

(11) 慢性毒性/発がん性

1) マウスに対する 104 週間反復経口投与毒性(発がん性含む)

(資料: 16)

試験機関:

報告書作成年: 1983年(1985年改訂)

検体純度:

供試動物: B6C3F₁系マウス、1群雌雄各70匹、投与開始時5週齢、

投与開始時体重: 雄20.0~23.7g、雌16.3~20.3g、

なお、投与開始後52、78及び104週時の計画屠殺動物を投与開始前に設定した。計画屠殺動物数は雌雄ともにそれぞれ1群10、10及び50匹とした。

投与期間: 104週(1980年11月~1982年11月)

投与方法: 検体を0、100、2000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって自由に摂食させた。検体混入飼料を2週間に1回調製し、使用時まで冷蔵した。

投与量設定根拠: (財)食品農医薬品安全性評価センターでマウスを用いて予備試験を実施した(資料: 42)。即ち、0、4000、6000、9000及び13500ppmの濃度で飼料に混入して6週間投与した結果、雄の6000ppm以上、雌の9000ppm以上の投与群で体重増加抑制が、また、4000ppm以上の投与群の雌雄で肝臓重量の増加が認められた。したがって、本試験では、それぞれ確実中毒量、最小中毒量及び無毒性量と推定される5000、2000及び100ppmを設定した。

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。

一般状態には、試験期間をとおして検体投与による異常は認められなかった。

投与期間終了時における死亡率は0、100、2000及び5000ppm投与群で、雄ではそれぞれ20.8、23.8、13.4及び15.7%、また、雌ではそれぞれ21.7、26.3、19.7及び18.7%で投与による影響は認められなかった。

体重変化: 投与開始後の26週間には毎週1回、その後の期間では2週間に1回測定した。

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		
	100	2000	5000	100	2000	5000
13	99.0	95.1***	82.6***	100	96.4***	95.0***
28	97.4	91.7***	88.1***	103	93.3***	90.2***
52	98.4	95.4***	88.9***	102	93.2***	87.0***
78	98.9	95.0**	87.4***	104	96.1	92.0***
104	102	94.2*	89.6***	104	100	95.5
増加量#	103	87.4*	77.8***	106	99.0	91.0

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Student の t-検定)

#: 投与全期間にわたる体重増加量

雄では2000ppm以上の投与群で投与期間を通して、また、雌では2000ppm投与群で投与開始後78週まで、5000ppm投与群で投与開始後96週まで体重増加抑制が認められた。2000ppm

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。

投与群雄では体重増加抑制が明らかにみられたが、雌では 5000 ppm 投与群で低下傾向がみられた。

摂餌量；毎週 1 回摂餌量を測定した。

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		
	100	2000	5000	100	2000	5000
13	98.4	105	105	99.1	101	100
25	98.7	101	105***	102	101	99.4
52	97.8	100	100	101	100	104*
78	96.3*	98.9	97.7	97.7	98.4	97.4
104	96.3	102	103	97.1	100	97.6
総摂餌量#	99.4	101	102	99.8	99.8	101

*：P < 0.05、***：P < 0.001 (Student の t-検定)

#：投与全期間

摂餌量では、統計的に有意差がみられる場合があったが、投与量との相関は認められず、また、投与期間を通して対照群と各検体投与群との間に差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頁の表に示す。

投与量 (ppm)		100	2000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	14.7	313	812
	雌	17.5	356	930

血液学的検査；投与開始後 52 及び 78 週における計画屠殺動物より各群雌雄各 4~5 匹、並びに 104 週における全生存動物より各群雌雄各 8~9 匹を選出し、腹部大動脈から採血して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、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)、血小板数、
白血球数、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		
	100	2000	5000	100	2000	5000
投与開始後 52 週						
ヘマトクリット		↓97	▽95			
赤血球数		▼95	▼93			
MCV					△103	▲105
MCH		△105	▲106		▲103	▲104
MCHC		△103	△104			
白血球数		▽36	↓34			

投与開始後 78 週						
ヘマトクリット			▼90			
赤血球数			▼88		↓96	↓95
MCV					▲104	▲105
MCH			▲110	↑103	△106	▲108
MCHC	△103	↑104	▲109		△102	↑103
血小板数			▲130			
白血球数	↓64		▼36			
投与開始後 104 週						
ヘマトクリット		▽95	▽95			
赤血球数		▽89	▽88			
MCV		△107	▲107			
MCH		△110	▲112			
MCHC		△103	△104			↑102
白血球数		↓63	↓63			

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

空欄は有意差なし

検査時期により変動に違いがみられたが、2000 及び 5000 ppm 投与群の雌雄で赤血球数及びヘマトクリットの減少、並びに赤血球恒数(MCV、MCH 及び MCHC)の増加が認められ、軽度の貧血傾向が考えられた。また、2000 及び 5000 ppm 投与群の雄では白血球数の減少が認められた。なお、78 週時検査において、100 ppm 群雌では MCHC、同群雄では MCH が有意に増加した。2000 及び 5000 ppm 投与群ではヘモグロビン濃度には有意な変化はみられないものの、MCHC あるいは MCH に関連するヘマトクリットあるいは赤血球数に有意な変動を伴っているが、100 ppm 群には、それらの変動が認められないことから、毒性学的意味はないものと考えられた。

血液生化学的検査 ; 投与開始後 52 及び 78 週における計画屠殺動物より各群雌雄各 4~5 匹、並びに 104 週における全生存動物より各群雌雄各 8~9 匹を選出し、腹部大動脈から採血して血清を分離し、以下の項目について測定した。

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

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		
	100	2000	5000	100	2000	5000
投与開始後 52 週						
カルシウム				△107		↑109
無機リン			△124	↑116		△123

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。

血糖						△128
尿酸					↓84	▼63
総コレステロール		↓83	↓84			
アルブミン	↑106					
ALP	↓83	▽79				
GPT				↑120		
投与開始後 78 週						
カルシウム					↑107	↑107
無機リン					△129	↑121
総ビリルビン						↓95
ALP						↑116
投与開始後 104 週						
カルシウム			↓91			
血糖						↑126
尿酸窒素		△122	△137			
尿酸						↓79
総ビリルビン		▽85	▼75			

↑ ↓ ; P < 0.05, △ ▽ : P < 0.01, ▲ ▼ : P < 0.001 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

上表の通り、各項目に雌雄とも変化が認められたが、用量や投与期間に明確な傾向がみられないことから、これらの変化は特定臓器への影響を示すものではないと考えられた。その他の変動は用量相関がみられないことから、検体投与による影響を示すとは考えられなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査 ; 投与開始後 52 及び 78 週における計画屠殺動物より各群雌雄各 4~5 匹、並びに 104 週における全生存動物より各群雌雄各 8~9 匹を選出し、腹部大動脈から採血して血漿を分離し、また、脳を摘出し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表に示す。

(対照群 = 100)

性	雄			雌		
	100	2000	5000	100	2000	5000
投与量 (ppm)	100	2000	5000	100	2000	5000
投与開始後 52 週						
血漿 ChE		▲150	▲156		△127	▲128
赤血球 ChE		△112	△112			
脳 ChE		↓94			↑112	↑125
投与開始後 78 週						
血漿 ChE	↑107	▲144	▲161		▲140	▲143

