動計測数	1569	736*	918*	752*	1679	1298	930*	752*
- サブセッション1	734	400*	563	371*	839	671	533*	513*
- サブセッション2	384	104*	221*	128*	401	317	197*	143*
- サブセッション3	251	120	48*	141	304	209	91*	40*
- サブセッション4	200	112	86	112	135	101	109	81
投与7日の自発運動計測数								
全歩行運動	1448	1335	1638	1350				
全自発運動計測数	859	710	920	749				
投与7日の自発運動計測数								
全歩行運動	1903	1893	1618	1434*				
全自発運動計測数	1149	1113	976	821*				

Dunnet's Test, \*: P<0.05, \*\*: P<0.01

500および1000 mg/kg群の雌雄において投与0日の測定で歩行運動および全自発運動が用量依存的に減少した。全体の平均歩行計測数は、500および1000 mg/kg群の雄で対照群と比較してそれぞれ40および48%、また雌ではそれぞれ40および50%減少した。もっとも顕著な差が認められたのは、雄では500 mg/kg群のサブセッション2および3で、1000 mg/kg群では初めの2回のサブセッションで、雌では両方の用量ともに初めの3回のサブセッションで認められた。全体の全自発運動量計測数は、500および1000 mg/kg群の雄でそれぞれ41および52%減少し、雌ではそれぞれ45および54%減少した。もっとも顕著な差が認められたのは500 mg/kg群の雄ではサブセッション2および3で、1000 mg/kg群の雄では初めの2回のサブセッションで、雌では両方の用量ともに初めの3回のサブセッションで認められた。投与0日の100 mg/kgの投与群の雄における全体の平均歩行計測数および全自発運動計測数は、対照群の数値よりも低く、有意であった(p<0.05;それぞれ50および53%)が、この群では投与前の計測でも対照群より低値または低値傾向を示していたことから投与に関連したものではないと考えられた。

投与14日の1000 mg/kg群の雄において全体の平均歩行計測数と全自発運動量に認められた統計学的有意差は、同様の反応が投与7日に観察されなかったことから投与に関連したものではないと考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査； 試験中に死亡が認められた動物は剖検を行った。14日間の観察の後、各群の生存動物は全て二酸化炭素吸入によって安楽死させた後、灌流処理した。脳重量および脳の寸法（長さおよび幅）について記録した。脳および脊髄の著しい変化、異常な着色、病変は全て記録した。

#### 1. 計画外の死亡

投与3日後に死亡した1000 mg/kg群の雌1匹では、膀胱に赤色の液体および緑色の化膿性内容物、黄色の胃内容物、赤色化した腎赤皮髄境界部、ならびに体表面各所の赤色斑を含んでいた。死亡の原因は特定できなかったが、用量設定試験で同じ用量での死亡および死亡前の一般状態の変化から投与に関連しているものと考えられた。

#### 2. 脳重量および寸法

脳重量と寸法に影響は認められなかった。

病理組織学的検査；14日間の観察の後、各群の生存動物は全て二酸化炭素吸入によって安楽死させた後、灌流処理した。神経病理検査のために、対照群および高用量群の雌雄各5例の動物から中枢および末梢神経組織を摘出した。これらの動物に認められた病変が自然発生的であったか否かを明らかにするため、さらに対照群および高用量群の残りの雌雄各5例から神経組織を摘出した。神経組織は適宜プラスチックまたはパラフィンに包埋し、切片に切った後、ヘマトキシリンおよびエオジン染色した。以下の神経組織を定性的病理組織学的検査用の標本とし、検鏡した。

##### 中枢神経系の組織<sup>a</sup>

脳-前脳、大脳中心部、中脳、小脳および橋、並びに延髄

脊髄-頸椎の隆起C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>および腰椎の隆起T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>、ガッセル神経節/三叉神経、T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>の腰椎後根神経節、T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>の腰椎後根神経線維、T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>の腰椎前根神経節、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>の頸椎後根神経節、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>の頸椎後根神経線維、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>の頸椎前根神経節、視神経、眼

##### 末梢神経系の組織<sup>b</sup>

坐骨神経（大腿中部および坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、前肢<sup>c</sup>、尾<sup>c</sup>

(a-パラフィンに包埋した、b-プラスチックに包埋した、c-将来評価をする可能性を考慮し保存した)

対照群および1000 mg/kg群の雌雄各5例から採取した中枢および末梢神経組織の検査では、いずれの神経組織にも症状は認められなかった。

以上の結果より、500および1000 mg/kgで単回経口投与を行ったとき、神経筋、活動、感覚、自律神経系、生理的な各領域において一過性の影響が認められた。しかし、これらの影響は非特異的な一般毒性を考えられ、神経毒性的影響とは考えられなかった。

無毒性量（NOAEL）は100 mg/kg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クマイ化学工業株式会社にある。

(5) 急性遅発性神経毒性

ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験

(資料 21)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1978年

検体の純度 :

試験動物 : ニワトリ (品種 : Shavers 855系), 12~14ヶ月齢 (体重1.5~2.5kg), 1群雌10匹

方 法 : 投与量設定のため実施した予備試験におけるLD<sub>50</sub>値は2,629 mg/kgであった。これに基づき検体をコーン油に希釈し0, 400, 800, 1600 mg/kgの投与レベルで経口投与した。22日目に再度投与した。

陽性対照としてTOCPの580 mg/kgを経口投与した。

観察項目 : 一般状態, 神経症状について, 毎日観察し, 体重は投与直前, 投与後1, 2, 3, 8, 15, 21, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 30, 37, 38および43日に測定した。

43日目に生存動物をペントバルビトン・ナトリウムで麻酔し, 神経組織 (頸髄、胸腰髄、仙髄、左右坐骨神経) を摘出して病理組織学的に検査した。

結 果 : 検体の全投与群で観察期間中神経毒性症状は認められなかった。

陽性対照群では投与後13~14日に運動障害が認められた。

病理組織学的には, 陽性対照群に軸索の腫脹および脱髄が認められたが, 検体投与群にはみられなかった。

以上の結果から本剤を2回投与したが, 遅発性神経毒性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クマイ化学工業株式会社にある。

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 22)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1972年

検体の純度 :

試験動物 : ddy-S系マウス, 1 群雌雄各40匹 開始時5週齢

試験期間 : 3ヶ月 (1972年6月24日~1972年9月23日)

投与方法 : 検体を0, 30, 100, 300及び3000ppmの濃度で飼料に混入し, 3ヶ月間にわたって随時摂食させた。  
飼料は1ヶ月に1回調製した。

検体投与量は, 急性経口毒性値 (LD<sub>50</sub>) から算出した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても死亡は認めなかった。

3000ppm投与群で投与後1週間雌雄とも立毛が認められ, 動作が緩慢となったが, 2週間後には回復した。

体重変化 : 投与期間中, 毎週1回体重を測定した。

3000ppm投与群で雌雄とも投与直後から体重増加抑制が認められ, 対照群と比べて統計的有意差もあり, 検体投与の影響と考えられた。

摂餌量 : ケージ当たり (10匹/ケージ) の摂餌量を週1回測定し, 個体当りの摂餌量を算出した。

3000ppm投与群雌雄および100ppm投与群雌の総飼料摂取量にやや少い傾向が認められた。

検体摂取量 : 摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は下表の通りである。

投与群 (ppm)	対照群	30	100	300	3000	
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	6.7	16.7	50.0	517.2
	雌	0	4.0	16.0	48.0	500.0
	平均	0	5.4	16.4	49.0	508.6

血液学的検査 : 投与後4週及び投与終了時に各群雌雄10匹ずつ対象として腹部大動脈から採血し, ヘマトクリット値 (HCT), ヘモグロビン量 (HGB), 白血球数 (WBC), 赤血球数 (RBC), 平均血球容積 (MCV), 平均血球色素量 (MCH), 平均血球色素濃度 (MCHC) および白血球百分率を測定した。

下表に対照群と比べ, 統計学有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検査項目	30ppm		100ppm		300ppm		3000ppm			
	雄		雌		雄		雌			
	4	13	4	13	4	13	4	13		
HCT							↓		↓	↓
HGB				↓			↓	↓		↓
RBC		↑		↓		↑	↑	↓	↓	↑
MCV		↓		↑		↓	↓	↑		↓
MCH		↓		↑		↓	↓	↑		↓
MCHC				↓		↑				↑
WBC	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

統計学的有意差：↑↓P<0.05, ↑↓P<0.01, ↑↓P<0.001 (Student's t test)

HCT, HGBは各群とも正常値範囲内で検体投与の影響とは考えなかった。

他の検査項目も正常範囲内か、もしくは、薬量相関性が認められず検体投与の影響は明らかでなかった。

血清生化学検査：上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて、カルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素およびSGOTを測定した。いずれの検査項目も正常値範囲内の変動であり、検体投与の影響は認めなかった。

尿検査：投与後4週及び投与終了時に各群雌雄5匹ずつ対象として、採尿し、潜血、糖、蛋白、pHについて検査した。

各検査時期とも検体投与の影響は認めなかった。

臓器重量：投与終了時に各群雌雄10匹ずつ対象として、解剖ののち脳、心、肺、肝、腎、脾、副腎、精巣、卵巣の重量を測定した。また対体重比も算出した。

下表に対照群に比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄				雌			
	30	100	300	3000	30	100	300	3000
投与群 (ppm)								
体重				↓	↓		↓	↓
脳重量 対体重比		↑		↑				↓
心重量 対体重比	↑	↑						↓
肺重量							↓	↓
肝重量 対体重比				↑			↓	↑
腎重量 (左)				↓		↓	↓	↓
腎重量 (右)				↓		↓	↓	↓
脾重量 対体重比				↑				
副腎重量 (左)								↓
精巣重量 (左)			↑	↑	/			
精巣重量 (右)			↑	↑				
対体重比 (左)		↑	↑	↑				
対体重比 (右)		↑	↑	↑				
卵巣重量 (左)								↓

統計学的有意差：↑↓P<0.05, ↑↓P<0.01, ↑↓P<0.001 (Student's t test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

雄の肝，脾（3000ppm投与群），精巣（300ppm以上の投与群）の増加，腎（3000ppm投与群）の減少および雌の脳，心，肺，副腎および卵巣（3000ppm投与群），腎（100ppm以上の投与群）の減少は検体投与に影響するものと考えられた。

肉眼的病理検査：投与終了時に各群雌雄10匹ずつ対象として検査を行った。

投与群に認められた所見は対照群にも認められ，検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として，重量測定臓器，脾，胃，大腸，小腸について，病理標本を作成し検鏡した。

肝のグリソン鞘の細胞浸潤，腎の間質浸潤細胞，膀胱内の尿円柱，副腎髄質の空胞形成等が対照群を含む全群に散発的に認められたが，いずれの変化も検体投与によるものとは考えられなかった。

以上の結果から，本剤の3ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として，100ppm投与群以上に臓器重量の変動，また3000ppm投与群に体重増加抑制がみられたことより最大無作用量は30ppm（雄 6.7mg/kg/day，雌 4.0mg/kg/day）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クミアイ化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (参考資料)

(資料 23)

試験機関

[非GLP]

