

1. 原体

(1) 急性毒性

1) マウスにおける急性経口、経皮、皮下投与および腹腔内投与毒性試験

(資料：1)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体純度：

供試動物：B6C3F₁系マウス、投与時8週齢、投与時体重 雄28~32 g、雌22~26 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間 但し、皮下投与の場合のみ21日間

投与方法：経口及び皮下投与の場合には、0.5%カルボキシメチルセルロース（以下、CMC）水溶液を用いて検体の20%懸濁液を調製して胃内強制投与または皮下注射した。経皮投与の場合には、1.0% CMC水溶液を用いて検体の50%懸濁液を調製して剃毛した背部皮膚（1.5×2 cm）に塗布し、24時間後に塗布部位の検体を除去した。腹腔内投与の場合には0.5% CMC水溶液を用いて検体の5%懸濁液を調製して腹腔内注射した。なお、経口投与の場合には投与前に18時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を14日間（皮下投与の場合のみ21日間）観察した。

体重を投与後0, 1, 3, 7, 14及び21日（皮下投与の場合のみ）に、また、摂餌量を投与後1, 3, 7, 14及び21日（皮下投与の場合のみ）に測定した。

死亡動物及び観察期間の終了時の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)	♂：3570, 5000, 7000, 9800, 13000 ♀：1880, 2550, 3570, 5000, 7000, 9800	♂♀：2000, 4000, 8000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂：7000 (5833~8400) ♀：4857 (3824~6168)	♂♀：>8000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後12時間~5日	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与後10分~5日	中毒症状なし
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	♂：3570, ♀：1880	♂♀：8000 (毒性徴候もなし)

投与方法	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	♂♀ : 2500, 3000, 3600, 4320, 5180	♂ : 500, 600, 720, 864, 1040 ♀ : 420, 500, 600, 720, 864
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 3480 (3135~3862) ♀ : 3510 (3133~3931)	♂ : 731 (646~826) ♀ : 595 (531~666)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 1日~12日	投与後 2時間~2日
症状発現及び 消失時間	投与後 30分~12日	投与後 10分~2日
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	♂♀ : 2500	♂ : 500, ♀ : 420

経皮投与の場合には異常症状は認められなかった。一方、その他の投与経路の場合には、自発運動の低下、歩行失調、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥あるいは側臥姿勢、場合により呼吸数の減少及び流涙などが認められた。死亡例では、死亡前に間欠的な四肢の痙攣が認められた。

経皮投与の場合には順調な体重増加が認められた。

経口投与の場合には雌雄共に 7000 mg/kg 以上の投与群で投与後 1日に、皮下投与の場合にはいずれの投与群の雌雄においても投与後 1~7日に、腹腔内投与の場合には概ねいずれの投与群の雌雄においても投与後 1~3日に体重減少が認められた。上記の期間以降にはいずれの投与経路の場合にも体重増加が認められた。

死亡例の肉眼的病理所見として、いずれの投与経路の場合も、肝臓及び腎臓の退色、並びに小腸の充血が認められた。更に、経口投与の場合には腺胃部の出血及び消化管内の検体残留が、また、皮下投与の場合には投与部位における検体残留及び炎症が認められた。

生存例の肉眼的病理所見としては、皮下投与の場合には投与部位に検体残留が認められたが、その他の投与経路の場合には異常は認められなかった。

2) ラットにおける急性経口、経皮、皮下投与および腹腔内投与毒性試験

(資料：2)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体純度：

供試動物：F344/DuCrj (Fischer) 系ラット、投与時8週齢、

投与時体重：雄195~210 g、雌125~135 g、1群雄雌各10匹、

観察期間：14日間 但し、皮下投与の場合のみ21日間

投与方法：経口及び皮下投与の場合には、0.5% CMC水溶液を用いて検体の20%懸濁液を調製して強制胃内投与または皮下注射した。経皮投与の場合には、1.0% CMC水溶液を用いて検体の50%懸濁液を調製して剃毛した背部皮膚(2×4 cm)に塗布し、24時間後に塗布部位の検体を除去した。腹腔内投与の場合には、0.5% CMC水溶液を用いて検体の10%懸濁液を調製して腹腔内注射した。なお、経口投与の場合には投与前に18時間絶食した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を14日間(皮下投与の場合のみ21日間)観察した。

体重を投与後0, 1, 3, 7, 14及び21日(皮下投与の場合のみ)に、また、摂餌量を投与後1, 3, 7, 14及び21日(皮下投与の場合のみ)に測定した。

死亡動物及び試験終了時の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)	♂♀：800, 1000, 1250, 1560, 1950	♂♀：1280, 1600, 2000, 2500, 3125, 3906
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂：1150 (991~1334) ♀：1200 (1061~1356)	♂：2425 (2073~2837) ♀：2075 (1804~2386)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日~4日	投与後4日~10日
症状発現及び 消失時間	投与後15分~4日	投与後1時間~10日
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	♂♀：800	♂♀：1280

投与方法	皮下	腹腔内
投与量 (mg/kg)	462 (♂のみ), 578, 690, 830, 1000, 1200, 1440	289, 347, 416, 500, 600, 720 (♂のみ)
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ : 764 (676~863) ♀ : 803 (718~898)	♂ : 439 (385~501) ♀ : 428 (386~475)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2 日~17 日	投与後 1 日~5 日
症状発現及び 消失時間	投与後 30 分~17 日	投与後 5 分~5 日
死亡例の認められ なかつた最高投与量 (mg/kg)	♂ : 462, ♀ : 578	♂♀ : 289

中毒症状は投与経路にかかわらず概ね同様であった。即ち、自発運動の低下、歩行失調、呼吸数の減少、接触及び疼痛に対する反応の鈍化、脱力状態、腹臥あるいは側臥姿勢、流涙などが認められ、死亡前には呼吸困難も認められた。

体重については、最低投与量を経口投与した雌動物を除き、いずれの投与経路のいずれの群の雌雄においても体重減少が認められた。最低体重は皮下投与の場合には投与後 3~14 日に認められたが、その他の投与経路の場合には投与後 3~7 日に認められた。摂餌量については、上述した最低体重が認められた時期とほぼ同一の時期に摂餌量の減少が認められた。

死亡例の内眼的病理所見として、いずれの投与経路の場合も、肝臓及び腎臓の退色、並びに小腸の充血が認められた。更に、経口投与の場合には腺胃部の出血が、また、皮下投与の場合には投与部位における検体残留及び炎症が認められた。

生存例の内眼的病理所見としては、皮下投与の場合には投与部位に検体残留が認められたが、その他の投与経路の場合には異常は認められなかった。

3) ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料：3)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体純度：

供試動物：ニュージーランド白色種の雌ウサギ、投与時6ヵ月齢、投与時体重2.50~3.42 kg、
1群6匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を0.5% CMC水溶液に懸濁して強制経口投与した。なお、投与容量を20 mL/kgとした。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡の有無を7日間観察した。体重を毎日測定した。死亡動物及び試験終了時の生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	818, 1063, 1382, 1797, 2334
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	1382 (1171~1625)
死亡開始時間及び終了時間	投与後20時間~3日
症状発現及び消失時間	投与後9時間~6日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	<818 (体重減少)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	818

中毒症状として摂餌不良あるいは摂餌廃絶、腹臥あるいは横臥姿勢、歩行不能、微弱呼吸が観察された。

体重に関しては生存例のほぼ全例に体重減少が認められた。この用量相関性を伴った体重減少には、818及び1063 mg/kg投与群では試験終了時までには回復が認められたが、その他の群では認められなかった。

肉眼的病理所見には、死亡例、生存例にかかわらず異常は認められなかった。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料：7)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体純度：

供試動物：SD系ラット、投与時6週齢、暴露時体重：雄 221~248 g、雌 150~160 g、1群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：検体をホワイトカーボンと混合し、ジェットオーマイザーで粉碎してフェノチオカルブ 70%粉体（分析値：72.25%、平均粒径 4.18 μm）を調製した。流動床式粉塵発生装置を用いて 70%粉体のダストを発生させ、供試動物に 4 時間の全身暴露を行った。暴露空気中の検体濃度は次表のとおりであった。また、最高暴露量群の動物が理論的に暴露されるホワイトカーボンの気中濃度（設定濃度 1.0 g/m³；実測濃度 0.98 g/m³）で対照群の動物に暴露した。大気微量分析用グラスフィルター（直径 5.5 cm）を用い、暴露空気を流速 20 L/min で 3~5 分間通気してチャンバー内の粉塵を捕集した。捕集した粉塵を分析して暴露空気中のフェノチオカルブ濃度 (g(a.i.)/m³) を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (g(a.i.)/m ³)	0* (対照)	0.7	1.1	1.8**
実測濃度 (g(a.i.)/m ³)	—	0.66	1.11	1.79
空気力学的質量中位径 (μm)	4.15	4.63	4.25	3.86
チャンバー容積 (L)	340 L			
チャンバー内への 通気量 (L/min)	68 L/min (チャンバー容積と換気回数からの計算値)			
暴露条件	ダスト、4 時間、全身暴露			

*：ホワイトカーボン設定濃度 1.0 g/m³、実測濃度 0.98 g/m³
=1.79 g(a.i.)/m³ 群のホワイトカーボン濃度とほぼ同等

**：発生可能な最高設定濃度

粒子径分布

粒径 (μm)	対照群	1.79 g(a. i.)/ m^3 暴露群			0.66 g(a. i.)/ m^3 暴露群		
	捕集重量 (%)	捕集重量 (%)	①原体量 (%)	②含有率 (%)	捕集重量 (%)	①原体量 (%)	②含有率 (%)
≥ 9.0	14.58	14.43	17.51	71.7	19.15	22.62	77.6
5.8~9.0	17.79	17.30	21.05	71.9	22.65	26.21	76.0
4.7~5.8	18.69	13.78	15.11	64.8	13.21	14.61	72.7
3.3~4.7	14.35	14.57	15.73	63.8	13.00	13.01	65.8
2.1~3.3	14.09	13.78	12.21	52.3	12.72	10.55	54.5
1.1~2.1	12.96	16.36	12.61	45.5	12.78	9.08	46.7
0.7~1.1	6.51	8.34	5.15	36.5	5.94	3.62	40.1
0.4~0.7	1.03	1.43	0.64	26.5	0.55	0.29	35.0
合計 (%)	100.00	99.99	100.01	—	100.00	99.99	—
粒径 $5.8\mu\text{m}$ 以下の割合 (%)	67.63	68.28	—	—	58.20	—	—
捕集総重量 (mg)	388.9	341.77	201.9	—	365.5	240.18	—
チャンパー内 粉塵濃度 (g/m^3) *	0.97	2.42	—	—	1.25	—	—

① : 捕集フェノチオカルブ原体量

② : フェノチオカルブ原体の含有率

* : チャンパー内粉塵濃度はグラスフィルター法で捕集して測定した。

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状、生死を観察し、暴露直前、直後及び暴露後 3、7 及び 14 日に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の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	吸入
暴露濃度 (g(a. i.)/ m^3)	雌雄とも 0, 0.66, 1.11, 1.79
LC_{50} (g(a. i.)/ m^3)	雌雄とも >1.79
死亡開始時間及び終了時間	暴露後 4 時間前後
症状発現及び消失時間	暴露後 4 時間~暴露後 6 日
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (g(a. i.)/ m^3)	雌雄とも <0.66
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (g(a. i.)/ m^3)	雄 : 0.66 雌 : 1.11

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

死亡動物は1.79 g(a. i.)/m³暴露群の雄3例、雌1例、1.11 g(a. i.)/m³暴露群の雄1例であった。死亡確認時期はいずれも暴露期間の終了時前後であった。なお、対照群の雌雄に死亡動物は認められなかった。

中毒症状としては、検体暴露群においては自発運動の低下、閉眼、流涎及び呼吸毒性呼吸(不整呼吸と推定)が認められた。対照群においても自発運動の低下、閉眼及び軽度な流涎が認められた。

体重に関しては、暴露期間終了直後には暴露開始前に比べて、対照群を含め全群の全例に体重減少が認められた。1.79 g(a. i.)/m³暴露群では幾分体重の回復が遅延したが、いずれの生存動物体重にも暴露後7日には回復が認められた。

肉眼的病理所見として、暴露群の死亡動物の場合には肺、肝臓及び副腎の赤紫色化、脾臓と腎臓の退色、眼球の白濁、肺の赤血斑及び肺門リンパ節の赤色化が認められた。また、暴露群の生存動物の肉眼的病理所見としては、肺の赤色化及び肺門リンパ節の赤色化が少数例に、また、対照群の動物には肺の赤色～赤紫斑が少数例に認められた。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料：28)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体純度：