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。

投与開始後 104 週						
血漿 ChE		▲140	▲149	↑112	▲137	▲142
赤血球 ChE		▼89				▼89

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

空欄は有意差なし

いずれの検査時期においても 2000 及び 5000 ppm 投与群の雌雄で血漿 ChE の上昇が認められ、投与に起因すると考えられるが、毒性学的意義は明確ではない。

尿検査 ; 投与開始後 52、78 及び 104 週における計画屠殺動物より各群雌雄各 8~10 匹を選出し、下腹部圧迫法により 1 回尿を採取して以下の項目について測定した。

pH、潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、ウロビリノーゲン、及びビリルビン

いずれの検査時期におけるいずれの検査項目にも、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 ; 投与開始後 52 及び 78 週の計画屠殺動物の全生存動物、並びに投与開始後 104 週の全生存動物を対象として次の臓器について重量を測定した。また、臓器重量対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、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		
		100	2000	5000	100	2000	5000
投与開始後 52 週							
体 重			↓91	▼85		↓86	↓84
脂	対体重比			△114			↑117
心臓	絶対重量		↓89	↓89		↓94	
肺	絶対重量		↓89	▽84			
肝臓	絶対重量						△112
	対体重比		↑108	▲121		△117	▲133
腎臓	絶対重量	▽93	▼88	▼85			
脾臓	対体重比					↑121	
副腎	絶対重量					↑122	
	対体重比					△138	△129
精巣	絶対重量	▽93	↓93	▽93	-	-	-
	対体重比			△110	-	-	-
投与開始後 78 週							
体 重				▼86			↓86
脂	絶対重量						▽94
	対体重比			▲116			
心臓	対体重比			↑116			▲122
肝臓	絶対重量						△116
	対体重比						▲135

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。

腎臓	対体重比						↑111
脾臓	絶対重量					↓79	↓79
副腎	絶対重量					↓83	
精巣	対体重比			↑117	-	-	-

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	2000	5000	100	2000	5000
投与開始後 104 週							
体 重			↓94	▼90			
脳	絶対重量			▽98			↓96
	対体重比			△107			
心臓	絶対重量		▽90		↓94		
	対体重比				↓91		
肺	絶対重量		↓76	▽71			
腎臓	絶対重量		▼93	▽94			
副腎	絶対重量	↑140					
精巣	対体重比			↑107	-	-	-

↑ ↓ ; P < 0.05, △ ▽ : P < 0.01, ▲ ▼ : P < 0.001 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

2000 及び 5000 ppm 投与群の雌雄に認められた肝臓重量対体重比の増加、両群の雄で認められた腎臓重量の減少は、検体投与による影響と考えられた。なお、その他にも認められた統計学的に有意な変化は、体重の増加抑制に起因する変化、用量相関性のない変化、あるいは 1 検査時期においてのみ認められた偶発的变化によるものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与開始後 52, 78 及び 104 週における計画屠殺動物、並びに途中死亡動物の全てを対象として肉眼的に病理学的検査を実施した。

いずれの投与群の雌雄にも検体投与によると考えられる肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；投与 52, 78 週時の計画屠殺動物、104 週時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として次の臓器の病理組織学的検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、心臓、脾臓、頸部リンパ節、胸腺、肺（気管支を含む）、気管、唾液腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮体部及び頸管、乳腺、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、眼、大腿骨、大腿筋、皮膚、並びに病変部（腫瘍性病変の場合は所属するリンパ節を含む）

非腫瘍性病変；検体投与による影響が示唆された非腫瘍性病変の発生分布を本項の末尾に示す。

雄では、78週時に脾臓における色素沈着が全投与群で有意に増加し、104週時には5000ppm群で腎臓の糸球体硬化の頻度が有意に増加する一方、石灰沈着、再生上皮及び蛋白円柱の頻度は有意に減少した。同群では肝臓の脂肪変性の発生が有意に増加した。更に、104週時にも脾臓の色素沈着が2000ppm以上の群で有意に増加した。加えて、前胃粘膜角化亢進が全ての投与群で有意に増加した。雌では、78週時に肝臓の脂肪変性が2000ppm以上の群で有意に増加した。104週時では、全ての投与群で有意に増加した。前胃の浮腫が2000ppm以上の群で有意に増加し、5000ppm群で粘膜角化亢進及び線維化、並びに膵胃の胃小窩の拡張(申請者註：報告書では「膵胃部の粘膜腺」と記載があるが、不適切であることが判明したので、変更した)及び食道の粘膜角化亢進が有意に増加した。

[申請者註]統計解析の結果、78週では脾臓の色素沈着が雄の全投与群及び104週では2000ppm以上の群雄で有意差がみられた。本所見は両検査時期に有意差が見られる2000ppm以上の群では、加齢による変化が投与によって促進されたと考えられる。雄では104週に前胃の粘膜角化亢進が全投与群に有意であったが、投与量との明確な相関はみられず、発生頻度も背景データ範囲内であり、投与に関連するとは考え難い。肝臓における脂肪変性が、104週で雌の全投与群に有意差が認められた。しかしながら、本試験における対照群の発生頻度が相対的に低かったことにより、有意差が認められる原因になったと考えられ、また、投与群にみられた発生率は、いずれも背景データの範囲内であったことから、全投与群に投与による変化が認められたとは考えにくい。とは言え、雄の5000ppm群における発生頻度の有意な増加を加味すると、雌5000ppm群には投与の影響があった可能性は否定できないと考えられる。なお、統計解析の結果、有意差が認められた「肝臓における脂肪変性」及び「前胃粘膜角化亢進」に関する実施機関の背景データを、病理組織学的病変(非腫瘍性及び腫瘍性病変)の表の次頁に記載する。

腫瘍性病変；認められた腫瘍数及び担腫瘍動物数を次表に、また、本項の末尾に腫瘍性病変の発生分布表を示す。

5000ppm投与群の雄で腫瘍総数及び担腫瘍動物総数が少なかった。しかしながら、雌雄のいずれにも検体投与に関連した腫瘍の発生頻度に影響は認められなかった。

性		雄				雌			
		0	100	2000	5000	0	100	2000	5000
投与群 (ppm)		0	100	2000	5000	0	100	2000	5000
(検査動物数)		(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
腫瘍数	良性	36	33	30	19	25	15	20	33
	悪性	17	11	7	9	11	20	12	12
	総数	53	44	37	28	36	35*	32	45
担腫瘍動物数	良性	21	25	27	14	20	25	22	24
	悪性	14	9	5	6	7	5	4	10
	総数	36	34	32*	20	27	30	26	34

* : $P < 0.05$ (χ^2 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。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体のマウスに対する 104 週間混餌投与による慢性毒性(発がん性を含む)試験における影響として、2000 ppm 以上の群雌雄で体重増加抑制が認められた。2000 ppm 以上の群雄では貧血傾向、脾臓の色素沈着及び腎臓重量の低下がみられた。この他、5000 ppm 群雄では腎系球体硬化、同群雌では前胃の浮腫及び線維化、並びに腺胃における胃小窩の拡張がみられた。以上の結果から、本試験における無毒性量は 100 ppm(雄 14.7 mg/kg/day、雌 17.5 mg/kg/day)であると判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