報告書作成年 1972年

検体の純度 :

試験動物 : Wistar系ラット, 1群雌雄各25匹, 開始時5週齢

試験期間 : 6ヶ月 (1972年2月3日~1972年8月2日)

投与方法 : 検体を0, 30, 100, 300及び1000ppmの濃度で飼料に混入し, 6ヶ月間にわたって随時摂食させた。  
飼料は毎週調製した。

検体投与量は急性経口毒性値 (LD<sub>50</sub>) から算出した。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの群においても死亡は認めなかった。

1000ppm投与群雌雄で投与2週後に立毛が認められ, 5週後にはやや軽度になったが, 終了時まで完全な回復は認めなかった。

体重変化 : 投与期間中毎週1回, 体重を測定した。

100ppm以上の投与群で雌雄とも体重増加抑制が認められ, 対照群と比べて統計的有意差もあり, 検体投与の影響と考えられた。

摂餌量 : 摂餌量を週1回測定し個体別に1日当りの摂餌量を算出した。

100ppm以上の投与群で雌雄とも摂餌量の低下が認められ, 対照群と比べて統計学的有意差もあり, 検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量 : 摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は下表の通りである。

投与群 (ppm)	対照群	30	100	300	1000	
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	2.5	8.5	25.4	83.8
	雌	0	2.8	8.6	26.7	90.2
	平均	0	2.7	8.6	26.1	87.0

血液学検査 : 投与後13週に各群雌雄各10匹および投与終了時に各群雌雄各15匹を対象として腹部大動脈から採血し, ヘマトクリット値 (HCT), ヘモグロビン量 (HGB), 赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), 平均血球容積 (MCV), 平均血球色素量 (MCH), 平均血球色素濃度 (MCHC) および白血球百分率を測定した。

白血球数及び白血球百分率の投与終了時の対象動物は, 各群雌雄各5匹とした。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

投与群, 性別 検査時期 (週)	30ppm				100ppm				300ppm				1000ppm			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26
H C T		↓					↓	↓	↓							
H G B			↓				↓	↓	↓		↓		↓			↓
R B C				↓		↓		↓	↓	↑		↓				↓
M C V		↓		↑			↓	↑	↑	↓		↑		↑		↑
M C H		↓	↓	↑			↓	↑		↓	↓	↑				↓
MCHC			↑				↓		↓		↓					↓
W B C				↓		↑				↑						

統計学的有意差：↓↑P<0.05, ↑↓P<0.01, ↑↓P<0.001 (Student's t test)

雌の100ppm以上の投与群の投与後13週の検査で認められた、HGB及びMCHCの低下以外の変化はいずれも正常値範囲内か薬量相関性のない変動と考えられる。

血清生化学検査：上記の血液学的検査における同一の検査期間、動物を対象として、その血清を用いて、カルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) およびSGOTを測定した。

また投与終了時に血清乳酸脱水素酵素アイソザイム像の分析および、血液学的検査と同一検査時期に各群雌雄10匹を対象として、蛋白電気泳動検査を行った。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群, 性別 検査時期 (週)	30ppm				100ppm				300ppm				1000ppm				
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	13	26	
カルシウム	↑				↑			↓		↑			↓		↑		↓
無機リン酸塩	↓			↓	↓			↑		↓			↑				↓
糖								↑			↑	↑		↑			↑
尿素窒素			↓		↑					↑	↓	↑	↑	↑	↑	↓	↑
尿酸		↓					↓						↑		↑		↑
コレステロール	↑		↑		↑		↑	↓				↓		↑			
総蛋白	↑			↓	↑	↓	↓	↓		↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓
アルブミン	↑		↓		↑	↑	↓		↑	↑	↓		↑		↓		↑
総ビリルビン	↓		↓	↓			↑	↓				↑	↓	↓	↓	↓	↓
ALP		↓			↓	↓			↓	↓			↓	↓	↓	↓	↓
LDH						↑		↓					↓				↓
SGOT	↑						↓	↓				↓	↓	↓	↓	↓	↓

統計学的有意差：↓↑P<0.05, ↑↓P<0.01, ↑↓P<0.001 (Student's t test)

上記のうち、1000ppm投与群雌雄のALPの減少、100ppm以上の投与群雌のLDH及びSGOTの減少以外の変化はいずれも正常値範囲内か薬量相関性のない変動と考えられる。

またLDHアイソザイム像の分析結果は、300ppm以上の投与群で統計的有意差のある変化が認められ検体投与による肝障害に起因すると考えられた。

蛋白電気泳動検査では、検体投与に起因する変化は認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

尿検査：投与後4, 13及び26週時に各群雌雄5匹ずつについて尿量, 色調, 濃度, 潜血, 糖, 蛋白及びpHを検査した。

各検査時期とも各投与群の影響は認めなかった。

臓器重量：投与終了時に各群雌雄15匹ずつ対象として, 解剖ののち脳, 心, 肺, 肝, 腎, 脾, 副腎, 精巣及び卵巣の重量を測定した。また対体重比も算出した。

下表に対照群に比べ統計的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄				雌			
	30	100	300	1000	30	100	300	1000
投与群 (ppm)								
体重		↓	↓	↓		↓	↓	↓
脳重量 対体重比		↑	↑	↑		↑	↑	↓
心重量 対体重比			↓	↑	↑		↑	↑
肺重量 対体重比		↑	↑	↑				↓
肝重量 対体重比			↓	↑		↓	↓	↑
腎重量 (左) 重量 (右) 対体重比 (左) 対体重比 (右)			↓	↓	↑	↑	↑	↑
脾重量 対体重比			↓	↓				↓
副腎重量 (左) 対体重比 (左) 対体重比 (右)			↑	↑		↑	↑	↑
精巣重量 (左) 対体重比 (左) 対体重比 (右)	↑	↑	↑	↑				
卵巣重量 (右)								

統計学的有意差：↓ ↑ P < 0.05, ↑ ↓ P < 0.01, ↑ ↓ P < 0.001 (Student's t test)

100ppm以上の投与群で認められた変動は, 検体投与による影響と考えられる。

肉眼的病理検査：投与終了後時に各群雌雄15匹ずつ対象として検査を行った。

認められた所見は, いずれも自然発生的な変化であり, 検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：投与終了時に各群雌雄10匹ずつ対象として, 重量測定臓器, 脾, 胃, 大腸, 小腸, 膀胱, 甲状腺について病理標本を作成し, 検鏡した。

肝の肝細胞萎縮, 小巣状壊死, 実質内細胞浸潤, グリソン鞘の細胞浸潤, 腎の黄褐色色素沈着, 尿細管の拡張を伴う尿円柱および肺の細胞壁および血管壁周囲の細胞浸潤等が認められたが, いずれの変化も対照群を含む全群に散発的に認められ検体投与によるものとは考えられなかった。

以上の結果から本剤の6ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として, 100ppm以上の投与群に体重増加抑制, 臓器重量の変動がみられたことより, 最大無作用量は30ppm (雄2.5mg/kg/day, 雌2.8mg/kg/day) 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クマイ化学工業株式会社にある。

3) ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 89)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 2008年

検体の純度 :

試験動物 : SD系ラット (Cr1:CD (SD)), 開始時50~56日齢

毒性試験群 : 1群雌雄各10匹,

回復性試験群 : 1群雌雄各5匹 (対照群および2250 ppm投与群のみ)

衛星群 (アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性測定試験群) : 1群雌雄各10匹

動物は、ケージ当り5匹を収容した。

試験期間 : 毒性試験及びAChE活性測定試験, 13週間投与 (2007年8月9日~2007年11月9日)

回復性試験, 13週間投与+4週間休薬 (2007年8月9日~2007年12月6日)

投与方法 : 検体を0, 250, 750及び2250ppmの濃度で飼料に混入し, 13週間にわたって随時摂食させた。高用量群については回復群として13週間の投与後、4週間にわたり検体を含まない飼料を与えた。

飼料は2週間毎に調製した。

検体投与濃度は、1972年に

で実施されたチャールズリバー社

のアルビノラットを用いた90日間混餌投与毒性試験では1980及び5400 ppm投与群で摂餌量の減少と体重の低値が認められている。本試験の実施に当たり予備試験として2000 ppmを2週間投与したところ、投与後4日では摂餌量の低下と体重の減少が認められたが、その後は摂餌量及び体重の増加が確認され、死亡や一般状態の変化も観察されなかったことから2250 ppmが高用量として適切であると判断した。中間および低用量はそれぞれ公比3で除した750及び250 ppmとした。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 一般状態及び生死を1日2回観察した。

いずれの群においても投与期間および回復期間中に、検体投与による死亡および一般状態の変化は認めなかった。

AChE活性測定試験における750 ppm投与群の雄1匹が4週目のコリンエステラーゼ測定用血液採取時の麻酔から回復せず死亡した。

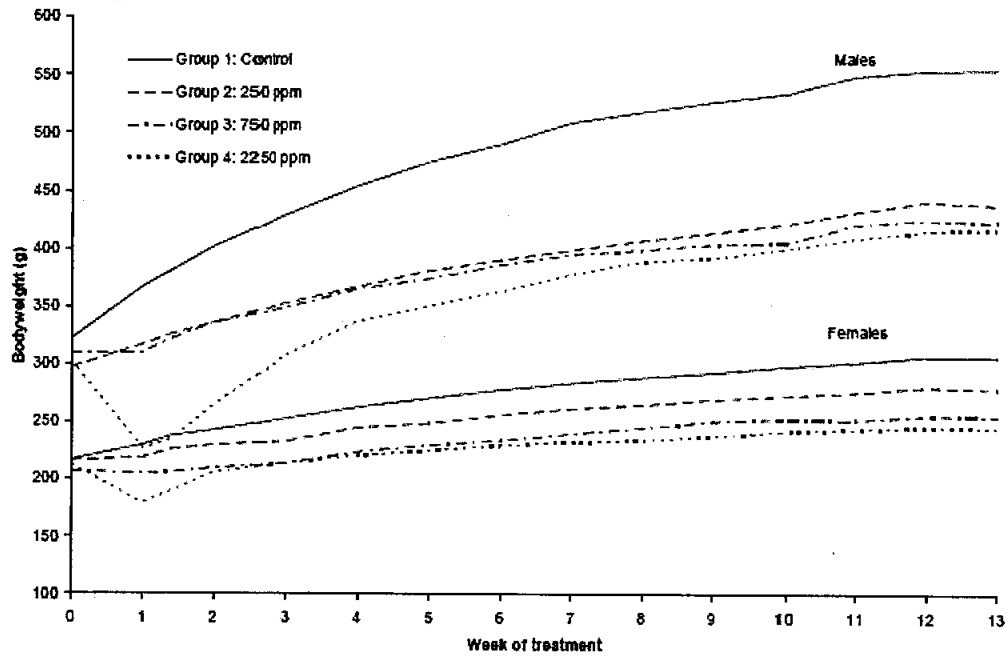
体重変化 : 投与期間中毎週1回、体重を測定した。最初の1週間で投与群に体重への影響が認められたことから、投与開始後2週では投与後11日にも体重を測定した。