供試動物：日本白色種の雌ウサギ、約3ヵ月齢、試験開始時体重2.16~2.40 kg、1群6匹

観察期間：14日間

投与方法：いずれの動物の場合も背部(12×20 cm)を刈毛したのち、前方の左右及び後方の左右の4区画に分けた。前方左及び後方右区画を正常皮膚部位とし、前方右及び後方左区画に井桁状の擦り傷を施し、擦過皮膚部位とした。

検体投与群においては、粉碎したフェノチオカルブ原体0.5 gをフランネルパッチ(3×3 cm)に採って滅菌蒸留水0.5 mLで搦らせ、各動物のそれぞれ2ヵ所の正常皮膚部位および擦過皮膚部位に24時間半閉塞貼布した。

陽性対照群では、陽性対照薬剤として5%水酸化ナトリウム水溶液0.5 mLを上記のフランネルパッチに採り、同様に正常皮膚部位および擦過皮膚部位に24時間半閉塞貼布した。

観察項目：貼布開始後24, 48, 72時間、4, 7及び14日に適用部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、及び浮腫)の有無等を観察し、Draize(1959)の評価基準に従って採点した。

結果：認められた刺激性変化の採点結果を次頁の表に示す。検体投与群においては、いずれの動物の正常皮膚部位および擦過皮膚部位にも刺激性反応は全く認められなかった。一方、陽性対照群においては、いずれの動物のにも皮膚の灰白色化及び強度の痂皮形成が認められた。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体はウサギの皮膚に対する刺激性は陰性であると判断される。

検体投与群における刺激性変化の採点結果

皮膚	動物 No.	観察 項目	最高 評点	24 時間貼付開始後の経過時間					
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	14 日
正 常 皮 膚	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
角 質 層 剥 離 皮 膚	1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0

陽性対照群 (5 %水酸化ナトリウム水溶液) における刺激性変化の採点結果

皮膚	動物 No.	観察 項目	最高 評点	24 時間貼付開始後の経過時間					
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	14 日
正 常 皮 膚	7	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	3
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	8	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	9	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	10	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	11	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	12	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
角 質 層 剝 離 皮 膚	7	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	3
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	8	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	9	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	10	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	11	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	12	紅斑・痂皮	4	4	4	4	4	4	4
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0

2) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料：27)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体純度：

供試動物：日本白色種の雌ウサギ、約3ヵ月齢、投与時体重1.94~2.32 kg、1群9匹

投与方法：粉砕した検体の100 mgを9匹の動物の右眼の結膜囊にそれぞれ処理し、3匹については処理後20~30秒以内に処理眼の洗浄を行い、検体洗眼群とした。他6匹については洗眼を行わず、検体非洗眼群とした。

陽性対照物質として塩化第二水銀を用いその2 mgを同様に9匹の動物の右眼に処理し、陽性対照洗眼群及び陽性対照非洗眼群とした。

観察期間：14日間

観察項目：検体処理後24、48及び72時間、並びに4、7及び14日に角膜、虹彩及び結膜における刺激性変化を観察し、Draize (1959) の評価基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点結果は次頁以降の表のとおりである。

検体投与非洗浄群及び洗浄群のいずれの動物にも角膜、虹彩、結膜に異常は認められなかった。

陽性対照非洗眼群及び陽性対照洗眼群では、処理後24時間以降に角膜にびまん性の不透明な部分が見られ、眼瞼閉鎖、瞬膜の腫張及び血管の拡張、分泌物を伴った流涙、並びに結膜の充血が認められた。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体のウサギの眼粘膜に対する刺激性は陰性であると思われる。

検体非洗眼群及び検体洗眼群における評価点

群	動物 番号	観 察 部 位	最 高 評 価 点	投与後時間における評価点						
				24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	14 日	
検 体 非 洗 眼 群	1	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	2	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	3	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	4	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	5	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	6	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
合 計*				0	0	0	0	0	0	
平 均*				0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
検 体 洗 眼 群	7	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	8	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	9	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	
	合 計*				0	0	0	0	0	0
	平 均*				0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*: 申請者が計算した。

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

陽性対照非洗眼群及び陽性対照洗眼群における評価点

群	動物 番号	観 察 部 位	最 高 評 価 点	投与後時間における評価点					
				24時間	48時間	72時間	4日	7日	14日
陽 性 対 照 非 洗 眼 群	10	角膜	80	20	20	20	40	60	60
		虹彩	10	5	5	5	5	10	10
		結膜	20	20	20	18	16	10	10
	11	角膜	80	45	45	45	45	45	60
		虹彩	10	5	10	10	10	10	10
		結膜	20	20	20	20	18	14	10
	12	角膜	80	20	30	30	30	30	20
		虹彩	10	5	5	5	5	5	5
		結膜	20	20	20	20	18	10	8
	13	角膜	80	20	20	20	30	45	20
		虹彩	10	5	5	5	5	5	5
		結膜	20	20	20	16	14	10	8
	14	角膜	80	45	45	45	80	80	80
		虹彩	10	5	5	5	10	10	10
		結膜	20	20	18	18	14	12	6
15	角膜	80	10	10	10	30	30	20	
	虹彩	10	5	5	5	5	5	5	
	結膜	20	18	16	16	14	10	4	
合 計*				308	319	313	389	401	351
平 均*				51.3	53.2	52.2	64.8	66.8	58.5
陽 性 対 照 洗 眼 群	16	角膜	80	10	20	20	60	80	80
		虹彩	10	5	5	5	10	10	10
		結膜	20	20	20	18	16	16	4
	17	角膜	80	20	10	10	30	30	45
		虹彩	10	5	5	5	5	5	5
		結膜	20	18	18	16	14	10	4
	18	角膜	80	20	20	30	45	45	30
		虹彩	10	5	5	5	5	5	5
		結膜	20	20	18	18	16	14	2
	合 計*				123	121	127	201	215
平 均*				41.0	40.3	42.3	67.0	71.7	61.7

*: 申請者が計算した。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットにおける皮膚感作試験 (Draize 法)

(資料 : 30)

試験機関 :

報告書作成年 : 1982 年

検体純度 :

供試動物 : Hartley 系の雄モルモット、試験開始時体重 2.74~3.65 kg、1 群 10 匹

観察期間 : 37 日間

試験操作 : (Draize 法)

投与量設定根拠 : 報告書に記載無し。

感作 ; 検体投与群においては、動物の胸背部から胸側部の剃毛した皮膚に、検体の 5% コーンオイル溶液を初回 0.05 mL、2 回目以降 0.1 mL を隔日に計 10 回皮内注射した。それぞれの注射部位が重ならないようにした。

陽性対照群においては、同様にして 2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB) の 0.1% コーンオイル溶液を皮内注射した。

惹起 ; 最終感作注射の 2 週間後に、検体投与群の動物には検体の 5% コーンオイル溶液 0.05 mL を、また、陽性対照群の動物には DNCB の 0.1% コーンオイル溶液 0.05 mL を、感作注射部位とは異なる皮膚の部位に皮内注射した。

観察項目 : 惹起注射の 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑・痂皮形成及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、Draize (1959) の判定基準に従ってそれぞれの程度を採点した。感作陽性動物の発生率及び各動物の感作陽性反応の程度を総合的に評価して、検体の皮膚感作性を判定した。また、試験期間における動物の一般状態、ならびに試験開始時及び終了時に各動物の体重を測定した。

結 果 : 惹起注射の 24 及び 48 時間後における感作反応の要約を次頁の表に示す。

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

群 (動物数)	惹起後 時 間	観察項目	皮膚反応の評点別の動物数					平均 評点	陽性率
			0	1	2	3	4		
検体投与群 (10匹)	24	紅斑・痂皮	10	0	0	0	0	0	0/10 (0%)
		浮腫	10	0	0	0	0	0	
	48	紅斑・痂皮	10	0	0	0	0	0	
		浮腫	10	0	0	0	0	0	
陽性対照群 (10匹)	24	紅斑・痂皮	0	0	10	0	0	2.0	10/10 (100%)
		浮腫	4	4	2	0	0	0.8	
	48	紅斑・痂皮	0	4	6	0	0	1.6	
		浮腫	4	4	2	0	0	0.8	

検体投与群においては、いずれの動物にも感作反応は認められなかった。一方、陽性対照群においては、惹起注射の24時間後に明瞭な紅斑が10例に、軽微なあるいは軽度の浮腫が6例に認められた。

なお、上記の局所反応を除けば、供試動物の一般状態に異常は認められなかった。また、いずれの動物にも試験期間に体重増加が認められた。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体の皮膚感作性は陰性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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(4) 急性神経毒性試験

90日間反復経口投与神経毒性試験(資料:39)において、神経毒性を示す特異的な所見がなかったことから、13生産第3986号記4(2)⑦の記載に基づき、本試験を省略した。

(5) 急性遅発性神経毒性

1) ニワトリにおける急性遅発性神経毒性試験

(資料：11)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体純度：

供試動物：単冠白色レグホン種・雌成鶏、1群10羽、投与時8ヵ月齢、
投与開始時体重1.42~1.82 kg

観察期間：42日間

投与方法：投与量を3000 mg/kgとし（申請者註：用量設定根拠は報告書に記載なし）、ゼラチンカプセルに封入して強制経口投与した。急性遅発性神経毒性症状が認められなかったため、それを確認するため、投与後21日に第2回目の投与を行った。

陽性対照として、Triorthocresylphosphate (TOCP) 1000 mg/kgを同様に強制経口投与したが、第2回目の投与は行わなかった。

試験設計の概要は次表のとおりである。

項目	対照群	検体投与群	陽性対照群
投与物質	—	検体	TOCP
第1回投与	—	試験開始時	試験開始時
第2回投与	—	第1回投与後21日	—
観察期間	42日間	42日間	21日間

観察・検査項目：検体投与群の動物については、第1回投与後21日間及び第2回投与後21日間の観察を行った。対照群の動物についても計42日間の観察を行った。一般状態及び神経症状を毎日観察し、体重及び摂餌量を毎週測定した。対照群及び検体投与群の動物を42日間の観察後に、陽性対照群のそれを21日間の観察後にエーテル麻酔下で放血・屠殺して肉眼的病理検査に供した。また、脊髄（頸部、胸部、腰部）、延髄、末梢神経（坐骨神経）を採取してヘマトキシリン・エオジン染色及びルクソール・ファースト・ブルー染色を施し、病理組織学的に検査した。

結果：結果を次頁の表に示す。

表中%値は対照群に対する割合を示す

検査項目\		対照群	検体投与群	陽性対照群
供試動物数		10	10	10
一般状態		—	軟便 (10例)	失調性歩行 (8例) 歩行困難 (1例)
体重		100%	第1週: ↓91% 第4週: ↓90%	第3週: 94%
摂餌量		100%	第1週: ▼35% 第4週: ↓84%	第1週: ▽73% 第3週: ↓81%
病理	坐骨神経	石灰沈着 (1例)	石灰沈着 (1例)	脱髄 (3例) 軸索変性 (3例)
	中枢神経		石灰沈着 (1例)	

↓ : p<0.05、▽ : p<0.01、▼ : p<0.001 (Student の t-検定)

検体投与群においては、一般状態の変化として軟便が各回の投与後1日から3～6日までほぼ全例に認められたが、急性遅発性神経毒性症状は認められなかった。体重が各回の投与後1週にのみ対照群に比べ9～10%減少した。また、摂餌量も各回の投与後1週にのみ減少した。体重及び摂餌量に及ぼす影響は検体投与による軟便に起因すると考えられた。病理組織学的検査の結果、検体投与群の1例に坐骨神経及び中枢神経系に石灰沈着が認められたが、対照群の坐骨神経にも認められたため、検体による影響とは考えられなかった。

陽性対照群においては、投与後11日から閉脚姿勢を伴った失調性歩行が認められ始め、投与後21日には8例に認められた。他の1例にも歩行異常が認められた。体重が投与後3週に6%減少したが、統計学的には有意ではなかった。摂餌量は投与後1週に減少し、投与後2週に一時的な回復が認められたが、その後、再び減少した。この摂餌量における変化は、急性遅発性神経毒性が潜伏期を経たのちに発現したことによると考えられた。病理組織学的検査では坐骨神経に脱髄及び軸索変性が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、検体の遅発性神経毒性は陰性であると判断された。

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) マウスにおける3ヵ月間急性経口毒性試験

(資料: 12)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体純度:

供試動物: B6C3F₁系マウス、1群雌雄各15匹、投与開始時5週齢
投与開始時体重 雄 22.8 g ± 0.9 g 雌 17.9 g ± 0.9 g

投与期間: 3ヵ月間 (1978年5月~1978年8月)

投与方法: 検体を0, 30, 100, 300及び900 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間自由に投食させた。
検体混入飼料を毎週調製した。