非腫瘍性病変

臓器及び所見		雄 / ppm				雌 / ppm			
		0	100	2000	5000	0	100	2000	5000
投与開始後 78 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(9)	(8)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)
肝臓	脂肪変性	2	4	7*	7*	2#	3	8*	8*
脾臓	色素沈着	1#	5*	7*	10*	9	9	10	9
胃	潰瘍 (前胃)	0	1	1	3	0	0	0	0
投与開始後 104 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(40)	(40)	(43)	(42)	(39)	(37)	(40)	(41)
腎臓	石灰沈着	29#	7*	20*	11*	5	1	2	1
	糸球体硬化	0#	1	0	6*	0	1	0	2
	再生上皮	27#	19	22	14*	9	5	3	5
	蛋白円柱	8#	4	4	1*	3	3	1	3
肝臓	脂肪変性	11#	20*	20	26*	4#	12*	13*	20*
脾臓	色素沈着	14#	9	35*	35*	37	27*	40	37
前胃	粘膜角化亢進	0	8*	6*	5*	2#	4	1	13*
	浮腫	0	2	5*	0	2#	3	9*	18*
	線維化	0	5*	2	3	0#	0	0	5*
	潰瘍	2	6	5	5	1	1	5	3
腺胃	胃小窩の拡張	0	9*	0	4*	3#	13*	0	20*
食道	粘膜角化亢進	0	3	0	2	0#	3	0	14*
卵巣	囊腫	—	—	—	—	15#	6*	8	4*
途中死亡及び切迫屠殺動物									
(検査動物数)		(11)	(13)	(7)	(8)	(11)	(14)	(10)	(10)
腎臓	石灰沈着	1	0	1	0	1	2	0	0
	糸球体硬化	3	0*	0	2	0	3	3*	3*
	再生上皮	0	1	1	2	1	1	1	0
	蛋白円柱	1	4	0	1	0	1	2	1
胃	粘膜角化亢進	1	5	0	2	1	3	0	0
	潰瘍	1	3	1	3	1	1	0	0
食道	粘膜角化亢進	0#	0	2	3*	0#	1	3*	4*

* : $P < 0.05$ (χ^2 検定)、 # : $P < 0.05$ (Cochran-armitage 傾向検定)

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ミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変(1)

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	100	2000	5000	0 ppm	100	2000	5000
投与開始後 52 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)
筋肉	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
投与開始後 78 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)
肺	肺胞細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
筋肉	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫 (B)	3	0	2	1	1	1	0	0
	肝細胞癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
胃	乳頭腫 (B)	1	0	1	1	0	1	0	0
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
ハーダー腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
投与開始後 104 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(40)	(40)	(43)	(42)	(39)	(37)	(40)	(41)
肺	腺腫 (B)	3	4	6	0	3	4	3	4
	腺癌 (M)	2	0	1	0	2	1	0	0
筋肉	血管腫 (B)	4	0*	0*	0*	0	0	1	0
副腎	神経芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	血管腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	11	4*	12	7	3	0	5	5
	血管肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	4	3	4	1	0	0	2	0
脾臓	血管腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

(続く)

* : $P < 0.05$ (χ^2 検定)

腫瘍性病変(2)

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	100	2000	5000	0 ppm	100	2000	5000
投与開始後 104 週の計画屠殺動物 (続き)									
(検査動物数)		(40)	(40)	(43)	(42)	(39)	(37)	(40)	(41)
胃	乳頭腫 (B)	0	4*	0	2	1	0	0	3
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	2	1	0	2	0	5*	1	1
顎下腺	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
ハーダー腺	腺腫 (B)	2	5	3	0	4	3	1	6
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
甲状腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1
皮膚	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	表皮嚢腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	嚢腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	滑膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣上体	血管腫 (B)	0	1	0	0	—	—	—	—
卵巢	血管腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	黄体腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	2
	嚢腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	1
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
子宮	血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	1
乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	1	2
	視床下漏斗腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

(続く)

* : $P < 0.05$ (χ^2 検定)

腫瘍性病変(3)

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	100	2000	5000	0 ppm	100	2000	5000
途中死亡及び切迫屠殺動物									
(検査動物数)		(11)	(13)	(7)	(8)	(11)	(14)	(10)	(10)
肺	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
筋肉	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0
肝臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	4	6	1	3	0	0	1	1
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	2	1	1	0	0	1	0	0
脾臓	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	1	1	0
胃	乳頭腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
小腸	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	2	4	0	0	3	3	2	3
ハーダー腺	腺腫 (B)	0	0	1	0	1#	0	1	3
甲状腺	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	C-細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	表皮嚢腫 (B)	1	3	0	1	0	0	0	0
	嚢腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	滑膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
骨髄	白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
卵巣	嚢腺腫 (B)	—	—	—	—	0	2	0	0
	顆粒膜細胞癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

(続)

* : P < 0.05 (Cochran armitage 傾向検定)

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。

腫瘍性病変(4)

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	100	2000	5000	0 ppm	100	2000	5000
途中死亡及び切迫屠殺動物 (続き)									
(検査動物数)		(11)	(13)	(7)	(8)	(11)	(14)	(10)	(10)
子宮	筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	2	1	0
	腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
下垂体	シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
血液	白血病 (M)	0	0	0	0	1	2	0	1

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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

『肝臓における脂肪変性』に関する背景データ

次表に過去の 17 試験における発生頻度を示す；

動物種/系統/性別：マウス/B6C3F1:Slc/雌

検査動物総数： 690

肝臓における脂肪変性 発生率(範囲)

平均 38.5% (10.3 ~ 62.8%)

試験番号	実施年	『肝臓における脂肪変性』 発生数	検査動物数	発生率 (%)
A	1982	19	44	43.2
B	1988	21	38	55.3
C*	1983	4	39	10.3
D	1988	9	46	19.6
E	1984	19	38	50.0
F	1984	12	42	28.6
G	1985	12	39	30.8
H	1985	13	35	37.1
I	1986	5	36	13.9
J	1987	18	48	37.5
L	1987	11	42	26.2
M	1988	12	45	26.7
N	1988	13	35	37.1
O	1989	27	43	62.8
Q	1989	21	42	50.0
S	1990	7	41	17.1
SU	1990	8	37	21.6

*：フェノチオカルブに関する試験

(実施機関から入手)

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。

『前胃の粘膜角化亢進』に関する背景データ

次表に過去の 17 試験における発生頻度を示す；

動物種／系統／性別：マウス／B6C3F1-S1c／雄

検査動物総数： 647

前胃の粘膜角化亢進 発生率(範囲)

平均 5.4% (0 ~ 20.0%)