投与1週目に雌雄の750及び2250 ppm投与群で体重が減少または停滞し、雌雄の250 ppm群でも体重増加量が低値を示した。2250 ppm投与群では、その後 (投与1週~13週) の体重増加量は対照群とほぼ同等であった。250あるいは750 ppm投与群では投与1週~13週における体重増加量は対照群より低かったが、個体間による変動が大きくまた投与群と対照群間の個体別体重が重なり合っており、250 ppm投与群と750 ppm投与群の体重増加の低下に容量相関性がないことから、毒性的意義は小さいものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

Bodyweight - group mean values (g) - main study animals

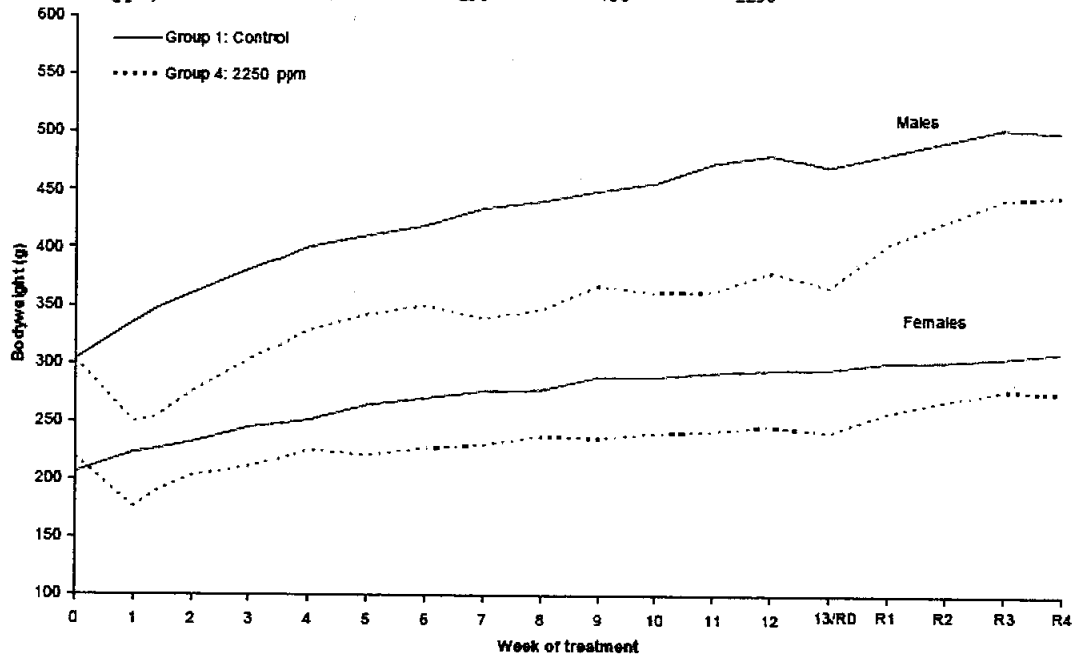
Group	:	1	2	3	4
Compound	:	Control	Thiobencarb	Thiobencarb	Thiobencarb
Dose Level (ppm)	:	0	250	750	2250



\* Twice weekly bodyweight taken in Week 2 due to rapid bodyweight loss

Bodyweight - group mean values (g) - recovery study animals

Group	:	1	2	3	4
Compound	:	Control	Thiobencarb	Thiobencarb	Thiobencarb
Dose Level (ppm)	:	0	250	750	2250



\* Twice weekly bodyweight taken during Week 2 due to rapid bodyweight loss

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

図. 毒性試験及び回復性試験における平均体重の推移

表. 体重および体重増加量 (g)

投与濃度 (ppm)	毒性試験群 (雄)							回復性試験群 (雄)			
	体重		体重増加量					体重		体重増加量	
	13週	0~1週	0~13週	1~13週				R4週	R0~R4週		
0	527	-	41	212	-	171	-	500	-	30	-
250	438↓	(83)	20↓	140↓	(66)	121↓	(71)	-	-	-	-
750	423↓	(80)	-1↓	113↓	(53)	113↓	(66)	-	-	-	-
2250	400↓	(76)	-69↓	97↓	(46)	166	(97)	445	(89)	79↑	(263)

投与濃度 (ppm)	毒性試験群 (雌)							回復性試験群 (雌)			
	体重		体重増加量					体重		体重増加量	
	13週	0~1週	0~13週	1~13週				R4週	R0~R4週		
0	303	-	15	89	-	75		310	-	15	-
250	273↓	(92)	4↓	63↓	(71)	60↓	(80)	-	-	-	-
750	253↓	(83)	-2↓	48↓	(54)	50↓	(67)	-	-	-	-
2250	241↓	(80)	-37↓	28↓	(31)	65↓	(87)	275↓	(89)	34	(227)

注: かつこ内は対対照%

統計学的有意差: ↑↓ p<0.05, ↑↑ p<0.01 (Dunnett's test, Shirley's test, William's test またはt-test)

摂餌量 : ケージ当りの摂餌量を2日に1回記録し、週あたりの摂餌量を算出した。

表. 週当たり平均摂餌量 (g/動物/週)

投与濃度 (ppm)	雄						雌					
	1週		1~13週		2~13週		1週		1~13週		2~13週	
0	192	-	181	-	180		149	-	135	-	134	
250	159	(83)	160	(88)	160	(89)	128	(86)	124↓	(92)	124	(93)
750	129↓	(67)	155	(86)	158	(88)	111↓	(74)	113↓	(84)	113↓	(84)
2250	45↓	(23)	141↓	(78)	145↓	(81)	60↓	(40)	113↓	(84)	117↓	(87)

注: かつこ内は対対照%

統計学的有意差: ↑↓ p<0.05, ↑↑ p<0.01 (William's test)

すべての投与群で雌雄とも投与の初期には用量相関を伴った摂餌量の低下が認められた。その後程度の改善が認められたもののすべての投与群において対照群よりも摂餌量は低値で推移した。2250 ppm投与群の雌雄で投与1週に認められた初期の摂餌量の減少と体重の減少は検体の非嗜好性によるものと考えられた。投与の残りの期間には摂餌量に回復が認められたが、概して摂餌量は対照群より低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

検体摂取量：摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は下表の通りである。

投与群 (ppm)		対照群	250	750	2250
平均検体摂取量)	雄	0	15.0	44.2	130.8
(mg/kg/day)	雌	0	17.5	51.8	160.4

眼科学検査：投与開始前及び投与13週に対照群と2250 ppm投与群の全動物について、眼付属器、角膜、強膜、前眼房、虹彩、水晶体、硝子体及び眼底を検査した。

投与13週の検査において、2250 ppm投与群の雌雄に検体投与による影響は認められなかった。

上記の結果から回復期間終了時には検査を実施しなかった。

血液学検査：投与後13週に各群雌雄各10匹（毒性試験群及び回復試験群から各5匹ずつ）について、また回復期間の4週にすべての回復試験の動物について一晩絶食させた後、舌下静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値 (Hct)、ヘモグロビン量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、白血球数 (WBC)、好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数、大型非染色球数、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

表. 血液学検査 [投与13週] (数値は対照群の値に対する割合(%))

項目	性別・投与濃度			雌			
	雄	250	750	2250	250	750	2250
RBC				105 ↑			
MCH				97 ↓			94 ↓
MCHC							98 ↓
MCV							96 ↓
PT							106 ↑

統計学的有意差: ↑ ↓ p<0.05, ↑ ↓ p<0.01 (William's test)

表. 血液学検査 [回復期間4週] (数値は対照群の値に対する割合(%))

項目	性別・投与濃度			雌			
	雄	250	750	2250	250	750	2250
Hct							96 ↓
Hb							95 ↓

統計学的有意差: ↑ ↓ p<0.05, ↑ ↓ p<0.01 (t-test)

投与13週における検査で2250 ppm投与群の雄では赤血球数が有意に増加し、MCHが低値を示

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

した。個体別の赤血球数は大部分が対照群の数値の範囲 (8.02 - 9.26 x10<sup>12</sup>/L) に入っていたが、その上限近くに集中する傾向 (対照群の上限範囲を超えた動物は3/10例) があったことから投与による軽微な変化であることが示唆された。MCHの低値は、赤血球数の増加に伴った変化であると考えられた。2250 ppm投与群の雌ではMCH, MCHCおよびMCVが低値を示したが、ヘマトクリット値, ヘモグロビン量および赤血球数に対照群との違いがなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。2250 ppm投与群の雌でプロトロンビン時間が延長し、検体投与による変化によるものと考えられたが、毒性学的意義がある変化とは考えなかった。

4週の回復期間後の検査で2250 ppm群の雌でヘマトクリット値とヘモグロビン量が低値を示したが、投与13週においては対照群と差がなかったことから偶発的な変化であると考えられた。

血液生化学検査：上記の血液学的検査における同一の検査期間、動物を対象として、その血漿を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリフォスファターゼ (ALP), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), 総ビリルビン(Bili), 尿素窒素, クレアチニン, 血糖, 総コレステロール, ナトリウム, カリウム, 塩素, カルシウム, 無機リン, 総蛋白, アルブミン。

A/G比は、総蛋白とアルブミン濃度から算出した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

表. 血液生化学検査 [投与13週] (数値は対照群の値に対する割合(%))

項目	性別・投与濃度		雄		雌	
	250	750	2250	250	750	2250
ALP		154 ↑	122 ↑		153 ↑	147 ↑
ALT		174 ↑				
AST		(118)				78 ↓
尿素窒素		52 ↓	140 ↑			126 ↑
クレアチニン		131 ↑	138 ↑			
血糖					128 ↑	135 ↑
総コレステロール			149 ↑			
カリウム		109 ↑	113 ↑			112 ↑
塩素			98 ↓			98 ↓
カルシウム			105 ↑			
総蛋白			109 ↑			
アルブミン		106 ↑	111 ↑			

統計学的有意差: ↑ ↓ p<0.05, ↑ ↓ p<0.01, かつこ内の数値は有意差なし

(Dunnett' s test, Shirley' s testまたは William' s test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表. 血液生化学検査 [回復期間4週] (数値は対照群の値に対する割合 (%))

項目	性別・投与濃度		雄		雌	
	-	-	2250	-	-	2250
ALP	-	-	(128)	-	-	-
尿素窒素	-	-	(128)	-	-	-
無機リン	-	-	-	-	-	80 ↓

統計学的有意差:\* p<0.05, \*\* p<0.01, かつこ内の数値は有意差なし

(Dunnett' s test, Shirley' s test, William' s testまたはt-test)

投与13週の血液生化学検査において、750及び2250 ppm投与群の雌雄でALPが高値を示し、750 ppmの方が高い値を示した。750 ppm投与群の雄ではALT及びASTも高値又は高値傾向を示した。2250 ppm投与群の雌ではASTが低値を示した。2250 ppm投与群の雌雄で尿素窒素が、2250 ppm投与群の雄でクレアチニンが高値を示した。2250 ppm投与群の雄で総コレステロールの高値が、750及び2250 ppm投与群の雌で血糖の高値が認められた。750及び2250 ppm投与群の雄でアルブミンが高値を示し、2250 ppm投与群の雄では総蛋白も高値を示した。2250 ppm投与群の雌雄で塩素の低値が、また2250 ppmの雄でカルシウムの高値が認められたが、その程度は軽微で毒性学的意義は低いと考えられた。