用量設定根拠; (株) ポソリサーチセンターで1群雌雄各5匹のマウスを用い、2週間の用量設定試験を飼料中濃度0, 300, 900, 2700, 8100及び24300 ppmで実施した。その結果、体重が24300, 8100及び2700 ppm投与群で対照群と比べて雄ではそれぞれ28.3, 13.4及び3.4%、また、雌ではそれぞれ32.8, 13.1及び1.0%低かった。摂餌量が24300及び8100 ppm投与群で対照群より低かった。300及び900 ppm投与群の雌雄の体重及び摂餌量に影響は認められなかった。したがって、投与期間を考慮し、本試験の投与量を飼料中0, 30, 100, 300及び900 ppmとした。

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態: 一般状態及び生死の有無を毎日観察した。

対照群及びいずれの投与群にも異常な行動や検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

いずれの群にも死亡例は認められなかった。

体重変化: 各動物の体重を毎週1回測定し、投与期間の終了時に体重増加量を算出した。

結果を次表に示す。

%: 対照群に対する割合

週 (投与後)	群 (ppm) / 雄				群 (ppm) / 雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
7	101	97.0	97.6	100	101	98.8	104	100
10	98.1	94.8*	96.4*	96.7	102	100	111**	105
13	97.7	94.3**	96.4	95.6	100	97.8	111**	103
体重 増加量	91.7	86.0*	91.1	89.2	103	96.8	134**	112

*: P < 0.05, **: P < 0.01 (Student の t-検定)

体重が試験の後半に雄では100及び300 ppm投与群で低く、また、雌では300 ppm投与群で高かった。また、体重増加量が雄の100 ppm投与群で低く、雌の300 ppm投与群で高かった。

しかしながら、これらの体重及び体重増加量における変化は用量相関性を伴わない変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量及び飼料効率；ケージ単位で摂餌量を毎週2回測定し、各週における1匹当たりの摂餌量、及び投与期間における総摂餌量を算出した。また、各週における飼料効率も算出した。

結果を次表に示す。

%：対照群に対する割合

項目 (投与期間)	群 (ppm) / 雄				群 (ppm) / 雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
総摂餌量	102	103	104	108*	106	102	106**	99.2
飼料効率+	88.6	80.8**	88.6	80.8*	100	93.3	127**	113

*：P < 0.05、**：P < 0.01 (Student の t-検定)

+：全投与期間の平均

摂餌量に関しては、雄では900 ppm 投与群で第3週以降に高い値が認められ、総摂餌量も高かったが、正常値 (対照群値 $\pm 2 \times SD$) の範囲内の値であった。また、雄のその他の投与群や雌においても統計学的に有意な値が散見されたが、用量相関性を伴わない変化であった。飼料効率に関しては、雌雄ともに投与群で統計学的に有意な値が散見されたが、いずれも正常値 (対照群値 $\pm 2 \times SD$) の範囲内の値であった。

検体摂取量；投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	100	300	900
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.8	20.3	60.7	190.6
	雌	8.5	27.7	82.0	241.6

血液学的検査；投与期間の終了時に各群雌雄各7匹を対象として腹大動脈より採血し、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、血小板数及び白血球百分率

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。(対照群=100)

性	雄				雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
ヘマトクリット							↑105	
ヘモグロビン				↑105			↑104	

↑↓：p<0.05 (Student の t-検定)

空欄は有意差なし

雄では900 ppm 投与群でヘモグロビンの増加が認められたが、正常値 (対照群値 $\pm 2 \times SD$) の範囲内の値であり投与に関連しないと考えられた。雌ではヘマトクリット及びヘモグロビンに変動が認められたが、用量相関性は認められず、検体による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 8 匹を対象として腹大動脈より採血して血清を分離し、以下の項目について測定した。なお、採血前に動物を一夜絶食させた。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、総蛋白、アルブミン、
尿素窒素、尿酸、総コレステロール (T. Chol)、血糖、カルシウム、
総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP) 及び無機リン

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
投与量 (ppm)								
総ビリルビン					△133			↓75
ALP								↓87
総蛋白		↑106			△110*		△110*	△106*
アルブミン		↑106			△112*		△110*	△118*
尿酸	↓80	▽65*	▽69*	↓83				
T. Chol		△113	△116*	△123*	↑114*		△140*	△137*
血糖							△142*	△132*
カルシウム		△106	↑105	△106	↑104		△106	

↑ ↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01 (Student の t-検定)

空欄は有意差なし

* : 正常値 (対照群値 ± 2 × SD) の範囲外の値

雄の 300 及び 900 ppm 投与群において総コレステロールの上昇が見られた。それ以外の有意差の見られた変化は用量相関性が無いか、正常値 (対照群値 ± 2 × SD) の範囲内であった。

雌の 300 及び 900 ppm 投与群において総コレステロール、総蛋白、アルブミン及び血糖の上昇が見られた。それ以外の変化は用量相関性がないか、正常値 (対照群値 ± 2 × SD) の範囲内であった。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 7 匹を対象として、腹大動脈より採取した血液及び脳を用いて以下の項目について測定した。

血漿 ChE、赤血球 ChE、及び脳 ChE

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
投与量 (ppm)								
血漿 ChE				△120*		△110*	△112*	△117*
赤血球 ChE	▽89*	↓94	▽87*					
脳 ChE	△114			↓77*		↓79	↓68	▽72

↑ ↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01 (Student の t-検定)

空欄は有意差なし

* : 正常値 (対照群値 ± 2 × SD) の範囲外の値

雄の 900 ppm 群および雌の 300 ppm 以上の群で血漿 ChE の上昇が雌雄の投与群で認められた。雌の 100 ppm 投与群における血漿 ChE については、測定平均値が 7.75 U/mL であり、正常値の範囲 (7.74~6.38 U/mL) の上限を僅かに超えるに過ぎず、毒性学的に意義があるとは考えられなかった。赤血球 ChE 及び脳 ChE における変動は用量相関性のない変動であるため、検体投与による影響とは考えられなかった。

[申請者註]本剤は化学構造上チオールカーバメートであり、いわゆる典型的な ChE (真性及び偽性) 活性を阻害するメチルカーバメートではない。加えて、生体機能に及ぼす影響でモルモット回腸(平滑筋)を用いた試験の結果では、単独作用がみられなかったことから、平滑筋への直接作用及び神経系を介する作用もないと推定される。これは本剤が ChE に対し阻害作用を有しないことを示唆していると考えられる。また、本剤が ChE 阻害作用を有する場合には、赤血球 ChE は雌雄共に投与量に相関して阻害がみられると予見されるが、上表にみられるようにその結果は ChE 阻害を有する化合物とは異なっていると考えられる。これらを勘案すると赤血球及び脳 ChE への有意差を示した変化の毒性学的な意義はないものと考えられる。

尿検査; 投与期間の終了時の屠殺前に全動物を対象として採尿し、以下の項目について検査した。

潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、及び pH

いずれの検査項目においても、雌雄とも各投与群と対照群との間に特記すべき差は認められなかった。

臓器重量; 投与期間の終了時に全動物を対象として、剖検後に以下の臓器の重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

脳、下垂体、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、及び子宮
対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

(対照群=100)

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	100	300	900	30	100	300	900
(最終体重)		(98)	(▽94)	(96)	(96)	(100)	(98)	(△111)	(103)
絶対重量	肝臓		↓93						
	脾臓				↑120				
	腎臓(右)				↑106				
	副腎	▽75*							↓78
	卵巣	—	—	—	—			↓83	
臓器重量対体重比	脳		↑106					↓93	
	心臓							▽86	↓92
	肺		↑107					▽86	↓92
	肝臓							▽86*	▽90*
	脾臓				↑124				
	腎臓(右)	↑106	↑106	↑107				▽86	↓92
	腎臓(左)	△108	↑108		△110			▽87	
	副腎			↑122	↑123			↓80	▽74
	卵巣	—	—	—	—			▽71	↓81
	子宮	—	—	—	—			▽77	

↑ ↓ : $p < 0.05$, $\Delta \nabla$: $p < 0.01$ (Student の t-検定) 空欄は有意差なし
* : 正常値 (対照群値 $\pm 2 \times SD$) の範囲外の値

雌雄のいずれの投与群のいずれの臓器における絶対重量及び対体重比も正常値 (対照群値 $\pm 2 \times SD$) の範囲内にあるか、正常値範囲外であっても用量相関性のない変化であった。

[申請者註：雌の 300 及び 900 ppm 投与群における肝臓の対体重比には正常値の範囲を超えた低下が認められたが、肝臓の絶対重量の変化を伴わず、病理組織にも変化がみられないことから、検体投与による影響とは考えられなかった]

肉眼的病理検査；投与期間の終了時に全動物を対象として肉眼的に病理学的検査を実施した。

いずれの群の雌雄にも特記すべき肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間の終了時に全動物を対象として以下の臓器・組織を摘出してヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、病理組織学的検査を行った。

大脳、小脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、気管、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、生殖腺 (精巣、卵巣)、前立腺、子宮、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、骨髓 (胸骨、大腿骨)、大腿筋、唾液腺、脊髄、皮膚、及び乳腺

いずれかの群のいずれかの性に3例以上の発生が認められた病理組織学的所見を次表に示す。

性	臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)					
			0	30	100	300	900	
雄	腎臓	(検査動物数)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	
		腎盂粘膜下のリンパ球浸潤	±	1	3	1	2	0
			+	1	0	0	1	0
雌	副腎	(検査動物数)	(15)	(15)	(15)	(15)	(15)	
		皮質細胞の空胞化	±	7	6	8	8	6
			+	7	1	3	4	2

グレード：±：軽度、+：中程度

雌雄ともに、いずれの臓器においても用量相関性を伴って発生率が上昇する病理組織学的所見は認められなかった。

以上のように、雌雄の300及び900 ppm投与群における総コレステロールの上昇、雌の300及び900 ppm投与群における血糖上昇、雄の900 ppm投与群と雌の300及び900 ppm投与群における血漿コリンエステラーゼの上昇等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも100 ppm(雄20.3 mg/kg/day、雌27.7 mg/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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) フェノチオカルブのラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料: 14)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体純度:

供試動物: Fisher344/DuCrj系ラット、1群雌雄各15匹、投与開始時5週齢、
投与開始時体重 雄 100 ± 3.0 g, 雌 84.7 ± 3.7 g

投与期間: 3ヵ月 (1978年5月~8月)

投与方法: 検体を0, 30, 100, 300, 900 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間自由に摂食させた。検体混入飼料を毎週調製した。

用量設定根拠: (株) ポリサーチセンターで1群雌雄各5匹のラットを用い、2週間の用量設定試験を飼料中濃度0, 300, 900, 2700, 8100及び24300 ppmで実施した。その結果、8100及び24300 ppm投与群では投与開始後6日に全例が死亡した。体重増加抑制が900及び2700 ppm投与群で認められ、それぞれ対照群より約10%及び約50%低かった。また、両群では摂餌量の低下も認められた。300 ppm投与群の雌雄の体重及び摂餌量に変化は認められなかった。したがって、本試験の投与量を0, 30, 100, 300及び900 ppmとした。

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死の有無を毎日観察した。

対照群及びいずれの投与群にも異常な行動や検体投与に関連すると考えられる症状は認められなかった。

いずれの群にも死亡例は認められなかった。

体重変化: 各動物の体重を毎週1回測定し、投与期間の終了時に体重増加量を算出した。

結果を次表に示す。

%: 対照群に対する割合

週 (投与後)	群(ppm) / 雄				群(ppm) / 雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
7	101	98.1	99.6	90.6**	101	99.4	101	95.7**
10	101	98.0	99.0	89.8**	103	99.4	100	96.1**
13	94.7	97.9	99.4	89.9**	102	98.0	97.4	93.7**
体重 増加量	100	96.9	99.1	85.3**	103	96.2	96.2	88.7**

** : $P < 0.01$ ((Studentのt-検定))

雌雄ともに900 ppm投与群で試験開始後1週より体重増加抑制が認められ、13週間投与後の体重は対照群より雄で10%、雌で6%低く、体重増加量がそれぞれ15%及び11%低かった。その他の投与群に異常は認められなかった。

摂餌量及び飼料効率；ケージ単位で摂餌量を毎週 2 回測定し、各週における 1 匹当たりの摂餌量、及び投与期間における総摂餌量を算出した。また、各週における飼料効率も算出した。

結果を次表に示す。

%：対照群に対する割合

項目 (投与期間)	群(ppm) / 雄				群(ppm) / 雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
総摂餌量	101	97.7*	99.5	91.3**	100	95.3**	95.6**	91.8**
飼料効率+	98.1	98.1	98.7	92.9**	103	101	100	99.0

*：P < 0.05、**：P < 0.01 (Student の t-検定)

+：全投与期間の平均

摂餌量に関しては、雌雄ともに 900 ppm 投与群で第 1 週以降に低い値が認められ、総摂餌量も対照群のそれより雄では 8.9%、雌では 8.3% 低かった。100 及び 300 ppm 投与群でも低い値が認められたが、雄では投与期間あるいは用量との相関性を伴わない変化であり、雌では対照群と比べて総摂餌量の低下率が 5% 未満で、検体投与による変化とは断定し難い変化であった。