試験番号	実施年	『前胃の粘膜角化亢進』 発生数	検査動物数	発生率 (%)
A	1982	0	42	0
B	1983	0	41	0
C*	1983	0	40	0
D	1983	0	42	0
E	1984	9	45	20.0
F	1984	8	89	7.7
G	1985	5	43	11.6
H	1985	2	39	5.1
I	1986	0	39	0
J	1987	0	43	0
L	1987	3	37	8.1
M	1988	4	38	10.5
N	1988	6	41	14.6
Q	1989	0	38	0
S	1990	1	37	2.7
U	1990	2	43	4.7

*：フェノチオカルブに関する試験

(実施機関から入手)

2) ラットにおける 104 週間反復経口投与慢性毒性試験(発がん性含む) (資料: 17)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年 (1985 年改訂)

検体純度:

供試動物: Fischer 344 系ラット、1 群雌雄各 70 匹、投与開始時 5 週齢、
投与開始時体重: 雄 85~104 g、雌 78~91 g、
なお、投与開始後 52、78 及び 104 週時の計画屠殺動物を投与開始前に設定した。計画屠殺動物数は雌雄ともにそれぞれ 1 群 10、10 及び 50 匹とした。また、104 週間の投与終了時に各群雌雄各 3 匹を検体の臓器内蓄積性に関する分析(資料 18 参照)に用いた。

投与期間: 104 週(1980 年 10 月~1982 年 10 月)

投与方法: 検体を 0、30、600 及び 1200 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由に摂食させた。検体混入飼料を 2 週間に 1 回調製し、使用時まで冷蔵した。

投与量設定根拠: (財) 食品農医薬品安全性評価センターで実施した予備試験結果(資料 43)を参考にした。即ち、検体を 0、600、1200、2400 及び 4800 ppm の濃度で 6 週間混餌投与した結果、2400 ppm 以上の投与群の雌雄に一般状態の異常、また、4800 ppm 投与群の雌雄全例が死亡した。更に、600 ppm 以上の投与群の雌雄に体重抑制や血液生化学検査での影響、肝臓重量の増加が認められた。従って、本試験では最高投与量を 1200 ppm とし、次いで、600 及び 30 ppm を投与量として設定した。

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。

一般状態には、投与期間をとおして検体投与に起因する異常は認められなかった。

投与期間の終了時における死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	30	600	1200
死亡率 (%)	雄	26.2	11.7	27.1	77.3*
	雌	33.7	24.3	25.0	45.9

*: 投与開始後 102 週間の平均値

1200 ppm 投与群の雄では死亡動物数が多くなり、一定の動物数を確保するため投与後 103 週時に同群雄の生存例の全てを屠殺した。

体重変化: 投与開始後の 26 週間には毎週 1 回、その後の期間には 2 週間に 1 回測定した。

結果を次頁の表に示す。

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。

% : 対照群に対する割合

週 (投与後)	群(ppm) / 雄			群(ppm) / 雌		
	30	600	1200	30	600	1200
13		97***	87***		98**	91***
28		97***	86***			91***
52		97***	84***		102*	88***
78		97***	76***		94**	79***
104			74***		93**	73***
増加量#			67***		90**	62***

* : P < 0.05, ** : P < 0.01, *** : P < 0.001 (Student の t-検定)

: 投与全期間にわたる体重増加量

+ : 104 週までに全例死亡のため 102 週時までの値により計算

雌雄ともに 600 及び 1200 ppm 投与群で用量相関性を伴った体重増加抑制が認められた。

投餌量 ; 毎週 1 回投餌量を測定した。

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	600	1200	30	600	1200
13			92***			94***
28		98**	91***			94***
52			92***			95*
78		104*	88***	103*		92***
104						84***
総投餌量#			88***			93***

* : P < 0.05, ** : P < 0.01, *** : P < 0.001 (Student の t-検定)

: 投与全期間

+ : 104 週までに全例死亡のため 102 週時までの値により計算

投餌量に関しては、1200 ppm 投与群の雌雄に投与期間をとおして低値が認められた。また、600 ppm 投与群の雌雄においては投与期間の前半に低値が認められたが、後半には対照群との間に差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	600	1200
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.86	37.3	83.7*
	雌	1.94	39.9	88.2

* : 投与開始後 102 週間の平均値

血液学的検査 ; 投与開始後 52 及び 78 週の計画屠殺動物 (各群雌雄各 9~10 匹)、103 週に 1200 ppm 投与群雄の全生存動物 (8 匹) 及び対照群雄 8 匹、並びに 104 週に各投与群雌雄の生存動物よりそれぞれ 8~10 匹を選抜し、腹部大動脈から採血して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、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)、血小板数、白血球数、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		
投与量 (ppm)	30	600	1200	30	600	1200
投与開始後 52 週						
ヘマトクリット			▼95			▼95
ヘモグロビン						▼96
赤血球数			▼96			
MCH		△102				
血小板数						△123
白血球数						↑126
好中球百分率			▲175			
リンパ球百分率			▼76			
投与開始後 78 週						
ヘマトクリット	↓94	↓94	▼82			↓92
ヘモグロビン			▼85			↓93
赤血球数			▽87			
MCV	▽96	↓97	▼95	↓99		▽97
MCH						↓98
MCHC	△103	▲103	▲104		△102	↑101
血小板数	↑139	△137	↑125			
白血球数			△152			
好中球百分率	↑121	△124	▲182			↑138
リンパ球百分率	↓90	▽89	↓76			↓84
投与開始後 104 週						
ヘマトクリット			▽75*			
ヘモグロビン			▽76*			
赤血球数			▽77*			
MCHC					▼96	▽96
血小板数			▲162*		▲146	△156
好中球百分率					↑129	
リンパ球百分率					↓84	

↑↓: P< 0.05、△▽: P< 0.01、▲▼: P< 0.001 (Student の t 検定)
空欄は有意差なし * : 投与後 103 週時検査

検査時期を通じた一定の変化ではなかったが、1200 ppm 投与群の雌雄に赤血球系の検査項目に変動が認められた。検査時期によっては、600 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で血小板数の増加が認められた。その他の検査項目で認められた統計学的に有意な変動については報告書では考察が述べられていないが、投与期間や用量との相関性を伴わない変化であるこ

と、あるいは変化の程度が僅かであることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査の項に記載した血液から血清を分離し、以下の項目について測定した。

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

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	600	1200	30	600
投与開始後 52 週						
ナトリウム	↑101					
カリウム	↑106	▲108	△106			
血糖	↓91	▼79	▽82		▽91	
尿素窒素			▼86			
尿酸		▲161	▲178		▲171	▲193
クレアチニン		↓91	▼88			
総コレステロール				↑111		▽86
総蛋白		▼95	▼86			▽95
アルブミン		▽95	▼93			
ALP		▽74	▽74	↓88	▽72	▼69
GOT					▽73	↓83
GPT	↑147				▽60	▽53
LDH					▽66	▽79
投与開始後 78 週						
カルシウム	↑102	↑103	▼93			
血糖			↓86			
尿素窒素		△114	▲124			
尿酸		▲153	↑142		▲180	▲173
クレアチニン						△117
総コレステロール			△146			
総蛋白			▼84			↓91
アルブミン			▼90			▽90
総ビリルビン	↓90		▽85		↓93	↓88
直接ビリルビン	↓85		▽77			