尿素窒素とクレアチニンの高値は、腎臓に見られた病理所見と関連し腎クリアランスが影響を受けた結果であることが示唆され、毒性学的意義があるものと考えられた。尿素窒素の高値は、腎臓に病理所見が認められなかった750 ppm投与群の雄でも認められたが、尿素窒素の高値は腎臓での病理所見が明確になる前から見られる変化と考えられた。2250 ppm投与群の雌で見られた尿素窒素の高値、750及び2250 ppmの雌雄で見られたカリウムの高値及び2250 ppm投与群の雌雄で見られた塩素の低値については、上記の腎臓への影響を示唆するものであるが、明確なものではなかった。

回復期間4週の2250 ppmを投与した回復群の雄ではALPおよび尿素窒素が高値傾向であったがその程度は改善していた。他の項目は対照群と同等であった。

血球及び血漿中のアセチルコリンエステラーゼ：投与開始後2, 4, 8, 13週および回復期間の最後にAChE測定試験群の全動物の後眼窩静脈叢から血液を採取した。血液試料は30分以内に遠心分離により血球と血漿に分離した。血球は2%Triton X-100緩衝液で希釈し血球の溶血血液を作成した。血漿および溶血血液試料は分析まで-70℃で保存した。血漿アセチルコリンエステラーゼ活性 (CHPA) および血球アセチルコリンエステラーゼ活性 (CHCA) は、Ellmanら (1961) の方法により測定した。

脳アセチルコリンエステラーゼ：回復期間の完了後、AChE測定試験群の全動物を二酸化炭素で麻酔し、脳を採取し正中線で切断した。左側の脳の重量を測定し、液体窒素中で凍結した後、-70℃で保存した。脳試料は分析時に2%Triton X-100緩衝液中で均質化し、脳アセチルコリンエステラーゼ (CHBA) をEllmanら (1961) の方法により測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表. 血球, 血漿中および脳コリンエステラーゼ活性 (数値は対照群の値に対する割合(%))

項目	性別・投与濃度			雌		
	250	750	2250	250	750	2250
血球コリンエステラーゼ						
投与前						
投与2週		71 ↓				
投与4週	87 ↓	85 ↓	83 ↓		131 ↑	112 ↑
投与8週						
投与13週						122 ↑
回復期間4週	-	-		-	-	
血漿コリンエステラーゼ						
投与前						
投与2週		114 ↑	118 ↑			
投与4週		118 ↑	139 ↑			
投与8週		123 ↑	124 ↑			
投与13週	113 ↑	116 ↑	122 ↑			
回復期間4週	-	-		-	-	
脳コリンエステラーゼ						
投与13週						
回復期間4週	-	-	94 ↓	-	-	

統計学的有意差: ↑ ↓ p<0.05, ↑ ↓ p<0.01 (William' s test)

- : 動物群なし

血球および血漿のコリンエステラーゼ活性は、統計学的に有意な値が認められるが、投与濃度との相関がなく阻害よりもむしろ高値を示していることから、検体がアセチルコリンエステラーゼ阻害には関連していないものと考えられた。

脳コリンエステラーゼ活性は投与13週および回復期間4週のいずれにおいても投与群と対照群に差がないものと考えられた。

尿 検 査 : 投与13週に各群雌雄10匹ずつについて一夜尿を採取し、以下の項目の測定を行った。

色調, 尿量, 比重, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, 尿沈渣

また、回復期間4週のすべての動物 (5匹) について一夜尿を採取し、尿量, pH, 比重および蛋白の測定を行った。

表. 尿検査 [投与13週] (数値は対照群の値に対する割合(%))

項目	性別・投与濃度			雌		
	250	750	2250	250	750	2250
尿量		65 ↓	80 ↓			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表. 尿検査 [回復期間4週] (数値は対照群の値に対する割合(%))

項目	性別・投与濃度		雄			雌		
	-	-	2250	-	-	2250	-	-
比重								98 ↓
蛋白								52 ↓

統計学的有意差: ↑ ↓ p<0.05, ↑ ↓ p<0.01 (William' s test)

投与13週の750及び2250 ppm群の雄では尿量が低下したが投与量との相関がなく、腎臓に認められた病理所見との関連も明確ではなかった。750 ppm投与群で最も尿量が少なかった雄1匹(No. 47)では腎臓に投与による影響と考えられる病理所見が認められなかった。また2250 ppm投与群の雄では、尿量の少なかった動物の2/3で腎臓に所見が認められたが、腎臓に所見の認められた残りの動物では尿量の減少が認められなかった。対照群と2250 ppm投与群の雄の尿量に大きな違いがなかったこともふまえ、尿量の低値については毒性学的意義はないものと考えた。

回復期間4週の2250 ppm投与群の雌において比重と蛋白が低値を示したが、投与13週で対照群との差が認められていないことから偶発的なものと考えられた。

**臓器重量** : 投与終了時および回復期間終了時に各群のすべての生存動物について、以下の臓器重量を測定した。また、剖検の直前の体重を用いて、比体重値(相対重量)を算出した。

副腎, 脳, 精巣上体, 心臓, 腎臓, 肝臓, 卵巣, 脾臓, 精巣, 胸腺, 甲状腺(副甲状腺を含む), 子宮(子宮頸管を含む)

表8. 臓器重量[投与13週] (数値は対照群の値に対する割合(%))

検査項目		性別および投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		250	750	2250	250	750	2250
体重		79 ↓	76 ↓	75 ↓	90 ↓	84 ↓	81 ↓
肝臓	相対重量			143 ↑		114 ↑	131 ↑
精巣	相対重量			123 ↑			
副腎	実重量					76 ↓	78 ↓
脳	実重量					95 ↓	97 ↓
卵巣	実重量				78 ↓	73 ↓	88 ↓

統計学的有意差: ↑ ↓ p<0.05, ↑ ↓ p<0.01 (William' s testまたはShirley' s test)

投与13週の2250 ppm投与群の雌雄および750 ppm投与群の雌において肝臓の相対重量が増加した。

投与13週の750及び2250 ppm投与群の雌で副腎, 脳及び卵巣の実重量が, 250 ppm投与群の雌で卵巣の実重量が低下した。また2250 ppm投与群の雄で精巣の相対重量が増加した。これらの変化は, いずれの臓器にも病理学的変化が認められなかったことから体重が減少したことを反映した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クミアイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査：投与終了後時に各群雌雄10匹ずつ、回復期間終了時に回復試験群のすべての動物（5匹）対象として検査を行った。

表. 肉眼的病理検査 [投与13週]

性別		雄				雌			
投与量		0	250	750	2250	0	250	750	2250
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	腫大	0	0	0	2	0	0	0	0

投与13週の雄の2匹に肝臓の腫大 (enlargement) が認められた。

回復期間4週では、投与によると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を行った動物について以下の器官の病理標本を作成し、すべての高用量群および対照群の動物の標本について検鏡した。

副腎、脳、大腿骨、心臓、腎臓、肝臓、肺、脊髄、胸骨、胃、甲状腺、子宮

なお高用量群および対照群からそれぞれ雄3匹、雌1匹からの腎臓について $\alpha 2\mu$ -グロブリン免疫染色標本を作製し、検鏡した。

表. 病理組織学的検査 [投与13週]

性別		雄				雌			
投与量		0	250	750	2250	0	250	750	2250
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉中心性肝細胞肥大								
	軽微	0	7	6	5	0	0	4	7
	軽度	0	0	0	5	0	0	0	3
	合計	0	7**	6**	10***	0	0	4*	10***
腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	好塩基性尿細管, 皮質								
	軽微	3	2	7	6	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	3	0	0	0	0
	合計	3	2	7	9**	0	0	0	0
	尿細管硝子滴沈着, 皮質								
	軽微	0	0	5	10	0	0	0	0
	合計	0	0	5*	10***	0	0	0	0
	円柱, 髄質								
	軽微	0	0	1	6	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
	合計	0	0	1	8***	0	0	0	0

統計学的有意差: \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 (Fisher's test)

注: 統計処理は合計のみについて実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表. 病理組織学的検査 [回復期間4週]

	性別	雄				雌			
		0	-	-	2250	0	-	-	2250
腎臓	投与量	0	-	-	2250	0	-	-	2250
	検査動物数	5	-	-	5	10	-	-	5
	好塩基性尿細管, 皮質								
	軽微	1			3	0			0
	合計	1			3	0			0
	円柱, 髓質								
軽微	0			5	0			0	
合計	0			5*	0			0	

統計学的有意差: \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 (Fisher's test)

投与13週の750及び2250 ppm投与群の雌雄ならびに250 ppm投与群の雄で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝細胞には壊死や繊維化が認められず回復もしていることから、適応性の変化であると考えられる。

腎臓では750及び2250 ppm投与群の雄で腎皮質に用量相関を伴った好塩基性尿細管の発生頻度が増加した。さらに750及び2250 ppm投与群の雄ではいずれも用量相関を伴った皮質尿細管硝子滴沈着及び髓質に円柱が認められた。これらの変化について対照群及び2250 ppm投与群の雄3匹ずつについて $\alpha_2\mu$ -グロブリンの免疫染色を行ったところ、差が認められなかった。

上記の結果から検体の標的臓器は腎臓であると考えられた。雄ラットの腎臓に見られる硝子滴沈着はしばしば $\alpha_2\mu$ -グロブリンによる特異的な変化として知られているが腎臓の免疫染色では対照群と投与群に違いが認められなかった。皮質の好塩基性尿細管は通常対照群にも見られる所見であるが、750及び2250 ppm投与群の雄では発生頻度が増加しており毒性影響であると考えられた。

回復期間4週の2250 ppm投与群の雄で皮質に好塩基性尿細管の発生頻度が増加し、髓質に円柱が認められた。皮質に尿細管硝子滴沈着の所見が認められず、好塩基性尿細管の頻度が減少していることから、腎臓への影響が回復していることが確認されたが、髓質の円柱はすべての回復群雄で軽微ではあるが認められた。

以上の結果から、750及び2250 ppm投与群の雄で見られた腎臓の変化は毒性学的意義のある変化であった。750及び2250 ppm投与群の雌雄ならびに250 ppm投与群の雄の肝臓に見られた変化は可逆的であり毒性学的意義はないものと考えられた。すべての投与群に認められた摂餌量の減少と体重の減少ならびに体重増加量の低値は、検体の非嗜好性によるものと考えられた。従って、本試験におけるNOAELは雄で250 ppm (15.0 mg/kg/day)、雌で2250 ppm (160.4 ppm) 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クミアイ化学工業株式会社にある。

#### 4) イヌを用いた4週間経口毒性予備試験

(資料 70)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1984年

検体の純度：

供試動物： ビーグル犬（投与開始時点で約6ヶ月齢） 対照群および投与群いずれも雌雄各2匹

投与期間： 4週間（1983年5月17日～1983年6月15日）

材料および方法：

検体を1群2例の雄および2例の雌にカプセルで0（対照群），1，4，16および64 mg/kg/dayの用量で4週間、経口投与した。カプセルは投与日の前7日を越えないように調製し、冷蔵保存した。