飼料効率に関しては、投与期間における総平均値が雌雄ともに対照群と各投与群とで大差なく、検体投与による影響は考えられなかった。

検体摂取量；投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	100	300	900
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.8	6.5	19.9	59.8
	雌	2.1	7.0	21.1	63.4

血液学的検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として腹大動脈より採血し、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、血小板数及び白血球百分率

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
投与量 (ppm)	30	100	300	900	30	100	300	900
ヘマトクリット	↓98						▽95	▽95
赤血球数			↓97				↓97	↓97
白血球数		↑107	↑113					
白血球百分率 (好中球)					↑127			

↑↓：p < 0.05、△▽：p < 0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

雄では統計学的に有意な値が散見されたが、いずれの値も投与量との相関性がみられなかつ

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

た。雌では 300 及び 900 ppm 群でヘマトクリット及び赤血球数が有意に減少した。

血液生化学的検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として腹大動脈より採血して血清を分離し、以下の項目について測定した。なお、採血前に動物を一夜絶食させた。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総蛋白、アルブミン、直接ビリルビン、総ビリルビン、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総コレステロール (T. Chol)、血糖、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール及び無機リン

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
投与量 (ppm)								
ALP			▽85	▽77*			↓88	▽80
GPT		▽82	↓84	↓82				▽79
GOT	↓88	▽86		▽79*			▽80	▽72
LDH		▽90		▽82*				▽76
総蛋白	↓97	▽97	▽95*	▽95*				
尿酸						△150	△180	△150
T. Chol			△103*	△125*				
血糖			120			▽86		↓91
ナトリウム							↑103*	
カリウム				↑112*				
カルシウム	↓98							

↑ ↓ : p<0.05, △▽ : p<0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

* : 正常値(対照群値±2SD)の範囲外の値

雄においては、統計学的に有意な変化で正常値(対照群値±2×SD)の範囲を超え、用量相関性を伴った変化は 300 ppm 投与群における総蛋白の低下及び総コレステロールの上昇、ならびに 900 ppm 投与群における ALP、GOT、LDH、総蛋白の低下、総コレステロール及びカリウムの上昇であった。雌においては、300 ppm 以上の群で ALP 及び GOT の低下、900 ppm 群で GPT、LDH 及び血糖の低下がみられ、尿酸が投与量との明確な相関はないが、100 ppm 以上の群で増加がみられた。この尿酸の増加は腎毒性を疑わせたが、腎臓への影響を示す尿素窒素及びクレアチニンには投与による変動はみられず、病理組織学的にも腎臓に何らの所見がみられなかったことから、この尿酸増加の原因は不明であった。雌雄にみられた ALP、GOT 及び LDH の低下の毒性学的意義については明らかでない。病理組織学的に肝臓の実質細胞に傷害が認められないことから、これらの検査項目における低値は検体投与による肝傷害を意味するものではないと考えられた。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査; 投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、腹大動脈より採取した血液及び脳を用いて以下の項目について測定した。

血清 ChE、血漿 ChE、赤血球 ChE、及び脳 ChE

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	100	300	900	30	100	300	900
血清 ChE			△109	△147*			↑112	
血漿 ChE		△109	△120*	△140*			△116	↑112
赤血球 ChE	↓95	↓95	△106				△111	△115*
脳 ChE	↓60	↓78		△112			▽74*	▽75*

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

* : 正常値(対照群値±2×SD)の範囲外の値

統計学的に有意な値で、正常値の範囲(対照群値±2×SD)を超え、用量相関性のある変化は雄では 300 ppm 投与群の血漿 ChE の上昇、並びに 900 ppm 投与群の血清 ChE 及び血漿 ChE の上昇であった。また、雌では 300 ppm 投与群の脳 ChE の低下、並びに 900 ppm 投与群の赤血球 ChE の上昇及び脳 ChE の低下であった。これらの上昇あるいは低下は、投与による変化と考えられたが、毒性学的意味は不明であった。

[申請者註]本剤は化学構造上チオールカーバメートであり、いわゆる典型的な ChE (真性及び偽性)活性を阻害するメチルカーバメートではない。加えて、生体機能に及ぼす影響でモルモット回腸(平滑筋)を用いた試験の結果では、単独作用がみられなかったことから、平滑筋への直接作用及び神経系を介する作用もないと推定される。これは本剤が ChE に対し阻害作用を有しないことを示唆していると考えられる。また、本剤が ChE 阻害作用を有する場合には、赤血球 ChE は雌雄共に投与量に相関して阻害がみられると予見されるが、上表にみられるようにその結果は ChE 阻害を有する化合物とは異なっていると考えられる。これらを勘案すると、赤血球及び脳 ChE への有意差を示した変化の毒性学的な意義はないものと考えられる。

尿検査; 投与期間の終了時の屠殺前に全動物を対象として採尿し、以下の項目について検査した。

潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、及び pH

いずれの検査項目においても、雌雄とも各投与群と対照群との間に特記すべき差は認められなかった。

臓器重量; 投与期間の終了時に全動物を対象として、剖検後に以下の臓器の重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

脳、下垂体、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、及び子宮

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	30	100	300	900	30	100	300	900
(最終体重)					▽90				▽94
絶対臓器重量	脳								↓98
	下垂体	↑111*	△122*		↑111*				△118
	心臓				▽93		↓95	↓95	▽90
	肺				↓94				
	肝臓				↑105				
	腎臓(左)								
	腎臓(右)				↓96				
	副腎(左)				↓85	↑108			
	精巣(左)		↑104						
臓器重量対体重比	脳				△109*				↑104
	下垂体								△133*
	心臓				↑104		▽94		▽94
	肝臓				△117*				△110*
	脾臓				△108				△112
	腎臓(左)				△106				
	腎臓(右)				△106				↑106
	副腎(左)		↑117						△115
	精巣(左)		△107		△111*				
精巣(右)				△111*					

↑ ↓ : p<0.05, △▽ : p<0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

* : 正常値(対照群値±2×SD)の範囲外の値

肝臓及び下垂体では絶対重量(雌雄)及び対体重比(雌)が、900 ppm 群ともで有意に増加した。肝臓の場合では、その増加程度も小さく、生体における適応現象ではないかと考えられる。下垂体の場合、特に雌では絶対重量及び対体重比共に増加していることから、投与による影響の可能性が考えられるが、病理組織所見はみられないことから、その毒性学的意味は不明である。その他の絶対臓器重量は雌雄のいずれの投与群においても正常値の範囲(対照群値±2×SD)内にあるか、用量との相関のない変化であった。また、雄の 900 ppm 投与群の精巣で増加し、正常値の範囲を超えたが、体重減少による影響ではないかと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 投与期間の終了時に全動物を対象として肉眼的に病理学的検査を実施した。

いずれの群の雌雄にも特記すべき肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 投与期間の終了時に全動物を対象として以下の臓器・組織を摘出してヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

大脳、小脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、気管、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、生殖腺(精巣、卵巣)、前立腺、子宮、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、骨髄(胸骨、大腿骨)、大腿筋、唾液腺、腎臓、皮膚、及び乳腺

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

いずれかの群のいずれかの性に3例以上の発生が認められた病理組織学的所見は次表に示す。

性	臓器	病理組織学所見	投与量、ppm				
			0	30	100	300	900
雄	検査動物数		15	15	15	15	15
	心臓	間質の炎症性細胞浸潤	4	1	4	7	3
	腎臓	皮質のリンパ球浸潤	3	3	3	2	0
	副腎	皮質の脂質滴の増加	4	2	1	1	0*
雌	検査動物数		15	15	15	15	15
	脾臓	ヘモジデリン沈着	8	3	4	7	8
	顎下リンパ節	リンパ洞内の出血	0#	0	0	0	3
	腸管膜リンパ節	肉芽腫	1	3	3	1	5
		リンパ洞内の細胞細胞浸潤	0	1	5*	0	2
	肺	限局性肺気腫	0	1	1	3	3
	肝臓	グリゾン精内リンパ球浸潤	1	4	1	0	1
	腎臓	尿細管のカルシウム沈着	13	11	15	15	15

*: $P < 0.05$ (χ^2 検定)

#: $P < 0.05$ (Cochran-armitage 傾向検定)

雌の顎下リンパ節(リンパ洞内の出血)において、傾向解析の結果有意であったが、900 ppm 群での頻度は有意ではなかった。その他、雌雄において投与に起因すると考えられる影響はみられなかった。

[申請者註] 上表中リンパ節、特に顎下リンパ節に「出血」が900 ppm 群雌にみられたが、腸管膜リンパ節等の他の部位には同様な所見がみられないことから、偶発的な所見と考えられる。

以上のように、300 ppm 以上の投与群で雄においては総蛋白の低下、総コレステロールの増加が認められた。雌ではヘマトクリット低下及び赤血球数の減少が認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 6.5 mg/kg/day、雌 7.0 mg/kg/day) であると判断される。

3) フェノチオカルブのラットにおける亜急性経口毒性試験

(資料：13)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：

試験動物：F344/DuCrj (Fischer) 系ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時5週齢

投与時体重 雄87~103g、雌84~92g

試験期間：13週間(1984年10月~1985年1月)

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁して0、30、300、900及び1200ppmの濃度となるよう飼料に混入し、13週間自由に摂食させた。検体混入飼料を2~3週間に1回調製した。

用量設定根拠：報告書に記載無し

[申請者註]

(株)ボソリサーチセンターで亜急性経口毒性試験(1978年、資料：14)及び(財)食品農医薬品安全性評価センターで6週間慢性毒性予備試験(1980年、資料：43)を実施されていることから、これらの試験結果を参考にして本試験の投与量を設定したものと考える。即ち、1978年の亜急性経口毒性試験では、300ppm以上の投与群で、雄において総蛋白の低下及び総コレステロールの上昇、並びに血漿ChEの上昇が認められ、雌において脳ChEの低下が認められた。また、900ppm投与群では、13週間投与後の体重が対照群より雄で10%、雌で6%の低値が認められた。6週間慢性毒性予備試験の結果では、600ppm以上の群で尿酸の高値、ALPの低下等の影響が認められた。これらの知見から、本試験の投与量は0、30、300、900及び1200ppmとした。

観察・検査項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死の有無を毎日観察した。

900及び1200ppm投与群の雌雄で投与4週頃より試験終了時まで粗毛が認められた。

いずれの群にも死亡例は認められなかった。

体重変化；各動物の体重を毎週1回測定し、投与期間の終了時に体重増加量を算出した。

結果を次表に示す。

%：対照群に対する割合

週 (投与後)	群(ppm) / 雄				群(ppm) / 雌			
	30	300	900	1200	30	300	900	1200
7	97.2	102	93.5**	87.7**	100	100	94.7**	92.0**
10	101	101	90.9**	86.2**	99.0	100	96.7**	95.0**
13	100	101	92.0**	87.6**	97.8	97.7	94.8**	93.9**
体重 増加量	100	102	88.7**	82.5**	96.2	96.0	90.7**	89.0**

** : P < 0.01 (Student の t-検定)

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

900 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で投与 1 週より投与期間を通して低体重が認められ、対照群と比較した場合の低下率は雄で各々 8 及び 12%、雌で各々 5 及び 6% であった。また、900 及び 1200 ppm 投与群における体重増加抑制率は雄で各々 11 及び 17%、雌で各々 9 及び 11% であった。

摂餌量及び飼料効率；ケージ単位で摂餌量を毎週 2 回測定し、各週における 1 匹当たりの摂餌量、及び投与期間における総摂餌量を算出した。また、各週における飼料効率も算出した。

結果を次表に示す。

%：対照群に対する割合

項目 (投与期間)	群 (ppm) / 雄				群 (ppm) / 雌			
	30	300	900	1200	30	300	900	1200
総摂餌量	102	103	94.8*	89.8**	99.0	100	98.1	90.9**
飼料効率+	94.6	98.2	94.6	91.7**	98.1	96.2	94.3	97.2

*：P < 0.05、**：P < 0.01 (Student の t-検定)

+：全投与期間の平均

摂餌量に関しては、900 及び 1200 ppm 投与群の雌雄でほぼ投与期間をとおして低値が認められた。

飼料効率に関しては、900 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で投与 1 週に低値が認められたことを除けば、投与によると考えられる変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	300	900	1200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.1	21.2	63.1	85.1
	雌	2.2	22.7	67.7	87.8

血液学的検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として腹大動脈より採血し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、白血球百分率、及び網赤血球数

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	300	900	1200	30	300	900	1200
投与量 (ppm)								
赤血球数				▽96				
ヘモグロビン				↓98				↓97
ヘマトクリット				▽97				↓97
血小板数	↑104		↑104	△107			↑108	△123
白血球数							↑133	△146
白血球百分率 (リンパ球)								↑107