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

(続き)

(対照群 = 100)

性	雄			雌		
	投与量 (ppm)	30	600	1200	30	600
投与開始後 78 週 (続き)						
ALP			▼75			
GOT			↑148			
GPT			▲174			
LDH			↑164		▼62	
投与開始後 104 週						
ナトリウム					▽99	
カリウム			↓92*			
カルシウム			↑112*			
無機リン			↑183*	↑138		
血糖		△129			↓82	▽80
尿素窒素			▲275*			↑129
尿酸		↑126			▲185	↑162
クレアチニン			↑169*		↑108	↑120
総コレステロール			▲287*			
総蛋白			▽78*			↓84
アルブミン			▼76*			
GPT			↑155			

↑ ↓ : P < 0.05, △ ▽ : P < 0.01, ▲ ▼ : P < 0.001 (Student の t 検定)
空欄は有意差なし * : 投与後 103 週時検査

検査時期に一貫した変化ではなかったが、600 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で総蛋白、アルブミン及び ALP の低下、並びに尿酸の上昇が認められた。また、雌においては血糖の低下、雄においては尿素窒素の上昇、総コレステロールの上昇も見られた。

総蛋白、アルブミン、ALP 及び血糖の低下は、栄養吸収機能の低下、それに関連する病理組織学的変化である小腸粘膜内の色素沈着、胃及び小腸粘膜の浮腫との関連が示唆された。また、尿素窒素、総コレステロール及び尿酸の上昇は、病理組織学的に認められた腎臓病変との関連が考えられた。その他統計学的に有意な変動がみられたが、一時的な変化であり、用量相関性を伴わない変化であること、あるいは変化の程度が僅かであることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

コリンエステラーゼ (ChE) 検査 ; 血液学的検査の項に記載した血液から血清及び血漿を分離し、また、採血対象動物から得た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		
	投与量 (ppm)	30	600	1200	30	600
投与開始後 52 週						
血漿 ChE	↑105	▲139	▲136		▲123	
赤血球 ChE	△107	△109	△111		↑109	↑109
脳 ChE		↓91			↑108	△112
血清 ChE		▲143	▲133		△122	↓87
投与開始後 78 週						
血漿 ChE	↓91	↑139			▲131	
赤血球 ChE	△111	▲129	▲130		↑109	↑113
脳 ChE	▲115	▲115	▲119	↑110	▲117	▲120
血清 ChE	↓86				▲127	↓75
投与開始後 104 週						
血漿 ChE						
赤血球 ChE		△116				
脳 ChE						
血清 ChE						↓79

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

血漿及び／又は血清 ChE の上昇が投与開始後 52 及び 78 週に 600 及び 1200 ppm 投与群の雄、並びに 600 ppm 投与群の雌で認められた。また、赤血球 ChE の上昇が投与開始後 52 及び 78 週に 600 及び 1200 ppm 投与群の雌雄、並びに投与開始後 104 週に 600 ppm 投与群の雄で認められた。これらは、血液学的検査で認められた軽度の貧血傾向と関連があると推察された。なお、脳 ChE の高値が投与開始後 52 週に 600 及び 1200 ppm 投与群の雌、並びに投与開始後 78 週に 600 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で認められたが、血漿あるいは血清 ChE の上昇を反映する変化で、検体投与による直接的な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。

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。

尿検査；投与開始後 52 及び 78 週に計画屠殺動物より各群雌雄各 9~10 匹、103 週に対照群の雄 8 匹及び 1200 ppm 投与群の雄 10 匹、並びに 104 週に 1200 ppm 投与群の雄を除く各投与群の雌雄各 8~10 匹を選出し、24 時間蓄尿を用いて以下の項目について測定した。

尿量、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、ウロビリノーゲン、

ビリルビン及び比重

対照群と比較して差が認められた項目を次頁の表に示す。

ケトン体及びビリルビンの上昇が投与開始後 52 週では 600 及び 1200 ppm 投与群の雄で、また、投与開始後 78 週では 1200 ppm 投与群の雌雄で認められた。

性	雄				雌				
投与量 (ppm)	0	30	600	1200	0	30	600	1200	
投与開始後 52 週									
(検査動物数)	(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)	(10)	(10)	
ケトン体	-	6	8	2	2	9	9	8	8
	+	4	2	7	8	0	0	2	2
ビリルビン	-	8	6	2	0	2	6	3	1
	+	1	4	7	10	7	3	7	9
比重	1.047	1.046	1.051↑	1.050	1.048	1.044	1.049	1.051↑	
投与開始後 78 週									
(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)	
ケトン体	-	8	10	10	1	8	9	7	5
	+	2	0	0	9	1	1	2	4
ビリルビン	-	10	10	10	5	8	7	7	2
	+	0	0	0	5	1	3	2	7
尿量	100	111	100	↓78	100	100	100	83	
比重	1.044	1.041	1.045	1.050△	1.046	1.045	1.046	1.051	
色調 (黄褐色)	0	0	0	3	0	0	0	0	
投与開始後 103 週									
(検査動物数)	(8)	-	-	(10)	-	-	-	-	
ビリルビン	-	8	-	-	8	-	-	-	
	+	0	-	-	2	-	-	-	
色調 (赤褐色)	0	-	-	1	-	-	-	-	
混濁尿	0	-	-	3	-	-	-	-	
pH (>7)	2	-	-	4	-	-	-	-	
投与開始後 104 週#									
(検査動物数)	(8)	(10)	(8)	-	(8)	(8)	(10)	(8)	

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。

ビリルビン	-	8	8	7	-	6	6	10	3
	+	0	2	1	-	2	2	0	5
尿量		100	78	78	-	100	100	114	86↓
比重		1.049	1.050	1.049	-	1.045	1.049	1.046	1.052△

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

空欄は有意差なし

: 2000 ppm 群雄は 103 週で生存動物屠殺のためデータなし

[申請者註] 表中の"尿量"は、対照群に対する割合(%)で示し、"比重"は測定値を示す。その他の項目は、傾度を示す。

臓器重量 ; 投与開始後 52 及び 78 週の計画屠殺動物の全生存動物、投与開始後 103 週に対照群及び 1200 ppm 投与群のそれぞれ雄 8 匹、並びに投与開始後 104 週の全生存動物を対象として次の臓器について重量を測定した。また、臓器重量対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣あるいは卵巣、及び甲状腺
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	600	1200	30	600	1200
投与開始後 52 週							
検査動物数		10	9	10	9	10	10
体 重				▽84			▽91
脳	対体重比			▲118			△109
	絶対重量			▽91			↑105
肝臓	対体重比		↓97	▲108			▲114
	絶対重量			▲113			△107
脾臓	対体重比						↑116
	絶対重量			▲123			▲126
副腎	対体重比					△112	▲115
	絶対重量			↑118		△111	▲122
精巣	対体重比		↓93	▽87	-	-	-
	絶対重量		↓93		-	-	-
投与開始後 78 週							
検査動物数		10	10	10	10	9	9
体 重				▽78			↓83
脳	対体重比			▲126			↑119
	絶対重量			▲124			△122
肝臓	対体重比			△129			
	絶対重量		↓90				
脾臓	対体重比		▽92	△138			↑143
	絶対重量			↑131			
副腎	対体重比						
	絶対重量	▽83	▽69	▽84	-	-	-
精巣	対体重比	▽82	▽70	↓82	-	-	-
	絶対重量						
投与開始後 104 週							
検査動物数		43	37	8*	38	38	27
体 重				▽72*		▽93	▽73
脳	対体重比	↑101	↑101	↓97*			
	絶対重量			▲133*		△108	▲136
肝臓	対体重比						↑111
	絶対重量			△144*		▲114	▲152
脾臓	対体重比			△139*		△108	▲135
	絶対重量						