・死亡率及び一般状態：

イヌの明らかな毒性症状、瀕死状態および死亡について1日2回観察した。各イヌの詳細な状態の観察は少なくとも週に1回行った。

死亡は認められなかった。一般状態は、64 mg/kg/day群の雄1匹において投与2週目に1度、16 mg/kg/day群の雌2匹（1匹は投与3日目、もう1匹は3、7および13日目）に嘔吐が見られた。唾液過多が4 mg/kg/day群の雌2匹および64 mg/kg/day群の雌1匹に見られた。他の症状については、軟便、下痢、食欲不振、鼻端の乾燥、強膜の充血、瞬膜弛緩および消瘦が認められたが、群全体を通じてランダムに起こった偶発的な症状であった。

身体検査では、投与に関連した症状は認められなかった。

・体重：体重は試験前の時期から毎週測定した。

64 mg/kg/day群では、雄で対照群および低用量群と比較して、体重増加量が減少した。16 mg/kg/day群では雌で体重増加量のわずかな減少が認められたが、64 mg/kg/dayでの雌の体重増加は低用量群（1 mg/kg/day）と同等であった。対照群よりも低い体重増であったイヌは4匹認められた。それらは、1 mg/kg/day群の雌1匹、16 mg/kg/day群の雌1匹および64 mg/kg/dayの両雄であった。

・摂餌量：カプセルを投与した4時間後に、量り取った飼料を与えた。

増加した16 mg/kg/day群の雄を除き、摂餌量は概して、投与群では対照群と比較して減少した。

・眼科学的検査：投与開始前と投与4週目に眼科学的検査（瞳孔散瞳試験）を行った。

投与に関連した症状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クミアイ化学工業株式会社にある。

・血液学検査： 投与開始前および投与4週目に20時間後の絶食の後に試料を採取し、以下の項目について調べた。投与に関連した影響は認められなかった。

【ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、網状赤血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間、血漿プロトロンビン時間、MCH、MCV、MCHC】

・血液生化学検査：投与開始前および投与4週目に20時間後の絶食の後に試料を採取し、以下の項目について調べた。また、血漿と赤血球のコリンエステラーゼ活性について、試験開始前7日間隔で2回、および投与1、2、3および4週目に測定した。脳のコリンエステラーゼ活性は試験終了時に測定した。

【コレステロール、クレアチニン、血液尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ、クレアチンホスホキナーゼ、γグルタミルトランスぺプチダーゼ、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、絶食時血糖値、リン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、尿素、総ビリルビン】

投与により影響が認められたパラメーターは、血漿の偽（ブチリル）およびアセチルコリンエステラーゼ活性のみであった。16および64 mg/kg/dayの投与群において投与期間（投与1、2、3および4週）を通じて全動物において活性の減少が認められた。4 mg/kg/day群の反応は軽微であり、1 mg/kg/day群では影響がなかった。測定結果を以下に示す。

偽コリンエステラーゼ(μM/ml/分)

性別	雄					雌				
	0	1	4	16	64	0	1	4	16	64
投与量mg/kg/day										
投与前1回目	8.3	6.9	9.0	5.2	8.2	6.2	6.7	6.9	5.7	7.2
投与前2回目	7.7	6.3	8.2	4.7	7.4	6.0	6.4	6.4	5.6	7.0
投与後1週間	6.4	5.1	6.2	2.1	2.0	5.6	5.4	4.6	2.3	1.4
2週間	6.7	5.1	6.3	2.4	1.6	5.5	5.1	4.7	2.5	1.6
3週間	7.3	5.5	6.5	2.2	1.6	5.8	5.7	5.0	2.5	1.7
4週間	6.2	4.8	5.6	2.0	1.7	5.1	5.0	4.3	2.7	1.7

アセチルコリンエステラーゼ(μM/ml/分)

性別	雄					雌				
	0	1	4	16	64	0	1	4	16	64
投与量mg/kg/day										
投与前1回目	3.8	3.2	4.3	2.4	3.9	2.9	3.2	3.2	2.7	3.3
投与前2回目	3.7	3.2	4.0	2.3	3.6	3.0	3.3	3.1	2.7	3.3
投与後1週間	3.2	2.7	3.2	1.2	1.4	2.9	2.8	2.4	1.4	1.0
2週間	3.1	2.5	3.0	1.2	1.2	2.7	2.5	2.3	1.4	1.1
3週間	3.3	2.6	3.1	1.2	1.2	2.8	2.8	2.4	1.4	1.2
4週間	3.5	2.8	3.3	1.2	1.4	3.0	3.0	2.5	1.6	1.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

・尿検査：投与開始前および投与4週目に20時間後の絶食の後に試料を採取した。

投与に関連した症状は認められなかった。

・器官重量測定、肉眼的病理検査、及び病理組織検査：

試験終了時に各イヌを剖検し肉眼で異常を検査した。その後、器官重量を測定し、病理組織検査を行った。いずれも投与に関連した症状は認められなかった。

結論：カプセル投与による、検体の4、16および64 mg/kg/dayでのイヌへの4週間経口

投与は、血漿のブチリルおよびアセチルコリンエステラーゼ活性を減少させたが、赤血球と脳の活動には影響を及ぼさなかった。体重もまた、64 mg/kg/dayの雄では減少した。

以上から、無作用量 (NOEL) は1 mg/kg/day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クミアイ化学工業株式会社にある。

5) イヌを用いた13週間経口毒性試験

(資料 71)

## 代替の理由書

チオベンカルブのイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験は、以下の試験成績から90日間のイヌへの毒性が評価可能であるため、試験実施を要しないと考えられる。具体的理由は下記(1)・(2)の通り。

### 反復経口投与予備試験(4週間)(イヌ)

(1) イヌ1年間反復経口投与毒性試験の予備試験として、4週間カプセル反復経口投与毒性試験を、1群雌雄各2匹を用いて0、1、4、16、64mg/kg/dayの用量で実施した。その結果、4、16および64 mg/kg/day群で血漿コリンエステラーゼ活性値が対照群に対して減少していた。また、64mg/kg/day群の雄において、体重増加抑制が認められた。そのほかにも検体投与による毒性影響は認められなかった。

NOELは1mg/kg/dayであった。

(2) 上記試験結果をもとにイヌ1年間反復経口投与毒性試験を0、1、8、64mg/kg/dayの用量で実施した(既提出)結果、64mg/kg/day群の雄、8mg/kg/day群の雌において、体重増加抑制が、8mg/kg/day以上の投与群において血漿コリンエステラーゼ活性低下が認められた。

その他は、血球、脳コリンエステラーゼ活性をはじめ、一般状態、摂餌量、血液学検査、生化学検査、眼科学検査、尿検査、病理学検査等において検体投与による毒性影響は高用量群まで認められなかった。

NOELは1mg/kg/dayであった。

従って、上記の4週間のイヌ反復経口投与毒性試験成績により90日間反復経口投与毒性を評価することに科学的妥当性があると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 なし)

原体を用いた急性経皮毒性試験の結果が、「強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、試験を実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性試験

(資料 なし)

原体を用いた急性吸入毒性試験の結果が、「強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、試験を実施しなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットにおける亜急性 (13週間) 神経毒性試験

(資料 63)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1993年

検体の純度:

供試動物: Sprague-Dawley Cr1:CD\*BR系ラット、1群雌雄各10匹、開始時43日齢、  
体重: 雄187~220 g、雌136~167 g、

投与期間: 13週間 (1993年2月23日 ~ 1993年5月28日)

投与方法: 検体を0.7%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC·Na)/1%Tween\* 80水溶液に懸濁させ、  
0、2、20及び100 mg/kg/dayの投与量となるよう調製 (それぞれ0、0.4、4.0、20 mg/ml) し、  
カニューレを用いて13週間にわたって経口投与した。投与液は1週間に1回調製した。

用量設定根拠: 投与量は、ラットにおける繁殖試験

(1987) Reproduction Study by Oral Forced Administration of Thiobencarb in Rats、資料 80) から得られた結果に基づいて選択した。

観察・検査項目及び結果:

死亡率: 生死を1日2回 (午前および午後) 観察した。

全ての動物は、計画屠殺時まで生存した。

一般状態: 全動物の一般状態の観察は、毎日投与前および投与約4時間後に記録した。ただし、総合的機能観察を行った日には、投与前の一般状態について記録しなかった。

認められた所見を次表に示す。

性別	投与4時間後の観察における累積観察頻度/観察動物数							
	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	2	20	100	0	2	20	100
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
鼻 赤色物質	7/ 4	9/ 6	17/ 7	31/ 9	4/ 4	10/ 6	11/ 5	17/ 8
口 赤色物質	0/ 0	0/ 0	4/ 3	7/ 6	0/ 0	1/ 1	3/ 2	11/ 5
黄褐色着染	0/ 0	1/ 1	13/ 7	22/ 7	0/ 0	1/ 1	6/ 6	15/ 7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検体投与に関連した一般症状は、投与4時間後の観察に限定した場合20および100 mg/kg/day群の雌雄において、鼻および口周囲の赤色物質並びに口周囲の黄褐色着染が散発的に認められた。これらの一般症状は2 mg/kg/day群の雌雄でも認められたが、投与との関係は明らかではなかった。

体重変化： 個体別体重を、投与1週間前から毎週記録した。

投与群間に有意差が認められた測定時期の結果を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	2	20	100	0	2	20	100
試 験 動 物 数		10	10	10	10	10	10	10	10
平均体重 (g)	0週	203	199	202	199	153	152	152	154
	1週	261	255	255	251	174	172	167	170
	7週	450	443	441	431	252	250	236	228*
	10週	500	485	480	474	267	265	253	244*
	13週	534	510	512	498	281	281	268	254*
平均体重 増加量(g)	12~13週	9	5	7	2	3	2	5	-3*
累積体重 増加量(g)	0~2週	105	100	101	99	43	41	34*	34*
	0~5週	203	202	194	191	80	78	67	62*
	0~6週	226	227	218	214	94	90	79	72**
	0~7週	247	244	240	231	99	98	85	74**
	0~8週	264	258	251	248	103	98	89	81**
	0~9週	282	274	267	263	105	105	92	85*
	0~10週	297	286	278	274	114	113	101	91**
	0~11週	310	293	290	286	118	119	104	95*
	0~12週	323	306	303	297	125	127	111	103*
	0~13週	331	311	310	299	128	129	116	100**

Dunnet's Test, \*: P<0.05 \*\*: P<0.01

20 mg/kg/day群の雌および100 mg/kg/day群の雄および雌における平均体重は、1週目から試験期間（13週）を通じて対照群より低かった。平均体重増加量に対する対照群との全期間（0~13週）での差は、20 mg/kg/day群の雌では9%、100 mg/kg/day群の雄および雌ではそれぞれ10および22%であった。

20 mg/kg/day群の雄または2 mg/kg/day群の雌雄では、平均体重および体重増加量に対する影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率： 個体別摂餌量は、投与1週間前から毎週記録した。