白血球百分率 (桿状核球)					↓13		↓13	
白血球百分率 (分葉核球)								↓74
白血球百分率 (好酸球)		↓33						
網赤血球数				↑129		↑118	△136	△145

↑ ↓ : $p < 0.05$, $\Delta \nabla$: $p < 0.01$ (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

1200 ppm 投与群の雌雄でヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、並びに網赤血球数の増加が認められた。更に、同群の雄では赤血球数の減少も認められた。

300 及び 900 ppm 投与群の雌で認められた網赤血球数の増加は赤血球系のその他の検査項目における変動を伴っていないことから偶発的な変化と考えられた。また、900 及び 1200 ppm 投与群の雌に白血球数の増加がみられたが、両投与群の雌雄で認められた血小板数の増加は骨髄に病理組織学的な異常が認められないことから偶発的な変化と考えられた。白血球数の有意な増加はリンパ球の増加によるもので、分葉核球百分率の低下はリンパ球百分率の上昇による相対的变化であると判断された。その他の変化は用量相関性を伴っていないことから、偶発的な変化と考えられた。

血液生化学的検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として腹大動脈より採血して血清を分離し、以下の項目について測定した。但し、乳酸脱水素酵素 (LDH) の測定には採取した血液から得た血漿を用いた。なお、採血前に動物を一夜絶食させた。

グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、血糖、総コレステロール (T. Chol)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、及び無機リン

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

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

(対照群 = 100)

性	雄				雌			
	30	300	900	1200	30	300	900	1200
GOT								↑107
GPT				↑124				
LDH								↑130
ALP			▽88	▽84	↓91		▽78	▽83
総蛋白						△103		
アルブミン		△106	△106	△106		△106	↑103	
A/G比			△109	△114			△109	△109
血糖								↑109
T. Chol		△132	△158	△189				△120
尿素窒素		△109	△113	↑109				
クレアチニン		↓93	▽90	▽90			↓92	
尿酸	△131	△267	△249	△261		△216	△205	△213
カリウム			△107	△109				
クロール				↓99				

↑ ↓ : p<0.05, △▽ : p<0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

次表に、各投与群のアルブミン、血糖、尿酸、カリウム及びクロールの実測値及び生理的変動範囲を示す。

数値は「実測値」を示す。

項目	雄/投与量(ppm)					雌/投与量(ppm)				
	30	300	900	1200	変動範囲#	30	300	900	1200	変動範囲#
アルブミン	3.1	3.3**	3.3**	3.3**	3.0~ 4.2	3.2	3.3**	3.2*	3.2	2.9~ 4.5
血糖	188.7	129.9	128.1	129.5	報告書中 記載なし	112.2	114.8	113.1	116.7*	88.8~ 189.5
尿酸	0.64**	1.31**	1.22**	1.28**	0.34~ 1.66	1.08	2.25**	2.13**	2.21**	報告書中 記載なし
カリウム	4.6	4.5	4.8**	4.9**	4.0~ 5.2	4.3	4.5	4.6	4.5	報告書中 記載なし
クロール	106.8	106.3	106.5	105.4*	104.7~ 110.3	109.4	109.0	109.5	109.3	報告書中 記載なし

* : P < 0.05, ** : P < 0.01 (Student の t 検定)

測定値単位 : アルブミン(g/dL)、血糖(mg/dL)、尿酸(mg/dL)、カリウム(mEq/L)及びクロール(mEq/L)

: 生理的変動範囲 / ([申請者註]報告書に基づいて、その範囲を背景データの平均値 ± 2SD とする)

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

900 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で ALP の低下が、300 ppm 以上の投与群の雌雄で尿酸の上昇及び 300 ppm 以上の投与群雄でクレアチニン低下、加えて、300 ppm 以上の投与群の雄では、尿素窒素の上昇がみられた。1200 ppm 投与群の雌で総コレステロールの上昇が認められた。なお、尿酸は 300 ppm 以上の群では雌雄とも対照群の 2 倍以上に増加し、投与による影響が示唆された。300 ppm 以上の投与群の雄でアルブミンの増加が、また、900 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で A/G 比の上昇が認められたが、総蛋白には変動が認められないので毒性学的な意味は低いものと思われた。

[申請者註] 30 ppm 投与群の雄では尿酸が有意に高かったが、300 ppm 以上の群に比べその程度は低かった。一方、腎臓への影響を示唆する項目である尿素窒素は、300 ppm 以上の群雄で有意に増加したが、30 ppm 群ではみられず、雌では全投与群に有意差はみとめられなかった。また、クレアチニンでは 300 ppm 以上の投与群雄で低下した。30 ppm 群雄では尿素窒素及びクレアチニンに投与によると思われる変動がみられなかったことを考慮すると、300 ppm 以上の群で投与による腎臓への影響が示唆される。以上のことから、30 ppm 群雄でみられた尿酸の有意な上昇は偶発性の高い変動と考えられ、300 ppm 以上の雄でみられたような投与の影響ではないと考えられる。一方、病理組織学的には、いずれの群にも明確な腎傷害を示唆する所見はみられなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、腹大動脈より採取した血液及び脳を用いて以下の項目について測定した。

血清 ChE、血漿 ChE、及び脳 ChE

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

(対照群=100)

性	雄				雌			
	30	300	900	1200	30	300	900	1200
投与量 (ppm)								
血清 ChE						△120		
血漿 ChE		↑117	△161	△176		△119	△117	

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

雄の 300 ppm 以上の投与群で血漿 ChE の上昇が認められたが、血液生化学的検査において、肝臓への影響を示唆する変化は見られず、病理組織検査でも投与に起因すると考えられる病変は認められないことから、毒性学的な意義は少ないと考えられた。

雌における ChE 指標に認められた統計学的に有意な変動は用量相関性を伴っていなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

[申請者註]本剤は化学構造上チオールカーバメートであり、いわゆる典型的な ChE (真性及び偽性) 活性を阻害するメチルカーバメートではない。加えて、生体機能に及ぼす影響でモルモット回腸(平滑筋)を用いた試験の結果では、単独作用がみられなかったことから、平滑筋への直接作用及び神経系を介する作用もないと推定される。これは本剤が ChE に対し阻害作用を有しないことを示唆していると考えられる。また、本剤が ChE 阻害作用を有する場合には、赤血球 ChE は雌雄共に投与量に相関して阻害がみられると予見されるが、上表にみられるようにその結果は ChE 阻害を有する化合物とは異なっていると考えられる。これらを勘案すると、赤血球及び脳 ChE への有意差を示した変化の毒性学的な意義はないものと考えられる。

尿検査 ; 投与期間の終了時の屠殺前に全動物を対象として採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、尿糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン及びビリルビン

いずれの検査項目においても、雌雄とも各投与群と対照群との間に特記すべき差は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間の終了時に全動物を対象として、剖検後に以下の臓器の重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

(対照群 = 100)

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		30	300	900	1200	30	300	900	1200
(最終体重)				▽92	▽88			▽95	▽94
絶対 臓器 重量	脳				▽98				
	心臓			↓92	▽91				↓91
	肺			↓94	▽90				▽95
	肝臓		△114	△118	△122			△112	△114
	脾臓								△109
臓器 重量 対 体重 比	脳			△108	△110			↑105	△107
	下垂体								↑117
	肺				↑103				
	肝臓		△112	△129	△140		△107	△120	△122
	脾臓			△111	△116			△113	△117
	腎臓(右)			△109	△112		106	△108	△108
	腎臓(左)			△106	△111			△111	△108
	副腎(右)				↑111			△113	
	副腎(左)			↑115	△123			↑113	↑109
	精巣(右)			△111	△113	-	-	-	-
	精巣(左)			△111	△115	-	-	-	-
	卵巣(右)	-	-	-	-	△113			

↑ ↓ : p<0.05, △▽ : p<0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

肝臓の絶対重量及び対体重比の増加が雄の 300 ppm 以上の投与群で、また、雌の 900 ppm 以上の投与群で認められた。また、脾臓の絶対重量及び対体重比の増加が雌の 1200 ppm 投与群で認められた。

なお、肝臓重量対体重比の増加が雌の 300 ppm 投与群でも認められたが、変動幅が小さいこと、及び肝臓絶対重量に変化が認められないことから毒性学的に有意なものとは考えられなかった。脾臓重量に関しては、対体重比の増加が雄の 900 及び 1200 ppm 投与群、並びに雌の 900 ppm 投与群で認められたが、絶対重量の変化を伴った変化ではなく、また、軽度の変化であることから、体重増加抑制に起因するものと考えられた。その他にも統計学的に有意な変動が認められたが、病理組織学的変化を伴っていないこと、及び絶対重量と対体重比との相関性に乏しい変化であることから、体重増加抑制に起因する変化、あるいは偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間の終了時に全動物を対象として肉眼的に病理学的検査を実施した。

1200 ppm 投与群の雌雄の 1~3 例に腸間膜リンパ節の暗赤色化が認められた。

病理組織学的検査；投与期間の終了時に全動物を対象として以下の臓器・組織を摘出してヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、心臓、大動脈、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺、胸骨（骨髄を含む）、肺、気管、肝臓、膵臓、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、前立腺、精囊、卵巣、子宮、乳腺、眼球、視神経、大腿筋及び肉眼的異常部位

いずれかの群のいずれかの性に4例以上の発生が認められた病理組織学的所見を次頁の表に示す。

肝臓では雌雄の1200 ppm 投与群及び雄の900 ppm 投与群で門脈枝の内膜肥厚が、脾臓では雄の1200 ppm 投与群で髓外造血の亢進が、腸間膜リンパ節では雄900 ppm 以上の投与群及び雌の1200 ppm 投与群で髓索における出血及び肥満細胞浸潤が、また、雌雄の1200 ppm 投与群で髓索におけるプラズマ細胞の増生が認められた。

その他の病理組織学的変化は対照群にも認められ、用量相関性もなく、偶発的变化もしくは生理的变化と考えられた。

以上のことから、300 ppm 以上の投与群の雌雄で尿酸の上昇及び雄ではクレアチニンの低下が、また、雄で肝臓の重量の増加が認められた。900 ppm 以上の投与群では雌雄に、あるいは雌雄のいずれかに体重増加抑制、摂餌量の減少、総コレステロールの上昇、ALP の低下、肝臓重量の増加や門脈枝の内膜肥厚が認められた。1200 ppm 投与群では、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下及び髓索におけるプラズマ細胞の増生が認められた。従って、フェノチオカルブ原体の無作用量は30 ppm(雄2.1 mg/kg/day、雌2.2 mg/kg/day)であると判断される。

病理組織学的検査結果

性	臓器	病理組織学的所見	投与量 (ppm)					
			0	30	300	900	1200	
雄	(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	
	肝臓	門脈枝の内膜肥厚	+	0	0	0	6	6
			++	0	0	0	0	4
			計	0	0	0	6	10*
	脾臓	髄外造血の亢進	+	3	2	3	3	6
			++	0	0	1	0	4
			計	3	2	4	3	10*
	腸間膜リンパ節	髄索の肥満細胞浸潤	+	1	1	1	3	3
			++	0	0	1	2	3
			+++	0	0	1	1	3
			計	1	1	3	6	9*
		髄索の出血	+	0	0	2	3	5
			++	0	0	0	3	2
			+++	0	0	0	0	2
			計	0	0	2	6	9*
	髄索のプラズマ細胞増生	+	0	0	0	1	4	
++		0	0	0	0	0		
計		0	0	0	1	4*		
雌	肝臓	門脈枝の内膜肥厚	+	0	0	0	0	5
			++	0	0	0	0	1
			計	0	0	0	0	6*
	腸間膜リンパ節	髄索の肥満細胞浸潤	+	0	1	1	1	5
			++	2	0	0	2	3
			+++	0	0	0	0	1
			計	2	1	1	3	9*
		髄索の出血	+	1	1	1	3	2
			++	0	0	0	0	5
			計	1	1	1	3	7*
	髄索のプラズマ細胞増生	+	0	0	0	1	3	
		++	0	0	0	0	0	
計		0	0	0	1	3		

* : $P < 0.05$ (χ^2 検定)

+: 軽微、++: 軽度、+++ : 中程度

4) イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験

フェノチオカルブのイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験は、6週間反復経口投与毒性試験成績(資料37)をもって代替可能であると考えられたため、試験を実施しなかった。その具体的理由は下記の通りである。

- (1) イヌ1年間反復経口投与毒性試験の予備試験として、6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、2、4及び8mg/kg/dayの投与量で実施した。その結果、高投与群で一般状態に影響が見られたが、その他の検査項目に検体投与による影響は認められなかった。この結果から、申請者は本試験における無毒性量は4mg/kg/dayと判断した。
- (2) (1)の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、1.5、3及び6mg/kg/dayの投与量を設定し、実施した結果、雄では3mg/kg/day以上の群で、雌では6mg/kg投与群で一般状態への影響及び体重減少が認められた。28及び52週間経過時点でのその他の検査項目には、検体投与による影響はいずれの投与群でも認められなかった。この結果から、本試験の無毒性量は、雄では1.5mg/kg/day、雌では3mg/kg/dayと判断された。