脾臓	対体重比						↑182
副腎	対体重比			▲147*			▲132
精巣	絶対重量		▼70	▼33*	—	—	—
	対体重比		▼71	▼45*	—	—	—

↑ ↓ : P < 0.05、△ ▽ : P < 0.01、▲ ▼ : P < 0.001 (Student の t 検定)
空欄は有意差なし * : 投与開始後 103 週時検査

1200 ppm 投与群においては、精巣の絶対重量の減少が投与開始後 52、78 及び 103 週に、精巣対体重比の減少が投与開始後 78 及び 103 週に、雌雄の肝臓対体重比の増加が投与開始後 52、78 及び 103 週に、雌雄の腎臓対体重比の増加が投与開始後 52、78 及び 103 週 (雄の投与開始後 78 週を除く) に、雌の副腎絶対重量の増加が投与開始後 52 週に、副腎対体重比の増加が雌では投与後 52 及び 104 週に、雄では投与開始後 78 及び 103 週に認められた。600 ppm 投与群においては、精巣の絶対重量の減少が投与開始後 78 週に、精巣対体重比の増加が投与開始後 78 及び 103 週に認められた。

供試ラットの系統では老齢化に伴い精巣の間質細胞腫が高率に発生することが知られているが、本試験においては、検体投与により間質細胞腫の発生が抑制されたことにより精巣重量の減少が生じたと考えられた。

[申請者註]

報告書では上記のように記載されているが、臓器重量を指標として影響を評価する際には測定臓器の特性を考慮すべきと考える。即ち、心臓、肺、肝臓、腎臓、及び脾臓の場合には絶対重量とその対体重比の両方における変動を考慮して、また、脳、副腎、精巣あるいは卵巣、及び甲状腺の場合には絶対重量における変動を優先して評価するべきである。

この考え方をもとに、申請者として、毒性学的に意義が高いと思われる変動は以下の通りと考える。

- ・投与開始後 52 週 : 1200 ppm 投与群の雌における肝臓及び脾臓の絶対重量と対体重比の高値、600 及び 1200 ppm 投与群の雌における副腎の絶対重量の高値、並びに両群における精巣の絶対重量の低値
- ・投与開始後 78 週 : 30、600 及び 1200 ppm 投与群における精巣の絶対重量の低値。
なお、78 週時の精巣絶対重量に 30 ppm 投与群でも対照群群に対し有意な差がみられたが、これは肉眼的病理検査で対照群に精巣肥大の頻度が増加し、また、中間屠殺のため供試動物数が "10" と少ないために統計的に有意差が付いたと考えられた。更に、104 週時では有意差は 600 及び 1200 ppm 投与群では低下の割合が大きくなったが、30 ppm 投与群では有意差がなくなっていた。これらを勘案すると、30 ppm 投与群における精巣の絶対重量の低下は、毒性学的意味は小さいかあるいはほとんどないものと考えられた。
- ・投与開始後 104 週 : 1200 ppm 投与群の雌における肝臓の絶対重量と対体重比の高値、同群の雄における脳絶対重量の低値、並びに 600 及び 1200 ppm 投与群における精巣の絶対重量の低値。

以上より、投与期間や用量との相関性を考慮すると、検体投与によると思われる変化は 1200 ppm 投与群における雌の肝臓重量の増加、並びに 600 及び 1200 ppm 投与群における精

巢重量の減少であった。その他の統計学的に有意な値は一時的な変動、あるいは用量相関性を伴わない変化であるため、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；投与開始後 52, 78 及び 104 週における計画屠殺動物、並びに途中死亡動物の全てを対象として肉眼的に病理学的検査を実施した。なお、1200 ppm 投与群の雄では投与期間の末期に累積死亡率が高くなったので、投与開始 103 週に全生存動物(8 匹)及び対照群より選抜した雄 8 匹について肉眼的に病理学的検査を実施した。

用量相関性を伴って発生率が上昇あるいは低下した所見を次頁の表に示す。

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	30	600	1200	0	30	600	1200
投与開始後 52 週									
検査動物数		10	10	9	10	9	9	10	10
肝臓	副葉の肥大	0	0	0	10*	0	0	0	3
	主葉の萎縮	0	0	0	10*	0	0	0	3
投与開始後 78 週									
検査動物数		10	10	10	10	9	10	9	9
肝臓	副葉の肥大	0	0	2	10*	0	0	2	9*
	主葉の萎縮	0	0	3	10*	0	0	4*	9*
精巣	肥大	5	1	0	0	—	—	—	—
	白色斑	5	0	0	0	—	—	—	—
投与開始後 104 週 (103 週に屠殺した 1200 ppm 投与群の雄 8 匹及び対照群の雄 8 匹を含む)									
検査動物数		32	41	34	8	31	35	35	24
肝臓	副葉の肥大	1	1	1	8*	0	1	3	22***
	主葉の萎縮	0	0	14*	8*	0	0	17***	24***
精巣	肥大	19	10	4*	0*	—	—	—	—
	萎縮	5	12	23*	7*	—	—	—	—
	混濁	2	3	11*	1	—	—	—	—
	白色斑	29	31	14	0	—	—	—	—
腎臓	表面顆粒状	3	1	3	8*	1	4	6	9*
途中死亡及び切迫屠殺動物									
検査動物数		15	6	14	39	18	13	13	24
肝臓	副葉の肥大	3	0	6	30	2	1	5	18*
	主葉の萎縮	2	1	8	33*	2	0	8	20**
精巣	肥大	4	3	0	0*	—	—	—	—
	萎縮	7	3	12	34	—	—	—	—
体腔	胸水	0	0	2	23**	0	0	0	7*
	腹水	0	0	1	19*	1	0	0	10

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisher exact probability 検定)

78 及び 104 週では 600 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で主要な肝葉の萎縮の発生数および副葉の肥大の発生頻度が用量相関性を伴い増加した。また、104 週では 600, 1200 ppm 両群雄で精巣肥大の発生頻度が用量相関性を伴って低下し、これは精巣重量と関連があるものと推定された。一方、78 週時の精巣重量の低下が全投与群でみられたが、肉眼的病理所見では明確ではなかった。104 週時において、腎臓に表面顆粒状の所見が 1200 ppm 群雌雄で有意に増加

した。後述するように、病理組織学的検査では、腎臓に投与に起因すると考えられる病変はみられなかった。

病理組織学的検査；投与 52, 78 週時の計画屠殺動物、104 週時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として次の臓器の病理組織検査を行った。