投与群間に有意差が認められた測定時期の結果を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	2	20	100	0	2	20	100
試験動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
摂餌量 (g/動物/day)	0~1週	26	25	26	24*	17	17	17	16
摂餌量 (g/kg/day)	0~1週	111	111	112	105*	106	107	104	99
	4~5週	70	72	74**	71	83	84	85	83
	5~6週	65	67	69*	68	79	81	84	82
	6~7週	63	63	67*	64	73	75	77	80*
	8~9週	59	59	62*	61	72	73	76	79
	9~10週	56	56	59*	57	68	71	75	75
	10~11週	56	55	60	58	67	71	71	76**

Dunnet' s Test, \*: P<0.05 \*\*: P<0.01

摂餌量は、投与1週目(0~1週)に100 mg/kg/day群の雄では僅かに低下したが、残りの試験期間では対照群の値と同等であった。100 mg/kg/day群の雌および20 mg/kg/day群の雄において、いくつかのg/kg/day摂餌量が、対照群より僅かに高かったが、これは対照群との体重差によるものであった。

総合的機能観察 [FOB]: 投与前、および投与後の3、7および12週に行った。FOBはホワイトノイズ発生器を取り付けた防音室内で行い、ホームケージ内での観察は飼育室内で行った。全動物について以下に記載した項目について観察した。

a. ホームケージ内での観察

姿勢、噛みつき、痙攣/振せん、閉眼(眼瞼)、糞粘稠度

b. 手にとった状態での観察

ケージからの移しやすさ、手の中での動物の取り扱いやすさ、流涙/色素涙、流涎、立毛、被毛の外観、閉瞼、呼吸数/特徴、赤色/堅い分泌物、粘膜/眼/皮膚の色、眼球突出、筋肉の緊張

c. オープンフィールドでの観察

運動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振せん、排尿/排便、毛づくろい、歩行スコア、突飛な行動/常同行為、逆行、第一歩までの時間(秒)

d. 感覚検査

接近反応、接触反応、驚愕反応、テールピンチ反応、瞳孔反応、まばたき反応、前肢の伸展、後肢の伸展、空中立ち直り反射、嗅覚性方向反応

e. 神経筋の観察

後肢伸筋強度、握力-後肢および前肢、後肢の開脚幅、ロータロッドパフォーマンス

f. 生理学的所見

カタレプシー、体重、体温

対照群と比較して統計学有意差が認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

検査項目	性別 \\投与量 (mg/kg/day) 検査時期(週)\\	雄				雌			
		0	2	20	100	0	2	20	100
体重 (g)	-1週	147.3	143.7	145.9	144.2	122.3	122.6	122.3	123.4
	3週	351.2	344.1	344.0	339.3	212.0	210.0	201.1	201.7
	7週	452.7	446.7	443.2	428.9	252.0	248.0	238.2	229.5*
	12週	526.3	505.3	505.4	496.0	277.6	278.5	262.8	251.5*

Dunnett' s Test, \*: P<0.05 \*\*: P<0.01

ホームケージ内での観察、手に取った状態での観察、オープンフィールドでの観察、感覚検査を、神経筋の観察では、対照群と投与群との間に明らかな差は認められなかった。

生理学的所見では、検体投与はカタレプシーまたは体温に悪影響を及ぼさなかった。

100 mg/kg/day群の雄および20と100 mg/kg/day群の雌における平均体重は、対照群の値と比較し試験3、7および12週目に減少した。これらは、週ごとの体重データの記録と一致した。平均体重では、2 mg/kg/day群の雌雄または20 mg/kg/day群の雄に影響はみられなかった。

自発運動： 各群雌雄各10例について観察を投与前、および投与後3、7および12週に行った。自発運動は全身運動および歩行運動の2つに分けた。全身運動は、細かい運動技能（即ち、毛づくろい：1本ないし2本の隣接する光線の中断）および歩行運動（3本ないしそれ以上の連続する光線の中断）の組み合わせとして規定した。

全身および歩行運動に関する自発運動の評価を行なったところ、投与群および対照群間に明らかな差は認められなかった。

肉眼的病理検査： 灌流処置終了後、各群雌雄各10例の動物から採取した肝臓および腎臓の臓器重量を測定した。また脳重量および脳の寸法（長さおよび幅）についても記録した。臓器に明らかな肉眼的変化、異常な着色または病変があれば記録した。対照群と比較して統計学有意差が認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

検査項目\	雄				雌			
	0	2	20	100	0	2	20	100
臓器重量								
肝臓(g)	23.38	24.83	26.16	30.78**	14.26	12.99	14.26	17.38*
腎臓(g)	5.32	5.16	5.77	6.32*	2.85	2.94	3.04	3.16
相対臓器重量(体重比)								
最終体重(g)	536	512	514	501	282	280	266	255*
肝臓 (%)	4.403	4.852	5.054*	6.138**	5.005	4.631	5.350	6.853**
腎臓 (%)	1.000	1.014	1.123	1.265**	1.005	1.052	1.142*	1.242**
相対臓器重量(脳重量比)								
脳重量(g)	2.04	2.07	1.99	2.03	1.89	1.82	1.81	1.80
肝臓 (%)	1152	1199	1319	1529**	753.8	717.0	794.4	969.8**
腎臓 (%)	262.1	249.1	290.3	312.9*	150.6	162.3	169.0	175.9*

Dunnet' s Test, \*: P<0.05 \*\*: P<0.01

#### a. 臓器重量

20 mg/kg/day群の雄および100 mg/kg/day群の雌雄における肝重量の増加、100 mg/kg/day群の雌雄における腎重量の増加は、検体の投与に起因するものであった。雄における肝臓重量の増加には、用量相関性が認められた。

肝絶対重量および（最終体重および脳重量に対する）相対重量は、20 mg/kg/day群の雄および100 mg/kg/day群の雌雄において用量依存的に増加した。

100 mg/kg/day群の雄および雌における腎絶対重量と相対重量は、雌の絶対重量を除き統計的に有意であった。20 mg/kg/day群の雌における最終体重に対する腎相対重量が高かったが、これは最終体重の平均値が僅かに低いことに起因するものであった。

#### b. 脳重量および寸法

脳絶対重量の平均値および脳の長さおよび幅の平均値は、対照群の値と比較して明らかな差はみられなかった。

病理組織学的検査：各群雌雄各10例の動物は、投与期間終了後二酸化炭素吸入によって安楽死させた後、灌流処理した。神経病理検査のために、対照群および高用量群の雌雄各5例の動物から中枢および末梢神経組織を摘出した。これらの動物に認められた病変が自然発生的であったか否かを明らかにするため、さらに対照群および高用量群の残りの雌雄各5例から神経組織を摘出した。神経組織は適宜プラスチックまたはパラフィンに包埋し、切片に切った後、ヘマトキシリンおよびエオジン染色した。以下の神経組織を定性的病理組織学的検査用の標本とし、検鏡した。

#### 中枢神経系の組織\*

脳—前脳、大脳中心部、中脳、小脳および橋、並びに延髄

脊髄—頸椎の隆起C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>および腰椎の隆起T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>、ガッセル神経節/三叉神経、T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>の腰椎後根神経節、T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>の腰椎後根神経線維、T<sub>13</sub>~L<sub>4</sub>の腰椎前根神経節、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>の頸椎後根

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

神経節、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>の頸椎後根神経線維、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>の頸椎前根神経節、視神経、眼末梢神経系の組織<sup>a</sup>

坐骨神経（大腿中部および坐骨切痕）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経

(a - パラフィンに包埋した、b - プラスチックに包埋した)

認められた主要な病理組織学的所見を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)	性別	雄		雌	
		0	100	0	100
組織	所見\検査動物数	10	10	10	10
頸椎後根 神経節	所見なし	4/5	5/5	5/5	5/5
	中心性ニッスル小体消失	1/5	NA	0/5	0/5
坐骨神経	所見なし	9/10	8/10	10/10	8/10
	軸索変性	0/10	1/10	0/10	1/10
	digestion chambers	1/10	1/10	0/10	1/10
	軸索の腫脹	0/10	0/10	0/10	1/10
	脱髄	1/10	0/10	0/10	0/10
脛骨神経	所見なし	10/10	7/10	5/5	5/5
	軸索変性	0/10	1/10	0/5	0/5
	digestion chambers	0/10	2/10	0/5	0/5
腓骨神経	所見なし	10/10	8/10	5/5	5/5
	digestion chambers	0/10	2/10	0/5	0/5

Kolmogorov-Sminovの片側検定 (\*検定手法) \* : P<0.05 \*\* : P<0.01

対照群および100 mg/kg/day群の雌雄各5例から採取した中枢および末梢神経組織の最初の検査では、100 mg/kg/day群に以下の病変が認められた。坐骨神経の軸索変性and/or坐骨神経にdigestion chamber (雌雄各1例)。坐骨神経に軸索の腫脹 (雌1例)。脛骨神経の軸索変性あるいはdigestion chamberおよび腓骨神経のdigestion chamber (雄2例)。100 mg/kg/day群におけるこれらの所見の発現率は、WILの背景データで認められたものを上回っていた。

先の検討で認められた病変が自然発生的であるかどうかを明らかにするため、対照群と高用量群の、残りの雄の坐骨神経、脛骨神経および腓骨神経、ならびに残りの雌の坐骨神経を検査した。100 mg/kg/day群では、digestion chamberが雄1例の坐骨神経および雄1例の脛骨神経に認められた。digestion chamberは対照群の雄1例の坐骨神経にも認められた。また、この雄では、坐骨神経に脱髄も認められた。

以上の検討結果から、最初に検査を行なった高用量群の一連の動物に認められた病変は、起源は自然発生的であると思われる。100 g/kg/day群における病理組織学的検査において、検体投与に関係した神経病理学的病変は認められなかった。

本試験の結果に基づいて、全身毒性に対するNOAEL (無毒性量) は2 mg/kg/dayであり、神経毒性に対するNOAELは100 mg/kg/day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クミアイ化学工業株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 なし)

有効成分が、「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当することから、試験を実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(1 1) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料 24)

試験機関

[GLP対応]

報告書作成年 1984年

検体の純度：

試験動物：Fischer 344系ラット，1群雌雄各100匹及び投与前臨床検査用として雌雄各20匹，開始時5～6週齢，投与後26，52，79，104週に各群雌雄各10匹を中間屠殺し，108週後に全生存動物を屠殺した。

動物の供試状況は下表のとおりである。

毒性区分では慢性毒性作用の有無，発がん性区分では腫瘍性病変の出現を検討した。

区 分	計画 期間	総動 物数	性別，群 (ppm)，動物数								
			雄				雌				
			0	20	100	500	0	20	100	500	
毒性区分	投与前	40		20				20			
	26週	80	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	52週	80	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	79週	80	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	104週	80	10	10	10	10	10	10	10	10	10
発がん性 区 分	生涯 (108週)	480	60	60	60	60	60	60	60	60	60

試験期間：112週（投与開始から剖検終了まで；1980年9月3日～1982年11月5日）

投与方法：検体を0，20，100及び500ppmの濃度で飼料に混入し，最高112週にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定のため予備試験を実施し，その結果を参考とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群よりも投与群で高頻度に認められた臨床症状としては，100又は500ppm投与群の雌における後肢のびらん及び雄における脱毛と疥癬であった。