6週間反復経口投与毒性試験及び1年間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、各々4mg/kg/day(申請者による判断)及び雄では1.5mg/kg/day、雌では3mg/kg/dayと判断された。これらの点から、90日間の反復経口投与による毒性も類推は可能であると考えられる。

5) ビーグル犬を用いた経口投与による慢性毒性予備試験

(資料: 37)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群当たり雌雄各2匹、投与開始時約6ヵ月齢、
投与開始時体重 雄 7.6~9.0 kg, 雌 6.8~7.4 kg

投与期間: 6週間

投与方法: 投与量が0、2、4及び8mg/kg/dayとなるように、検体をゼラチンカプセルに封入し、6週間毎日経口投与した。1回に1週間分の封入カプセルを調製した。

用量設定根拠: ビーグル犬を用いた6週間経口投与による肝内門脈枝の内膜肥厚に関する試験(資料: 参考1)を実施した結果、投与量8mg/kg/dayで中毒症状が認められたが、試験期間を通して死亡例は認められなかった。従って、本試験における高用量を8mg/kg/dayとし、中用量及び低用量をそれぞれ4及び2mg/kg/dayとした。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死の有無を少なくとも1日1回観察した。

いずれの群の雌雄にも死亡例は認められなかった。

8mg/kg/day投与群の雄1例では、投与15~22日及び25日の投与後に流涎、振戦、強直性痙攣、横臥、歩行困難等が認められた。これらの症状は投与後4~5時間に発現し、5~10分間持続したのち消失した。この例を除き、投与期間にいずれの投与群の雌雄にも一般状態に変化は認められなかった。

体重変化: 全動物について投与開始の1週間前、投与開始日以降は毎週1回体重を測定した。また、投与期間における体重増加量を算出した。

いずれの投与群の雌雄の体重増加にも検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

摂餌量: 全動物について投与開始前1週から投与期間の終了時まで毎日、給餌量と24時間後の残餌量から摂餌量を算出した。

いずれの動物も試験期間をとおして毎日の給餌量の全量を摂取した。

血液学的検査: 投与開始の2週間前及び投与開始後6週に全動物を対象として、以下の項目について検査した。なお、所定の検査日には検体投与前に橈側皮静脈より採血し、抗凝固剤としてEDTA-3Kを用いた。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球百分率、

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

血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

対照群=100

性	雄			雌		
	2	4	8	2	4	8
投与量 (mg/kg/day)						
赤血球数		△106				
MCV				▽94		
MCH				↓94		
リンパ球百分率						↓63

↑ ↓ : P < 0.05, △▽ : P < 0.01 (Student t 検定)

空欄は有意な差なし

8 mg/kg/day 投与群の雌におけるリンパ球百分率の低値が認められたが、剖検時に胸腺及びリンパ節に異常が認められず、このリンパ球百分率の低値の毒性学的意義は低いと思われた。雄の4 mg/kg 群の赤血球数が高値、雌の2 mg/kg 群のMCV及びMCHが低値であったが、用量相関のない変動であった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の時期に採取した血液から得た血清を用いて、以下の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、血糖、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALT)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

対照群=100

性	雄			雌		
	2	4	8	2	4	8
投与量 (mg/kg/day)						
GPT		△121				
総コレステロール	△110					

△ : p < 0.01 (Student の t 検定)

空欄は有意な差なし

雄の4 mg/kg 群のGPT、2 mg/kg 群の総コレステロールが高値傾向であったが、いずれも用量相関性のない変化であった。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査；投与開始の2及び1週間前に全動物を対象として血漿 ChE 及び赤血球 ChE を、また、投与開始後6週に全動物を対象として血漿 ChE、赤血球 ChE 及び脳 ChE を測定した。なお、脳 ChE の測定には小脳の左半分を用いた。

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

対照群と比較して差が認められた項目を次表に示す。

(対照群=100)

性	雄			雌		
	2	4	8	2	4	8
投与量 (mg/kg/day)						
血漿ChE	↑ 188	(190)	(198)	(152)	(174)	(275)

↑ : P < 0.05 (Student の t 検定) 括弧内数値は、有意差なし

雌雄ともに血漿 ChE に上昇傾向が認められたが、2 mg/kg/day 投与群の雄のみで有意な差が認められた。毒性学的意義はないと考えられた。

[申請者註] 血漿 ChE の上昇傾向はあると考えられるが、栄養状態の悪化及び/あるいは肝機能に変化がみられないことから、毒性学的意義は乏しいと推定される。

尿検査；投与開始の2週間前及び投与開始後6週に全動物を対象として、試料として検査日の午前9時～12時の蓄尿を用い、以下の項目について検査した。但し、尿量及び比重の測定には午後3時～翌日の午前9時の蓄尿を用いた。

尿量、色調、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、及び尿沈渣の顕微鏡検査

いずれの投与群の雌雄にも、検体投与によると考えられる変化はいずれの検査項目にも認められなかった。

臓器重量；投与期間の終了時に全動物を対象として、剖検後に以下の臓器の重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、及び卵巣

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群=100)

性	雄			雌		
	2	4	8	2	4	8
投与量 (mg/kg/day)						
絶対臓器重量						
脳						△ 109
心臓						↓ 93
肝臓		↓ 79				
副腎(右)					↑ 113	
臓器重量対体重比						
腎臓(左)		↓ 88				
卵巣(左)	—	—	—	↓ 67		

↑ ↓ : p < 0.05, △ ▽ : p < 0.01 (Student の t-検定) 空欄は有意差なし

雌の 8 mg/kg/day 投与群で脳の絶対重量に高値が、また、心臓の絶対重量に低値が認められた。しかしながら、これらの臓器重量の対体重比には統計学的に有意な差が認められな

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

いため、これらの臓器における変化は検体投与によるものとは考えられなかった。
その他の統計学的に有意な変化はいずれも用量相関性を伴わないものであることから、検体投与との関連性はないものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間の終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

8 mg/kg/day 投与群の雌雄各 1 例に脾臓の萎縮がみられたが、検体投与によるとは断定できなかった。

以上の結果から、本検体をビーグル犬に 6 週間反復強制経口投与した結果、8 mg/kg 投与群で一般状態における変化（流涎、振戦、強直性痙攣、横臥、歩行困難等）が見られた。これを考慮し、ビーグル犬を用いた慢性毒性試験の高用量は 6 mg/kg/day が適当であると考えられた。

[申請者註] 本試験の無毒性量は 4 mg/kg/day と判断される。

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

(7) 反復経皮投与毒性

フェノチオカルブの急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験から、経皮暴露による毒性が経口及び吸入暴露による毒性よりも強くないと考えられるため、13生産第3986号記4(2)の記載に基づき、本試験は省略した。

(8) 反復吸入毒性

1) ラットにおける4週間亜急性吸入毒性試験

(資料: 15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度: (フェノチオカルブ原体とホワイトカーボンとの混合物の分析値)

供試動物: SD系ラット、暴露開始時6週齢、1群雌雄各10匹、

暴露開始時体重 雄 190~215 g、雌 150~177 g、

暴露期間: 4週間 (1987年9月1日~1987年9月30日)

暴露方法: 流動床式粉塵発生装置を用いて検体のダストを発生させ、供試動物に1日6時間、1週6日間、連続4週間の全身暴露を行った。設定暴露濃度を0, 40, 120及び360 mg(a. i.)/m³とした。また、空気暴露の対照群、及び最高暴露量群の動物が理論的に暴露される基剤(ホワイトカーボン)暴露濃度群も設定した。

暴露濃度設定根拠: 検体の急性吸入毒性試験(資料7)におけるLC₅₀は、各暴露群の死亡数から2.4 g/m³付近であると推定された。そのLC₅₀値の約1/4の濃度である600 mg/m³を用いて反復暴露を行った結果、多数の死亡例が見られた。従って、本試験では600 mg/m³の60%の濃度である360 mg/m³を高暴露濃度とし、中及び低暴露濃度をそれぞれ120及び40 mg/m³とした。

大気微量分析用グラスフィルターに、暴露空気を流速20 L/minで1~6分間通気してチャンバー内のダストを捕集した。捕集したダストを分析して暴露空気中のフェノチオカルブ濃度(mg/m³)を求めた。なお、捕集日を1週間間隔で4日とし、1捕集日における捕集回数を6時間の暴露時間に3回(暴露開始後1、3、及び5時間)とした。結果の概要を次表に示す。

群の名称	対照群	検体暴露群			基剤暴露群
暴露物質	空気	検体			ホワイトカーボン
設定濃度 (mg/m ³) *	0	40	120	360	154
実測濃度 (mg/m ³) *	—	40.7	119	378	156
空気力学的質量 中位径** (μm)	—	4.93	5.01	5.29	4.01
チャンバー容積 (m ³)	1.64				
チャンバー内への 通気量 (m ³ /h)	20				
暴露条件	ダスト、6時間/日、6日間/週、連続4週間、全身暴露				

*: 検体暴露群はフェノチオカルブとしての濃度(mg/m³) **: 2回の測定値の平均

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

また、各暴露濃度におけるダストの粒子径分布を、アンダーセン大気用サンプラーを用いて暴露期間の前半と後半の2回調べた。結果の概要を次表に示す。

粒径(μm)	粒子径分布 (捕集重量の%)			
	40 mg/m ³ 暴露群*	120 mg/m ³ 暴露群*	360 mg/m ³ 暴露群*	基剤暴露群
≥9.0	11.5	12.4	15.6	12.7
5.8~9.0	26.5	28.1	30.0	19.2
4.7~5.8	14.6	15.1	14.9	14.1
3.3~4.7	28.9	26.5	21.1	16.9
2.1~3.3	13.2	13.0	12.6	16.3
1.1~2.1	4.7	4.2	5.1	14.5
0.7~1.1	0.8	0.9	0.8	5.0
0.4~0.7	0.0	0.0	0.2	1.4
合計 (%)	100.2	100.2	100.3	100.1
呼吸可能な粒子 (<4.7 μm) の割合 (%)	47.6	44.6	39.8	54.1
捕集総重量 (mg)	74.9	117.0	109.8	89.8

*: 検体暴露群はフェノチオカルブとしての設定濃度 (mg/m³)

暴露大気中のダストの呼吸可能な粒子径 (<4.7 μm) は捕集重量の約 40~54%であった。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡に関する結果(切迫殺を含む)を次表に示す。

(1群当たり動物数は10匹)

性別	暴露濃度 (mg/m ³)	暴露経過日数 / 累積死亡数						
		0~9	10	11	12	13~26	27	28#
雄	0	0	0	0	0	0	0	0
	40	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	0	0	0	0
	360	0	1	5	9	9	9	9
雌	0	0	0	0	0	0	0	0
	40	0	0	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	0	0	0	0
	360	0	3	5	9	9	10	10

#: 暴露計画日数は28日である。

360 mg/m³群にのみ死亡動物(切迫殺動物を含む)が認められた。即ち、暴露開始後10日から雌雄ともに死亡が認められ、試験終了時における死亡率は雄で90%、また、雌で100%であった。

120及び360 mg/m³群の雌雄で鼻汁の増加が認められ、雌では流涎が認められた。360 mg/m³

暴露群の雌雄で自発運動減少および被毛の粗剛が認められ、雄では流涎、雌では筋緊張の低下、立毛、貧血、尿失禁が認められた。

体重変化；暴露開始日及びそれ以降毎週1回、生存動物の体重を測定した。

雄では120及び360 mg/m³暴露群に暴露開始後7日以降に对照群と比べ低体重が認められた。

雌では360 mg/m³暴露群で暴露開始後12日以降に低体重が認められた。基剤暴露群を含むその他の暴露群の雌雄には特記すべき変化は認められなかった。

摂餌量；ケージ単位の摂餌量を毎週1回測定し、その期間におけるケージ内の動物数をもとに1日1匹あたりの摂餌量を算出した。

雄では120及び360 mg/m³暴露群に暴露開始後7日以降に对照群と比べ低い値が認められた。

その他の暴露群の雄及び全暴露群の雌では对照群と同等の摂餌量であった。

血液学的検査；切迫屠殺動物及び最終暴露終了日の翌日における全生存動物を対象として腹大静脈から採血して以下の項目について測定した。なお、抗凝固剤としてEDTA-2Kを用いた。

赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、及び白血球百分率

次表に統計学的に有意な差が認められた検査項目及びその変化の程度を示す。

(対照値=100)