脳、脊髄、坐骨神経、心臓、脾臓、頸部リンパ節、胸腺、肺（気管支を含む）、
気管、唾液腺、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、精巣、
前立腺、卵巣、子宮体部及び頸管、乳腺、下垂体、甲状腺、副腎、眼、大腿骨、
大腿筋及び皮膚

非腫瘍性病変：検体投与によると考えられる非腫瘍性病変の発生分布表を本稿の末尾に示す。投与によると考えられる主要な非腫瘍性病変として、途中検査動物を含め各検査時期のいずれの場合も、600ppm 以上の群雌雄で肝門脈枝の内臓肥厚、萎縮及び壊死、胃の浮腫、小腸の色素沈着及び膵臓（外分泌腺）の萎縮における発生頻度の有意な増加がみられた。また、腎臓では最終検査時期の雌に腎臓の再生上皮の有意な増加がみられた。

なお、上記の内、本剤のラットにおける特徴的病変である肝門脈枝の内臓肥厚の発生のグレードを次表に示す。

性	投与量 (ppm)	雄				雌				
		0	30	600	1200	0	30	600	1200	
52 週後 屠殺例	検査動物数	10	10	9	10	9	9	10	10	
	重症度	軽度	0	0	7	10	0	0	6	10
		中程度	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
78 週後 屠殺例	検査動物数	10	10	10	10	9	10	9	10	
	重症度	軽度	0	0	9	0	0	0	9	0
		中程度	0	0	1	10	0	0	0	9
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0
104 週後 屠殺例	検査動物数	32	41	34	8	31	35	35	24	
	重症度	軽度	0	1	27	1	1	0	19	0
		中程度	0	0	4	5	0	1	0	21
		重度	0	0	0	2	0	0	0	3
	計	0	1	31***	8***	1	1	19**	24***	
死亡・切迫 屠殺例	検査動物数	15	6	14	39	18	13	13	24	
	重症度	軽度	0	0	7	32	0	0	3	11
		中程度	0	0	1	2	0	0	1	5
		重度	0	0	0	2	0	0	0	0
合計	検査動物数	67	67	67	67	67	67	67	67	
	重症度	軽度	0	1	50	43	1	0	37	21
		中程度	0	0	8	17	0	1	1	35
		重度	0	0	0	4	0	0	0	3
	計	0	1	58***	64***	1	1	38***	59***	

** : P < 0.01, *** : P < 0.001 (Fisher exact probability 検定)

0 : 103 週に屠殺した 1200 ppm 投与群の雄 8 匹及び対照群の雄 8 匹を含む

肝内門脈枝の内膜肥厚の発生率の上昇及び重症度の進行が、600 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で用量及び投与期間との相関を伴って認められた。本病変は肝臓の肉眼的変化である主葉の萎縮の原因と考えられた。本病変と関連する病変として血管の狭窄による肝実質の壊死・萎縮、門脈枝内の血栓・梗塞が認められた。また、本病変により門脈圧の亢進が生じたことに起因する病変として胃の粘膜浮腫、小腸粘膜内の色素沈着などが認められた。

次いで、臓器重量で各検査時期に有意にその重量が低下し、かつ、肉眼的病理所見として、肥大及び萎縮の頻度が、600 ppm 以上の群で対照群に比べ、有意に低下した精巣について、投与の影響を明らかにするため、萎縮を含めて、増殖性病変、特に間質細胞増生及び間質細胞腫の発生頻度を次表に示す。

臓器及び所見	雄			
	0 ppm	30	600	1200
投与開始後 52 週の計画屠殺動物				
検査動物数	10	10	9	10
萎縮	0	2	1	1
間質細胞増生	3	1	0	0
投与開始後 78 週の計画屠殺動物				
検査動物数	10	10	10	10
萎縮	6	2	1	1
間質細胞増生	2	7	5	0
間質細胞腫 [#]	8	3	0	1
投与開始後 104 週 (103 週に屠殺した 1200 ppm 投与群の雄 8 匹及び対照群の雄 8 匹を含む)				
検査動物数	32	41	34	8
萎縮	21	36	24	6
間質細胞増生	2	4	9	2
間質細胞腫 [#]	30	37	22	3
途中死亡及び切迫屠殺動物				
検査動物数	15	6	14	39
萎縮	7	5	11	32
間質細胞増生	2	2	3	4
間質細胞腫 [#]	8	3	3	2*

: 良性腫瘍

* : $P < 0.05$ (Fisher exact probability 検定)

52 及び 78 週時では病変には、有意な発生頻度の変化はみられず、投与による影響はないものと考えられた。一方、途中死亡・切迫屠殺で 1200 ppm 群雄の精巣における間質細胞腫が有意に減少した。これらを除き、投与によると考えられる影響を示す病変はみられなかった。

[申請者註]加齢性病変である間質細胞増生及び細胞腫の発生に、特に投与の影響はみられなかった。臓器重量で有意に減少した精巣重量の主因は、高投与群における体重増加抑制による全身性の影響であろうと推察される。

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。

腫瘍性病変；認められた腫瘍数及び担腫瘍動物数を次表に、また、本項の末尾に腫瘍性病変の発生分布表を示す。発生した腫瘍の総数及び担腫瘍動物総数が 600 及び 1200 ppm 投与群で減少の傾向を示したが、有意差はみられなかった。

性		雄				雌			
		0	30	600	1200	0	30	600	1200
投与群 (ppm)		0	30	600	1200	0	30	600	1200
(検査動物数)		67	67	67	67	67	67	67	67
腫瘍数	良性	72	70	56	18	29	45	28	18
	悪性	11	5	5	7	14	12	9	9
	総数	83	75	61	23	43	57	37	27
担腫瘍動物数	良性	33	30	20	10	25	20	17	18
	悪性	22	19	19	6	8	16	9	3
	総数	55	49	39	16	33	36	26	21

以上の結果から、フェノチオカルブ原体のラットに対する 104 週間飼料混入投与による 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、600 ppm 以上の投与群の雌雄に体重増加抑制、生化学検査値の変動、病理組織学的に肝内門脈枝の内膜肥厚の増加が認められたことから、無毒性量は 30 ppm (雄 1.86 mg/kg/day、雌 1.94 mg/kg/day) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