ウィルス感染を示す症状（鼻汁，頸部の腫張，ラッセル音，眼瞼発赤）が投与11～16週に対照群を含む全群に認められたが，発生から2～3週間以内にほぼ回復した。

毒性区分（0～104週）及び発がん性区分（0～108週）の試験終了時の死亡率（%）は下表のとおりである。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

区 分	雄				雌			
	0ppm	20ppm	100ppm	500ppm	0ppm	20ppm	100ppm	500ppm
毒性区分	12.5	12.5	7.5	2.5	10.0	7.5	15.0	5.0
発がん性区分	45	38	23	25	40	35	33	27

いずれの群においても死亡は少なかったが、特に投与群雄において死亡率の低下傾向が認められた。

体重変化 : 投与開始から24週間は週1回、以後は2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

試験1年目に雌雄すべての投与群で体重増加抑制が認められた。

試験2年目では雄の体重変化に投与の明白な影響はなく、92週および104週測定時に100および500ppm投与群で統計的に有意に低い体重を示した。

雌では、500ppm投与群で78週まで、20および100ppm投与群で66週まで影響が続いたが、以降の体重増加は対照群と差はなかった。

投与初期の体重増加抑制は、検体の非嗜好と関連するものと考えた。(参考資料2参照)

摂餌量及び食餌効率 : 全動物の摂餌量に週1回測定し、食餌効率は投与13週まで週1回算出した。対照群と比較して投与に関連する摂餌量の低下が全投与群に認められた。この影響は検体の非嗜好と関連するものと考えた。食餌効率は500ppm投与群において対照群に比べわずかに低かった。

飲水量 : 飲水量の評価は、日常検査中で、飲水瓶の残留量、糞便の硬さ、行動パターンの肉眼的検査によっておこなった。

投与に関連した飲水量への影響は認めなかった。

検体摂取量 : 摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は下表のとおりである。

投与濃度 (ppm)		0	20	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0	0.9	4.3	22
	雌	0	1.0	5.4	26

血液学検査 : 投与開始前に雌雄各10匹、投与後25, 51, 77, 103及び108週後に各群雌雄各10匹ずつ(77週後20ppm投与群の雌は9匹)対象として、後眼窩静脈洞から採血しヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、網状赤血球数(投与前及び108週のみ)を測定した。

100及び500ppm投与群雌において、51週時にヘモグロビン濃度のわずかな減少が認められたが77週以降にはこの傾向は認められなかった。100および500ppm投与群雄において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の増加が103週時に認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

められたが、投与動物の良好な健康状態に関連するものと考えられた。  
それ以外には投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

血液生化学検査：上記の血液学的検査における同一の検査時期，動物を対象として，その血清を用いてアルカリフォスファターゼ（ALP），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），クレアチニンフォスフォキナーゼ（CPK），乳酸脱水素酵素（LDH），γ-グルタミン酸トランスペプチターゼ（GGT），尿素，尿酸，クレアチニン，糖，総ビリルビン，直接ビリルビン，総コレステロール，総蛋白，蛋白分画，ナトリウム，カリウム，塩素，カルシウム，無機リンを測定した。

下表に対照群に比べ，統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	20ppm										100ppm										500ppm									
	雄					雌					雄					雌					雄					雌				
	25	51	77	103	108	25	51	77	103	108	25	51	77	103	108	25	51	77	103	108	25	51	17	103	108	25	51	77	103	108
ALP	↓			↑						↑					↑	↑					↓		↑	↓	↓					
ALT		↑												↓													↓	↓		
AST		↑																									↓	↓		
CPK		↑	↑			↑	↓									↑									↑	↑	↓		↑	
LDH		↑	↑			↑	↓									↑							↑	↑	↑	↓		↑		
GGT	↑													↓		↑							↑	↑	↑	↓		↑		
尿素										↑	↑		↓	↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↑	↑		
尿酸		↑	↑				↓							↓		↑							↓				↓			
クレアチニン														↓								↑				↓				
糖		↑									↓		↑	↓						↑	↓				↓			↑		
総ビリルビン					↓		↓					↓	↓	↓						↑	↑			↓		↓		↑		
総コレステロール					↑								↑	↓								↓		↓				↓		
総蛋白	↓									↑																↓	↓	↑		
蛋白分画																							↑	↑	↓	↓	↑	↑		
アルブミン																							↑	↑	↓	↓	↑	↑		
グロブリン-α1																							↓	↓		↓				
グロブリン-α2																								↓				↓		
グロブリン-β																								↑	↑	↓	↓	↑		
グロブリン-γ					↑						↑	↑	↑									↑	↑				↑	↑		
ナトリウム																						↑						↑		
カリウム											↓	↑										↑				↑		↑		
塩素							↓																			↓		↑		
カルシウム	↓				↓	↓							↑								↑	↓			↓	↓	↓	↑		
無機リン	↓	↑	↑																		↓	↓	↓					↑		

統計学的有意差：↓↑P<0.05, ↑↓P<0.01, ↑↓P<0.001 (Student's t test)

上記のうち，100ppm投与群以上で認められた血清尿素濃度の上昇及び500ppm投与群のALP活性の低下は検体投与による影響と考えられた。それ以外の変化は用量相関性も認められず検体投与の影響とは考えられない。

コリンエステラーゼ活性検査：上記の血液学的検査における同一の検査時期，動物を対象としたが，血液学的検査及び血液生化学検査用に採血した後，最大3日間隔で再度採血しその血液を用いて血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。

又，投与108週後にと殺した各群雌雄各10匹ずつを対象として脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

なお，活性測定にはアセチル及びブチリル基質を用いた。

下表に対照群に比べ，統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

項目	20ppm		100ppm		500ppm									
					雄		雌		雄				雌	
	77	103	25	77	25	103	25	25	103	108	25	51	77	108
血漿CHE (ブチリル基質)		↓				↓	↓		↓		↓			↑
血漿CHE (アセチル基質)							↓		↓		↓			
赤血球CHE (アセチル基質)	↑	↓	↑	↑	↓		↑	↓			↑	↓	↑	
脳CHE (ブチリル基質)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-	

統計学的有意差：↓↑P<0.05, ⇕⇓P<0.01, ⇕⇓P<0.001 (Student's t test),  
- 検査せず

上記の如く、血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性については、検体投与に関連する明らかな影響は認められなかった。

尿検査：投与後24, 51, 77, 103及び108週時に各群雌雄各10匹ずつを対象として、尿量, pH, 比重, 総還元物質, 糖, 蛋白, ケトン体, ビリルビン, ウロビリルビン, 血液及び顕微鏡検査を行った。

100及び500ppm投与群雌雄で各検査時期とも対照群に比較して尿量の低下が認められた。

他の検査項目では、検体の投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量：投与後28, 52, 79, 104週後の屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として解剖後に脳, 下垂体, 心, 肺, 肝, 脾, 腎, 甲状腺, 副腎, 精巣, 卵巣の重量を測定した。また対体重比も算出した。

以下に対照群と比して統計学的有意差を認めた項目を示す。

性別	雄																雌																						
	28				52				79				104				108				28				52				79				104				108		
投与群 (ppm)	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500	20	100	500			
体重	↓	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		
脳重量																																							
対体重比	↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
下垂体重量																																							
対体重比			↑																																				
心重量	↑	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓			
対体重比					↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
肺重量			↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓			
対体重比					↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
肝重量	↓	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓			
対体重比					↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
脾重量																																							
対体重比	↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
腎重量	↓	↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓		↓	↓			
対体重比			↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
甲状腺重量																																							
対体重比																																							
副腎重量																																							
対体重比			↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
精巣重量																																							
対体重比	↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		↑	↑		
卵巣重量																																							
対体重比																																							

統計学的有意差：↓↑P<0.05, ⇕⇓P<0.01, ⇕⇓P<0.001 (Student's t test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

以上の如く、いくつかの臓器で統計的な有意差が認められたが、500ppm投与群雌の52週および500ppm投与群雄の79週における甲状腺重量がわずかに増加した事を除くと差の程度と傾向は投与群の体重低下を反映していた。

肉眼的病理検査：投与後28, 52, 78, および104週時の屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、検査した。

検体の投与に関連するものとして、100および500ppm投与群の雄における腎皮質表面の不整形または蒼白の発現率低下、500ppm投与群雄における脾腫と乳腺肥大の発現率低下、500ppm投与群雌における下垂体の肥大および出血、リンパ節肥大および肝の退色の発現率低下、肺の点状出血の発現率増加が認められた。

他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

病理組織学的検査：投与後52週の屠殺動物、試験終了時（108週）の全生存動物及び52週屠殺動物と発がん性試験群に属する途中死亡動物を対象として、副腎、骨、脳、結腸、十二指腸、精巣上部、眼と視神経、ハーダー氏腺、頭部中耳、頭部（鼻腔、鼻咽頭、口腔、副鼻腔）、心、回腸、空腸、腎、肝、肺および気管支主幹、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺（前、後）、食道、卵巣、膵、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、腫瘍および腫瘍を疑う組織と局所リンパ節、気管、膀胱、子宮について病理標本を作成し、検鏡した。

なお、投与後28, 78, 104週の屠殺動物の組織は保存した。

途中死亡動物では、20ppm投与群雄において、気管支鉍物質沈着の発現率が対照群に比べ高かったが、用量相関性は認められず検体投与による影響とは考えなかった。その他にび漫性の副腎皮質脂肪変性、老年性腎症、胆管過形成、肺の巣状血管鉍物質沈着、乳腺の過形成と分泌過多、脾ヘモシデリン沈着、精巣の精細管変性が認められたが、いずれの変化も本系統のラットに一般的に認められる変化であった。52週後の屠殺動物では、慢性及び化膿性ハーダー氏腺炎、軽微な慢性心筋炎、腎の軽微な尿管拡張、小葉周辺性肝細胞の軽微な空胞化、肝の軽微な胆管過形成、細気管支周囲の軽微なリンパ過形成、血管周囲の軽微なリンパ球浸潤と肺動脈中膜の軽微な巣状石灰化、乳腺の軽微な過形成、胸腺退縮などが認められたが、いずれも用量相関性はなく、本系統ラットに一般的に認められる変化であった。試験終了時の屠殺動物では、ハーダー氏腺の慢性炎症が20または500ppm投与群雄でまた肺の血管鉍物質の巣状沈着が100ppm投与群雌で発現率が高かったが、用量相関はなかった。その他52週検査時と同様、広範囲の変性及び炎症性変化が認められたが、いずれも一般的な所見であり、薬物投与に起因するものとは考えられなかった。

腫瘍性病変としては、精巣の間細胞腺腫が本系統ラットにおいて多く認められ、500ppm投与群でわずかに統計学的有意差が認められたが、この腫瘍は老齢の本系統ラットに一般的に認められ、検体の影響というよりも、長命であったことによると考えられた。

また、膵島細胞腫の発現に検体投与との関連性が示唆されたが用量相関性はなく、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