性	雄				雌			
	40	120	360	基剤	40	120	360	基剤
暴露量 (mg/m ³) *	40	120	360	基剤	40	120	360	基剤
(検査動物数)	(10)	(10)	(1)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)
ヘマトクリット		▽97	—				—	
ヘモグロビン			—			▽95	—	
白血球数			—			↑122	—	
リンパ球	↓95	▼91	—		↓94	▼89	—	↓94
分葉核好中球	↑150	▲188	—	↑125	△171	▲229	—	△157
桿状核好中球			—		↑**		—	↑**

↑ ↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

* : 検体暴露群はフェノチオカルブとしての設定濃度 (mg/m³)

** : コンピューターによる計算処理で検査値が丸められた結果、对照群の平均値が0となり、对照群に対する割合は算出不可能となった。

雄ではヘマトクリットの減少が120 mg/m³群、白血球百分率ではリンパ球の減少及び分葉核好中球の増加がみられた。雌ではヘモグロビン濃度の減少及び白血球数の増加が、120 mg/m³群にみられ、白血球百分率ではリンパ球の減少及び分葉核好中球の増加が、いずれの群(360 mg/m³群を除く)においてもみられた。リンパ球百分率の低下は、肺における異物に対する食食作用により分葉核好中球が上昇したことによる、相対的なものと考えられた。従って、リンパ球と分葉核好中球の影響は、吸入暴露によると考えられ、検体自体によるものではないと考えられた。尚、上表に含めなかったが、360 mg/m³群の雄の切迫屠殺動物1例及び計画

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

屠殺動物 1 例、並びに同群の雌の切迫屠殺動物 3 例中 2 例にも、赤血球数、ヘマトクリット、及びヘモグロビンの減少、リンパ球百分率の低下、並びに分葉核好中球百分率の上昇などが認められた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査の場合と同一の動物を対象として、採血した血液の血清を用いて以下の項目について測定した。

グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、リン脂質、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、無機リン、及びカルシウム

統計学的に有意な差が認められた検査項目及びその変化の程度を次頁の表に示す。

(対照値=100)

性	雄				雌			
	40	120	360	基剤	40	120	360	基剤
暴露量 (mg/m ³) *	40	120	360	基剤	40	120	360	基剤
(検査動物数)	(10)	(10)	(1)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)
GOT			—			▲151	—	
GPT		▲126	—			△145	—	
ALP			—			↓77	—	
血糖	▽91	▽90	—	▽90			—	
総コレステロール			—			↓79	—	
リン脂質		▽80	—			▽80	—	
総蛋白			—			↓94	—	
アルブミン			—			▽93	—	
カルシウム		↓97	—				—	
無機リン	▽93		—				—	

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

* : 検体暴露群はフェノチオカルブとしての設定濃度 (mg/m³)

40 mg/m³ 暴露群の雄で認められた無機リンの低値には用量相関性が認められないので、暴露による影響とは考えられなかった。また、雄において認められた血糖の低値は、基剤暴露群においてもみられることから、フェノチオカルブによる影響とは考えられなかった。従って、120 mg/m³ 群の雄で見られた GPT の上昇、リン脂質及びカルシウムの低下、120 mg/m³ 群の雌で見られた GOT 及び GPT の上昇、ALP、総コレステロール、リン脂質、総蛋白及びアルブミンの低下は検体暴露によるものと考えられた。これらの変動は主として肝傷害に起因するものと考えられた。尚、上表に含めなかったが、360 mg/m³ 暴露群の雌雄の切迫屠殺動物においても同様な傾向がみられた。

臓器重量；暴露期間終了時における全生存動物を対象として剖検時に次の臓器について重量を測定し

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

た。また、各動物の最終体重及び脳重量を用いて、それぞれ臓器重量対体重比及び臓器重量対脳重量比を算出した。

脳、下垂体、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、肺、精巣、卵巣、及び甲状腺統計学的に有意な差が認められた検査項目及びその変化の程度を次表に示す。

(対照値=100)

性		雄				雌			
暴露量 (mg/m ³) *		40	120	360	基剤	40	120	360	基剤
(検査動物数)		(10)	(10)	(1)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)
最終体重			▽91	—				—	
絶対重量	脳			—			↓95	—	
	胸腺	↓81	↓77	—		↓85		—	
	肺	↑109	△117	—	▲170	↑108	▲124	—	▲160
	心臓		▽91	—				—	
	肝臓			—	↓89			—	
	脾臓		▽81	—				—	
対体重比	脳		↑106	—				—	
	胸腺			—		▽85	↓84	—	
	肺	▲117	▲130	—	▲177	↑107	▲122	—	▲159
	肝臓			—	▽92		↑106	—	
	腎臓		↑109	—		↑106	↑106	—	
	脾臓		↓89	—				—	
対脳重量比	胸腺		↓79	—		↓85		—	
	肺	△112	△120	—	▲174	↑109	▲131	—	▲161
	心臓		↓93	—				—	
	肝臓			—			↑114	—	
	腎臓			—			↑113	—	
	副腎			—			↑113	—	
	脾臓		▽83	—				—	

↑↓ : p<0.05, △▽ : p<0.01, ▲▼ : p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

* : 検体暴露群はフェノチオカルブとしての設定濃度 (mg/m³)

120 及び 360 mg/m³ 暴露群及び基剤暴露群の雌雄で肺重量の増加が認められたが、基剤暴露群でも見られた増加であるため、フェノチオカルブに特異的な変化ではなく、異物を吸入した非特異的な生体反応であると考えられた。

臓器絶対重量、対体重比及び対脳重量比の3種類の検査項目のうち、2種類に同じ傾向の有意な変動が用量相関性を伴って認められた場合に、その臓器における変動を暴露による影響とした。即ち、雄では120 mg/m³ 暴露群の胸腺、心臓及び脾臓の重量減少、また、雌では120

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

mg/m³暴露群の肝臓及び腎臓の重量増加が検体暴露による影響と考えられた。しかしながら、これらの臓器において重量の変動が生じた原因は明らかではなかった。

肉眼的病理検査；暴露期間終了時の全生存動物、途中死亡動物及び切迫屠殺動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

統計学的に有意な差が認められた肉眼的病理所見の発生分布を次表に示す。

性		雄					雌				
暴露濃度 (mg/m ³) *		0	40	120	360	基剤	0	40	120	360	基剤
(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肺	赤色化	0	0	0	△7	0	0	0	0	△6	0
	赤色点/斑	0	0	0	1	0	0	0	0	14	0
肝臓	表面粗造	0	0	0	▲9	0	0	0	0	▲9	0

↑ ↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student 又は Welch の t 検定)

* : 検体暴露群はフェノチオカルブとしての設定濃度 (mg/m³)

統計学的に有意に増加した病理学的所見は、雌雄ともに 360 mg/m³ 暴露群の肺及び肝臓に限られていた。

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、次の臓器について病理組織学的検査を行った。なお、360 mg/m³ 暴露群の腎臓についてはヘマトキシリン・エオジン染色に加えて、PAS 染色及びベルリン青色染色を行った。

肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、心臓、鼻腔、気管、及び胸腺

統計学的に有意な差が認められた病理組織学的所見の発生分布を次頁の表に示す。

360 mg/m³ 暴露群で認められた病変は雄 1 例を除き、試験途中の死亡動物あるいは切迫屠殺動物で認められたものである。また、肺における肺胞上皮細胞の腫大、大食細胞の浸潤は、異物を吸入した際の非特異的な影響と考えられた。胸腺の萎縮は衰弱に伴う二次的な変化と考えられた。

以上の結果から、フェノチオカルブを4週間ラットに全身暴露させた場合、360 mg/m³ 暴露群では、雌雄とも早期の死亡がみられ、120 mg/m³ 暴露群では体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量の増加、並びに胸腺、心臓及び脾臓重量の減少がみられたことから、本試験における無毒性量は 40.7 mg/m³ (実測濃度) 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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

性		雄					雌				
暴露濃度 (mg/m ³) *		0	40	120	360	基剤	0	40	120	360	基剤
(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
心臓	脂肪浸潤	0	0	2	0	0	0	0	↑5	0	0
	心筋炎	0	0	1	▲10	0	0	0	1	▲10	0
胸腺	萎縮	0	0*	0	▲9*	0	0	0	0	▲10	0
脾臓	髓外造血	0	0	0	↑4	0	0	0	0	△6	0
肺	うっ血	0	0	0	↑5	0	0	0	0	↑5	0
	水腫	0	0	0	△6	0	0	0	0	▲8	0
	出血	0	0	0	▲8	0	0	0	0	△7	0
	肺胞上皮細胞の腫大	0	▲9	▲10	1	▲10	0	△6	▲10	3	▲10
	泡沫大食細胞の浸潤	0	0	3	1	▲10	0	0	3	1	▲10
	大食細胞の浸潤	0	0	0	▲8	0	0	0	0	△7	0
肝臓	うっ血	0	0	0	△7	0	0	0	0	↑4	0
	小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	▲9	0	0	0	0	▲9	0
腎臓	尿細管内の顆粒状物質	0	0	0	▲9	0	0	0	0	△7	0

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Armitage の χ^2 検定)

* : 検査動物数 9 例

(9) 反復経口投与神経毒性

1) ラットを用いた混餌投与による 90 日間神経毒性試験

(資料 : 39)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2004 年

検体純度 :

供試動物 : Crj:CD(SD) IGS 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5 週齢、
投与開始時体重 ; 雄 130~149 g、雌 117~139 g

投与期間 : 90 日間 (2004 年 2 月 25 日 ~ 5 月 26 日)

投与方法 : 被験物質を 0、30、300 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって自由に摂取させた。

投与量設定根拠 : 本試験実施に先立ち、ラットを用いた 4 週間混餌投与による予備試験を実施した。即ち、検体を 0、30、300 及び 900 ppm の濃度で飼料に混入してラットに 28 日間混餌投与した結果、900 ppm 投与群で体重及び摂餌量に低値傾向が認められたのみであった。また、以前に実施したラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 (資料 13 及び 14) では、900 ppm 投与群で体重及び摂餌量に低値、並びに 300 ppm 以上の投与群で腎臓への影響を疑わせる尿素窒素あるいは尿酸値が高い傾向を示した。従って、全身への影響を勘案して、最高投与量を 1000 ppm とし、以下 300 及び 30 ppm とした。

観察項目及び結果 :

一般状態及び死亡 ; 一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。

投与後 51 日に 300 ppm 投与群の雄 1 例が死亡した。病理学的検査の結果、本例の死因は粉末飼料の誤吸引による急性呼吸不全であると考えられた。

一般状態に投与に関連する変化はその他のいずれの動物にも認められなかった。

体重 ; 投与後 1、4 及び 8 日に、また、その後においては毎週 1 回測定した。

結果を次表に示す。

% : 対照群に対する割合

日数 (投与後)	群(ppm) / 雄			群(ppm) / 雌		
	30	300	1000	30	300	1000
29	98.8	102	91.9*	104	103	95.5
50	99.5	105	92.2	105	103	94.9
71	97.7	102	91.1*	106	101	93.9
91	98.2	102	91.6	106	102	92.4

* : P < 0.05 (Dunnett 検定)

1000 ppm 投与群の雄では投与後 8 日以降、殆どの測定日に統計学的に有意に低い体重が認め

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

られた。同群の雌では体重の低下傾向が投与期間をとおして認められた。その他の投与群の雌雄に特記すべき変化は認められなかった。

摂餌量；毎週1回測定した。

結果を次表に示す。

%：対照群に対する割合

日数 (投与後)	群(ppm) / 雄			群(ppm) / 雌		
	30	300	1000	30	300	1000
8	95.5	98.8	88.7**	104	102	93.2
22	90.8*	95.4	83.7**	109	104	96.6
50	107	104	94.7	109	106	99.7
71	100	99.1	91.6	105	97.8	91.1
91	102	103	92.9	114	110	100

*：P < 0.05、**：P < 0.01 (Dunnnett 検定)

1000 ppm 投与群の雄の摂餌量が投与後8～86日の期間に統計学的に有意に低く、その後の期間においても低下傾向を示した。同群の雌の摂餌量もほぼ全投与期間をとおして低下傾向を示した。その他の投与群の雌雄に特記すべき変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.02	19.59	65.83
	雌	2.32	23.10	76.88

詳細な状態観察；全例を対象として投与開始前、投与後2, 4, 8週及び投与期間の終了時に以下の項目について詳細な状態観察を行い、所定のスコアリング法を用いその結果を採点した。

- ・ ケージ外からの観察：体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自咬
- ・ ケージから取り出す時の観察：取り出し易さ、取り扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼・眼球及び粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他の分泌物の有無
- ・ オープンフィールドでの観察：歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態/排尿・排便、常同行動/身づくろい・くびふり、異常行動/後ずさり・異常発声、攻撃性

いずれの投与群の雌雄にも対照群に比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。また、鎮静、興奮、行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

機能検査；全例を対象として投与開始前、投与後2, 4, 8週及び投与期間の終了時に以下の項目について機能検査を行った。なお、観察項目に関しては所定スコアリング法を用いてその採点結果を、また、測定項目に関しては測定値を記録した。

- ・ 観察項目：視覚刺激 (接近反応)、触覚刺激 (接触反応)、聴覚刺激 (音に対する反応)、

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

痛覚刺激（尾根部を挟む）、固有受容器刺激（強制姿勢からの復帰）、空中正向反射
 ・測定項目：前肢及び後肢の握力、後肢の開脚幅、自発運動量

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

（対照群＝100）

性	雄			雌		
投与量 (ppm)	30	300	1000	30	300	1000
検査時期：投与開始後 4 週						
後肢の開脚幅				↓72		
検査時期：投与開始後 13 週						
後肢の開脚幅				▽62	↓71	

↓ : $p < 0.05$, ▽ : $p < 0.01$ (Dunnnett の検定法)

空欄は有意差なし

雌においてのみ後肢の開脚幅に統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性が認められないこと、及び雄において同様の変化が認められないことから、検体投与との関連性のない変化であると考えられた。その他の測定項目及び観察項目に関しては、いずれの検査時期においても、いずれの投与群の雌雄にも異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与期間の終了時に対照群と 1000 ppm 投与群の全動物を対象として両眼の前眼部及び中間透光体、並びに眼底の検査をそれぞれスリットランプ、並びに眼底カメラを用いて行った。

両群のいずれの動物のいずれの部位にも異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間の終了時に各群雌雄各 5 匹を灌流固定動物として灌流固定後に、また、残りの各群雌雄各 5 匹（300 ppm 投与群の雄の場合 4 匹）を非灌流固定動物として致死直後に、各臓器・組織を肉眼的に観察した。また、試験途中の死亡動物（300 ppm 投与群の雄 1 例）についても肉眼的病理検査を行った。

投与群の動物に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；症状観察及び機能検査で異常を示す動物が認められなかったので、各群雌雄各 5 匹を灌流固定動物とし、投与期間の終了時に次の臓器・組織を灌流固定後に摘出して灌流固定液中で保存した。

前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経（膝部）及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、並びに骨格筋（腓腹筋）

これらの臓器・組織を薄切してヘマトキシリン・エオジン染色標本（但し、末梢神経はトリイジン・ブルー染色標本）とした。なお、脊髄及び末梢神経の場合は横断面切片標本及び縦断面切片標本とした。

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

なお、試験途中の死亡動物(300 ppm 投与群の雄 1 例)から肝臓、腎臓、心臓、肺、大脳及び小脳を摘出し、病理組織学的検査を行なった。

いずれの灌流固定動物にも中枢及び末梢神経に、神経毒性物質により生じることが知られている変化(浮腫、空胞変性、退行性変性等)は認められなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体の 90 日間反復投与による変化として、雄に最高投与量である 1000 ppm で投与後 8 日以降に体重の有意な減少及び摂餌量の有意な低下がみられた。雌では体重及び摂餌量に有意な変化はみられなかったが、各々減少/低下の傾向がみられた。

投与に起因すると考えられる臨床症状及び神経病理組織学所見は認められないことから、本剤には神経毒性はないと判断された。なお、体重及び摂餌量における変動を指標とした場合の雄の無毒性量は 300 ppm (雄 19.59 mg/kg/day、雌 23.10 mg/kg/day) と判断された。

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

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験結果(資料11)から、フェノチオカルブに明らかな急性遅発性神経毒性を示唆する変化は全く認められなかった。したがって、13生産第3986号記4(2)⑬の記載に基づき、本試験を実施する必要性はないと判断し、実施しなかった。

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

(参考) 慢性毒性予備試験

1) フェノチオカルブのマウスにおける慢性毒性予備試験

(資料: 42)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

検体純度:

試験動物: B6C3F1系マウス、1群雌雄各10匹、投与開始時5週齢、雄21.5~25.0g、雌17.6~20.6g

試験期間: 投与期間6週間(1980年7月31日~9月11日)

投与方法: 検体を0、4000、6000、9000及び13500ppmの濃度となるよう飼料に混入し、6週間自由に摂食させた。検体混入飼料を2~3週間に1回調製した。

[用量設定根拠] 報告書に記載が無い。

[申請者註] 本試験の目的は、104週間反復経口投与毒性試験(発がん性を含む)における最大耐量を求めることである。

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死の有無を毎日観察した。

投与に関連した死亡例及び中毒症状は見られなかった。

体重変化; 各動物の体重を毎週1回測定した。

投与後1週から雌雄の13500ppm投与群で体重低値が見られ、投与後5週以降には雄6000ppm以上の投与群、雌9000ppm以上の投与群で体重の減少がみられた。

摂餌量; ケージ単位で摂餌量を毎週1回測定した。

試験期間を通じて、雄の13500ppm投与群で摂餌量の低下が認められた。摂餌量は全体的に雄の9000ppm以上の投与群及び雌の13500ppm投与群で低下がみられた。

検体摂取量; 投与期間における平均検体摂取量は次表に示す。

投与量 (ppm)		4000	6000	9000	13500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	641	973	1523	2523
	雌	799	1155	1895	2822

血液生化学的検査; 投与期間の終了時に各群雌雄各10匹を対象として腹大動脈より採血して血清を分離し、以下の項目について測定した。なお、採血前に動物を一夜絶食させた。

アルカリホスファターゼ(ALP)、血糖、尿酸、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GOT)

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

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

(対照群 = 100)

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	4000	6000	9000	13500	4000	6000	9000	13500
尿酸			67▽						
ALP			123▲	116▲			122▲	130▲	
GOT				193△			139↑		

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student の t 検定) 空欄は有意差なし

ALP の上昇が雌雄の 9000 ppm 以上の投与群で、GOT の上昇が雄の最高投与群で見られた。それ以外の変化は用量依存性がなく投与に関連しないと考えられた。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査 ; 投与期間の終了時に各群雌雄各 10 匹を対象として、腹大動脈より採取した血液を用いて、血清 ChE 及び赤血球 ChE について測定した。
対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄				雌				
	投与量 (ppm)	4000	6000	9000	13500	4000	6000	9000	13500
血清 ChE	201▲	222▲	230▲	>270	196▲	196▲	211▲	224▲	
赤血球 ChE	112↑			84↓		106↑			

↑↓ : p<0.05、▲▼ : p<0.001 (Student の t 検定) 空欄は有意差なし

雌雄の全投与群で血清 ChE の上昇がみられ、赤血球 ChE は雌雄とも投与に関連した変化はみられなかった。

臓器重量 ; 投与期間の終了時に全群動物を対象として、剖検及び肝臓及び腎臓重量を測定した。

(申請者註 : 剖検結果は報告書に記載が無い)

また、臓器重量対体重比を算出した。

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		4000	6000	9000	13500	4000	6000	9000	13500
絶対重量	肝	110△	113▲	115▲	121▲	111▲	117▲	118▲	120▲
	腎	89▽	91▽	87▽	82▽				85▽
対体重比	肝	115▲	119▲	126▲	137▲	117▲	122▲	130▲	141▲
	腎	93▽	96↓	95↓	93▽			105↑	104↑

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student の t 検定) 空欄は有意差なし

肝臓の絶対重量の増加が雌雄の全投与群で、腎臓の絶対重量の減少が雄の全投与群及び雌の 13500 ppm 投与群でみられた。肝臓の対体重比の増加が雌雄の全群で、腎臓の対体重比の増

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

加が雄の全投与群で、減少が雌の 9000 ppm 以上の投与群でみられた。

以上の結果から、フェノチオカルブをマウスに対し 6 週間投与した場合、4000 ppm 以上の投与群で肝臓及び腎臓重量への影響が、9000 ppm 以上の雌雄で ALP の上昇が、6000 ppm 以上の雄及び 9000 ppm 以上の雌で体重への影響がみられた。従って、全投与群で投与による影響を受けていると考えられた。慢性毒性・発がん性試験における投与期間(104 週)を考慮すると、最高投与量として設定する投与量は 4000~6000 ppm が妥当と考えられた。

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

2) フェノチオカルブのラットにおける慢性毒性予備試験

(資料：43)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体純度：

試験動物：F344/DuCrj (Rischer) 系ラット、1群当たり雌雄各10匹、
投与開始時5週齢 雄100~113g、雌80~90g

試験期間：投与期間6週間(1980年7月24日~9月4日)

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁して0、600、1200、2400及び4800ppmの濃度となるよう飼料に混入し、6週間自由に摂食させた。検体混入飼料を2~3週間に1回調製した。

[用量設定根拠] 報告書に記載が無い。

[申請者註] 本試験の目的は、104週間反復経口投与毒性試験(発がん性を含む)における最大耐量を求めることである。

観察・検査項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死の有無を毎日観察した。

投与後1週で、4800ppm投与群の雌2例が死亡し、投与後2週で、4800ppm投与群の雌雄の残り全例が死亡した。2400ppm以下の投与群では死亡例はみられなかった。

一般状態では、2400ppm以上の雌雄で全例に影響がみられたが、1200ppm以下では雌雄とも全例に異常がみられなかった。2400ppm以上の投与群で見られた一般状態は、立毛、瘦削、眼球貧血、耳介貧血、鼻出血、自発運動低下であった。

体重変化；各動物の体重を毎週1回測定し、投与期間の終了時に体重増加量を算出した。

投与後1週から1200ppm以上の投与群で低体重が見られ、さらに投与後2週以降600ppm群でも低値傾向を示した。

摂餌量及び飼料効率；ケージ単位で摂餌量を毎週1回測定した。

雄の1200ppm以上の投与群及び雌の2400ppmの投与群で摂餌量低下が見られた。また、投与後1週間に雄の1200ppm以上の投与群及び雌の600ppm以上の群で、投与後2週間に雌雄の2400ppm投与群で、投与後3週間に雌の2400ppm投与群で低値がみられた。

検体摂取量；投与期間における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)		600	1200	2400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	49	94	166
	雌	52	100	177

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

血液生化学的検査；投与期間の終了時に 2400 ppm 以下の各群雌雄各 10 匹を対象として腹大動脈より採血して血清を分離し、以下の項目について測定した。なお、採血前に動物を一夜絶食させた。

アルカリホスファターゼ (ALP)、血糖、尿酸、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GOT)

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄			雌			
	投与量 (ppm)	600	1200	2400	600	1200	2400
尿酸		138△	138▲	146▲	185▲	185▲	150▲
血糖		84↓	78▼	80▽	85▽	80▼	86▽
ALP		88▼	63▼	41▼		77▼	62▼
GOT		135▲	133▲	143▲			
GPT		182▲	165▲	218▲			

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

尿酸、GOT 及び GPT の上昇、血糖及び ALP の低下が雄の全投与群で見られた。尿酸の上昇及び血糖の低下が雌の全投与群で、ALP の低下が雌の 1200 ppm 以上の投与群でみられた。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査；投与期間の終了時に 2400 ppm 以下の各群雌雄各 10 匹を対象として、腹大動脈より採取した血液を用いて、血清 ChE 及び赤血球 ChE について測定した。対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄			雌			
	投与量 (ppm)	600	1200	2400	600	1200	2400
血清 ChE		154▲	167▲	188▲		54▼	38▼
血漿 ChE			108△			108△	

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

雄の全投与群で血清 ChE の上昇が、雌の 1200 ppm 以上の投与群で血清 ChE の低下が認められた。赤血球 ChE は雌雄とも投与に関連した変化はみられなかった。

臓器重量；投与期間の終了時に 2400 ppm 以下の全群動物を対象として、剖検及び肝臓及び腎臓重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次頁の表に示す。

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

(対照群=100)

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		600	1200	2400	600	1200	2400
体重		94.1▽	84.1▼	63.2▼	95.8↓	90.3▼	71.5▼
絶対 重量	肝			82▼	105↑	113▲	
	腎		91▼	73▼			77▼
対体 重比	肝	107▲	118▲	130▲	110▲	126▲	137▲
	腎		108▲	116▲	107△	108▲	108△

↑↓ : p<0.05、△▽ : p<0.01、▲▼ : p<0.001 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

肝臓の絶対重量の減少が雄の 2400 ppm 投与群で、腎臓の絶対重量の減少が雄の 1200 ppm 以上の投与群でみられた。雌の 2400 ppm 投与群で腎臓の対体重比の低下が見られた。

肝臓の対体重比の増加が雌雄の全群で、腎臓の対体重比の増加が雄の 1200 ppm 以上の投与群及び雌の全投与群でみられた。

以上の結果から、フェノチオカルブをラットに対し 6 週間投与した場合、600 ppm 以上の群で体重増加抑制、摂餌量の減少を始め、生化学項目及び臓器重量にも影響がみられたことから、600 ppm 以上は影響量と考えられた。