偶発的なものと考えられた。

さらに乳腺腺腫および副腎褐色細胞腫の発現率が500ppm投与群で対照群に比べ低かったが、検体の直接影響というよりも、飼料摂取量の低下と体重増加抑制に起因するものと考えられた。各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は下表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に検体投与による影響はなかった。

性別	雄				雌				
投与群 (ppm)	対照	20	100	500	対照	20	100	500	
検査動物数	70	70	70	70	70	70	69	69	
腫瘍数	良性	162	176	172	154	80	66	67	45
	悪性	23	21	26	21	23	20	25	25
腫瘍総数	185	197	198	175	103	86	92	70	
腫瘍動物総数	59	60	59	59	55	50	50	45	

発がん性区分における腫瘍性病変の発生頻度を本項末に示した。

以上の結果から、本剤の108週間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、100ppm投与群以上に飼料摂取量の減少、体重増加抑制および血液検査において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の増加が見られたので、最大無作用量は20ppm (雄 0.9mg/kg/day 雌 1.0mg/kg/day) であると判断される。

また催腫瘍性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クミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変、発がん性区分

検査 時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	500	0	20	100	500
全 動 物	副腎 (左側)	所見/検査動物数	60	60	60	59	60	60	60	60
		褐色細胞腫 (B)	9	4	3	0	3	2	2	1
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	2	0	0	1	0	0
		節神経腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎 (右側)	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60
		褐色細胞腫 (B)	4	6	4	2	0	3	0	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
	大脳	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		髄膜腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	小脳	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
		星状細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		上衣腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー 腺 (右側)	所見/検査動物数	60	60	60	60	59	60	60	57
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	頭部	所見/検査動物数	11	10	10	10	11	10	11	11
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	空腸	所見/検査動物数	58	58	60	59	60	59	60	60
		癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓 (左側)	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腎芽腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
間葉系腫瘍 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
腎臓 (右側)	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腎芽腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	
	間葉系腫瘍 (M)	1	0	1	0	1	0	0	0	
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変、発がん性区分

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	肝臓	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	1	0
	肺	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫 (B)	1	0	0	0	1	1	0	0
		癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺 (前部)	所見/検査動物数	59	57	59	57	60	60	59	60
		線維上皮腫 (B)	3	1	1	1	16	14	13	2
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	乳腺 (後部)	所見/検査動物数	60	59	59	60	60	59	59	60
		線維上皮腫 (B)	0	1	0	1	8	9	6	7
		癌 (M)	0	0	0	0	2	1	1	1
	卵巢 (左側)	所見/検査動物数	0	0	0	0	60	59	59	60
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巢 (右側)	所見/検査動物数	0	0	0	0	60	59	60	60
		顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	膵臓	所見/検査動物数	59	60	59	59	60	60	59	60
		島細胞腫 (M)	1	3	↑9a	3	3	0	0	1
		外分泌腺腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
悪性島細胞腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	
上皮小体 (左側)	所見/検査動物数	36	35	42	39	36	34	31	27	
	腺腫 (B)	2	2	1	2	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↑↓ : p<0.01 (Fisherの正確確率検定)

a : 偶発的増加と考えられる

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変、発がん性区分

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	上皮小体 (右側)	所見/検査動物数	36	43	42	38	36	28	27	35
		腺腫 (B)	1	3	1	0	0	0	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	60	59	60	60	59	59	60	60
		腺腫 (B)	32	26	27	↓19 a	36	↓25a	↓24a	↓18 a
		癌 (M)	1	0	0	3	2	5	3	2
	皮膚	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		線維腫 (B)	3	6	1	5	1	1	0	1
		脂肪腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	2	6	0	3	0	2	1	1
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		基底細胞癌 (M)	0	1	2	2	0	2	1	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	2	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
		ジンバル腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	1	0
		ジンバル腺癌 (M)	1	1	0	0	0	0	1	1
		基底細胞上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 (左側)	所見/検査動物数	60	60	60	60	0	0	0	0	
	間細胞腫 (B)	39	46	48	52	0	0	0	0	
	間細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣 (右側)	所見/検査動物数	60	60	60	60	0	0	0	0	
	間細胞腫 (B)	42	46	51	46	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : ↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01 (Fisherの正確確率検定)

a : 偶発的減少と考えられる



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変、発がん性区分

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	胸腺	所見/検査動物数	56	58	60	58	58	60	58	58
		上皮性胸腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		上皮小体腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺 (左側)	所見/検査動物数	60	59	59	59	59	57	57	58
		C細胞腺腫 (B)	6	7	10	7	7	4	5	4
		濾胞腺癌 (M)	2	0	1	0	1	0	1	1
		濾胞腺腫 (B)	2	1	2	0	0	0	0	0
		C細胞腺癌 (M)	0	2	1	0	1	1	2	0
	甲状腺 (右側)	所見/検査動物数	60	60	57	58	58	57	60	60
		C細胞腺腫 (B)	4	7	6	3	1	3	7	4
		濾胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0
		濾胞腺腫 (B)	2	3	1	0	1	1	0	1
		C細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	膀胱	所見/検査動物数	60	59	60	60	60	60	59	60
		癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮頸管	所見/検査動物数	0	0	0	0	58	60	60	60
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	子宮	所見/検査動物数	0	0	0	0	60	60	60	60
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	1
癌 (M)		0	0	0	0	0	0	2	4	
血管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	
平滑筋肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	1	0	
脚部/足部	所見/検査動物数	8	4	10	8	9	12	14	8	
	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
造血組織	所見/検査動物数	60	60	59	60	59	60	60	60	
	単球性白血病 (M)	12	9	12	11	6	3	7	6	
	顆粒球性白血病 (M)	0	3	0	1	2	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変、発がん性区分

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
全動物	腸間膜	所見／検査動物数	1	3	1	3	1	1	0	2
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹膜	所見／検査動物数	0	1	0	2	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	1	0	2	0	0	0	0
	包皮腺/ 陰核腺	所見／検査動物数	6	5	4	5	4	1	3	4
		腺腫 (B)	4	3	3	5	1	0	2	2
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓周囲 脂肪組織	所見／検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	2
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腔	所見／検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

[申請者注：体重変化への影響についての補足

摂餌量、体重及び体重増加量を表1に、摂餌量及び体重増加量の対対照比を表2に示した。本試験において、体重増加量の減少が雄では20、100および500 ppm投与群でそれぞれ投与40、66および52週まで、雌では20および100 ppm投与群で66週まで、500 ppm投与群では78週まで影響が続いた。しかしながら、この体重増加量の減少は、本検体の非嗜好性（参考-2）による摂餌量の減少によるものであり、食餌効率が対照群と同等で正常な値を示し、摂餌量が体重増加量に直接反映されていることから、検体の直接的な毒性によるものではないと考えられる。本検体の混餌飼料に対し特に雌ラットが摂食忌避を示し、忌避による低体重の程度には明らかに用量相関性が認められており、その程度が顕著となる26週以後で見ると凡そ20ppm投与群5-7%、100ppm投与群10-14%、500ppm投与群14-20%の低下率である。混餌投与において摂食忌避による低体重をどの程度まで毒性所見と解釈するかは成書に記されていない。本検体のように摂食忌避の強い薬物では、摂食忌避を避けるためだけの目的で低用量を設定すると、かえって薬物による真の毒性影響を隠蔽し、または、その用量相関性についての情報が得られない恐れがある。本試験では100ppm以上の投与群において貧血及びTP増加が認められたが、20ppm投与群には異常は観察されず、これらの変化が用量相関性をもつ毒性所見であることを示していた。摂食忌避の強い薬物の毒性試験では、10%以内の低体重以外に投与の影響が見られない用量を無毒性量と判断して妥当と考える。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表1. 摂餌量、体重および体重増加量

検査項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	20	100	500	0	20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	0	0.9	4.3	22	0	1.0	5.4	26
摂餌量 (g)								
1-13 週	111	108***	103***	98***	81	79***	75***	72***
14-26 週	117	112***	107***	102***	84	81***	77***	75***
27-39 週	119	115***	109***	102***	85	82***	77***	74***
40-52 週	118	115**	110***	103***	85	82***	79***	75***
53-65 週	122	120*	111***	105***	94	89***	85***	81***
66-78 週	123	121	113***	107***	98	93***	89***	86***
79-91 週	126	125	116***	110***	102	98***	92***	89***
92-104 週	116	111**	106***	101***	95	94	86***	84***
体重 (g)								
0 週	109	108	107	106†	98	97	96	97
13 週	315	308	294†††	277†††	186	179†††	173†††	166†††
26 週	379	368†††	349†††	325†††	215	204†††	194†††	186†††
40 週	418	407†	382†††	353†††	239	228††	213†††	204†††
52 週	441	431††	402†††	371†††	261	246††	229†††	218†††
66 週	452	445	407†††	382†††	294	274††	251†††	235†††
78 週	459	454	413†††	384†††	315	294†††	269†††	251†††
92 週	453	444	412†††	381†††	331	323	291†††	274†††
104 週	419	409	397	371†††	332	327	297†††	281†††
体重増加量 (g)								
1-13 週	206	200**	186***	170***	88	82***	77***	70***
13-26 週	64	59*	55***	48***	29	26***	21***	19***
26-40 週	38	35*	31***	26***	23	23	18***	18***
40-52 週	24	25	21*	18***	22	18**	17***	14***
52-66 週	10	12	4***	8	32	28**	21***	17***
66-78 週	8	9	6	2***	21	19	19	17**
78-92 週	-7	-11	0	-5	17	25**	16	20
92-104 週	-38	-37	-17***	-13***	2	5	5	6

Student's t-test: \* p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001

Parametric dunnett's test: † p<0.05 †† p<0.01 ††† p<0.001

Non-parametric dunnett's test: ‡ p<0.05 ‡‡ p<0.01 ‡‡‡ p<0.001 (体重の有意差検定は申請者が実施した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

表2. 摂餌量および体重の対照比

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	0.9	4.3	22	1.0	5.4	26
摂餌量						
1-13 週	97***	93***	88***	98***	93***	89***
14-26 週	96***	91***	87***	96***	92***	89***
27-39 週	97***	92***	86***	96***	91***	87***
40-52 週	97**	93***	87***	96***	93***	88***
53-65 週	98*	91***	86***	95***	90***	86***
66-78 週	98	92***	87***	95***	91***	88***
79-91 週	99	92***	87***	96***	90***	87***
92-104 週	96**	91***	87***	99	91***	88***
体重						
0 週	99	98	97†	99	98	99
13 週	98	93††	88††	96††	93††	89††
26 週	97†	92††	86††	95††	90††	87††
40 週	97†	91††	84††	95††	89††	85††
52 週	98†	91††	84††	94††	88††	84††
66 週	98	90††	85††	93††	85††	80††
78 週	99	90††	84††	93††	85††	80††
92 週	98	91††	84††	98	88††	83††
104 週	98	95††	89††	98	89††	85††
食餌効率						
1-13 週	100	103	106	104	106	113

Student's t-test : \* p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001

Parametric dunnett's test : † p<0.05 †† p<0.01 †††p<0.001

Non-parametric dunnett's test : ‡ p<0.05 ‡‡ p<0.01 ‡‡‡ p<0.001 (体重の有意差検定は申請者が実施した。)