主な非腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
投与開始後 52 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)	(10)	(10)
肝臓	萎縮	0#	0	1	10*	0#	0	0	5*
	門脈枝肥厚 ^θ	0#	0	7*	10*	0#	0	6*	10*
胃	浮腫	0	0	0	0	0#	0	5*	8*
小腸	色素沈着	0#	0	2	10*	0#	0	6*	10*
投与開始後 78 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)
肝臓	萎縮	0#	0	2	10*	0#	0	5*	8*
	色素沈着	0#	0	3	5*	0#	2	5*	8*
	門脈枝肥厚 ^θ	0#	0	10*	10*	0#	0	9*	9*
胃	浮腫	0	0	0	1	0#	0	1	4*
小腸	色素沈着	0#	0	4*	10*	0#	1	8*	9*
投与開始後 104 週 (103 週に屠殺した 1200 ppm 投与群の雄 8 匹及び対照群の雄 8 匹を含む)									
(検査動物数)		(32)	(41)	(34)	(8)	(31)	(35)	(35)	(24)
腎臓	再生上皮	32	38	31	8	9#	15	25*	22*
	蛋白円柱	32	41	34	8	30	33	36	24
心臓	線維化	23	31	26	6	3#	3	2	10*
胸腺	萎縮	32#	40	34	5 (5)*	31	34 (34)	34 (34)	23 (23)
肝臓	萎縮	0#	0	14*	8*	0#	0	7*	24*
	壊死	0#	0	0	1*	7#	6	13	16*
	門脈枝肥厚 ^θ	0#	1	31*	8*	1#	1	19*	24*
脾臓	外分泌腺萎縮	5#	14	11	6*	0#	2	1	12*
胃	浮腫	0#	0	10*	5*	0#	2	5*	18*
小腸	色素沈着	0#	1	29*	8*	3#	0	17*	24*

: P < 0.05 (Cochran-armitage 傾向検定)、* : P < 0.05 (χ^2 検定)

θ : 肝内門脈枝の内臓肥厚

括弧内は検査動物数

主な非腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
途中死亡及び切迫屠殺動物									
(検査動物数)		(15)	(6)	(14)	(39)	(18)	(13)	(13)	(24)
心臓	線維化	2	0	6	14	0	1	0	4
	心筋変性	0#	0	2	10*	1#	0	0	9*
腎臓	蛋白円柱	15	3*	12	34	12	8	12	18
肝臓	萎縮	0#	0	3	18*	0#	0	3*	16*
	梗塞	0	0	0	4	0	0	0	1
	血栓	0	0	0	1	0#	0	0	4
	壊死	0	0	2	5	1	0	0	3
	門脈枝肥厚*	0#	0	8*	36*	0#	0	4*	16*
膵臓	外分泌腺萎縮	4#	0	2	22	4#	1	1	15*
胃	浮腫	2	0	4	11	3	2	2	3
小腸	色素沈着	0#	0	3	18*	0	0	6*	4

: P < 0.05 (Cochran-armitage 傾向検定)、* : P < 0.05 (χ^2 検定)

① : 肝内門脈枝の内膜肥厚

括弧内は検査動物数

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。

腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
投与開始後 52 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)	(10)	(10)
皮膚	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
中枢 神経	星細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
子宮	内膜間質性 ポリープ (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
投与開始後 78 週の計画屠殺動物									
(検査動物数)		(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)
皮膚	表皮嚢腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	間質細胞腫 (B)	8#	3*	0*	1*	—	—	—	—
舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂 体	腺 腫 (B)	0	0	1	0	1	1	0	0
投与開始後 104 週 (103 週に屠殺した 1200 ppm 投与群の雄 8 匹及び対照群の雄 8 匹を含む)									
(検査動物数)		(32)	(41)	(34)	(8)	(31)	(35)	(35)	(24)
肺	腺 腫 (B)	1	0	0	0	0	2	0	0
	腺 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
胸腺	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	褐色細胞腫 (B)	4	5	10	0	2	1	0	3
	神経節腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	悪性リンパ腫 (M)	3	1	0	0	3	7	3	3
膵臓	島細胞腺腫 (B)	0	1	2	0	0	1	0	0
胃	乳頭腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	1

B : 良性腫瘍

M : 悪性腫瘍

: $P < 0.05$ (Cochran-armitage 傾向検定)、* : $P < 0.05$ (χ^2 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ミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
投与開始後 104 週 (続き)									
(103 週に屠殺した 1200 ppm 投与群の雄 8 匹及び対照群の雄 8 匹を含む)									
(検査動物数)		(32)	(41)	(34)	(8)	(31)	(35)	(35)	(24)
甲状腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	2	0	2
	C-細胞腺腫 (B)	3	4	5	0	0	6*	3	0
皮膚	線維腫 (B)	0	1	0	0	1	1	1	1
	表皮嚢腫 (B)	0	3	1	1*	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	間質細胞腫 (B)	30#	37	22*	*3	—	—	—	—
子宮	血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	内臓間質性ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	2	2
乳腺	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腺腫 (B)	0	1	0	0	5#	5	1	0*
	腺癌 (M)	0#	0	0	1*	0	1	0	0
下垂体	腺腫 (B)	4	9	2	1	7	13	11	4
部位不明	中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
中枢神経	神経節腫 (M)	0#	0	0	1*	0	0	0	0
血液	白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
途中死亡及び切迫屠殺動物									
(検査動物数)		(15)	(6)	(14)	(39)	(18)	(13)	(13)	(24)
肺	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	悪性リンパ腫 (M)	5#	0	1	2*	4	2	4	3

B : 良性腫瘍

M : 悪性腫瘍

: $P < 0.05$ (Cochran-armitage 傾向検定)、* : $P < 0.05$ (χ^2 検定)

腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
途中死亡及び切迫屠殺動物 (続き)									
(検査動物数)		(15)	(6)	(14)	(39)	(18)	(13)	(13)	(24)
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0
脾臓	胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	1	0	2	2	0	0	0	0
中枢神経	髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	星細胞腫 (B)	0	1	0	0	1	1	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
大腸	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
小腸	未分化肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	1	0
	C-細胞腺腫 (B)	1	0	0	2	0	1	0	0
	腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	線維腫 (B)	1	0	2	0	0	0	1	0
	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	間質細胞腫 (B)	8#	3	3	2*	—	—	—	—
子宮	内膜間質性ポリープ (B)	—	—	—	—	1	2	2	1
乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	3#	2	0	0*
下垂体	腺腫 (B)	6#	0	1*	1*	5#	4	1	1*
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
骨	骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
血液	白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

B : 良性腫瘍

M : 悪性腫瘍

: $P < 0.05$ (Cochran-armitage 傾向検定)、* : $P < 0.05$ (χ^2 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。

腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
全 動 物									
(検査動物数)		(67)	(67)	(67)	(67)	(67)	(67)	(67)	(67)
肺	腺腫(B)	1	0	1	0	0	2	0	0
	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	1
胸腺	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	0
	悪性胸腺腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	5	5	12	2	2	1	0	3
	神経節腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	肝細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	悪性リンパ腫(O)	8#	1*	1*	2*	7	9	7	6
膵臓	島細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	1	0	0
	胆管細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
中枢神経	星細胞腫(B)	0	1	0	0	1	2	0	0
	神経節腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性リンパ腫(O)	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	乳頭腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	1
大腸	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
小腸	未分化肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節	悪性リンパ腫(O)	1	0	0	1	1	0	0	0

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

#: $P < 0.05$ (Cochran-armitage 傾向検定)、*: $P < 0.05$ (χ^2 検定)

腫瘍性病変

臓器及び所見		雄				雌			
		0 ppm	30	600	1200	0 ppm	30	600	1200
全 動 物 (続き)									
(検査動物数)		(67)	(67)	(67)	(67)	(67)	(67)	(67)	(67)
甲状腺	腺腫 (B)	0	0	1	2	1	2	1	2
	C-細胞腺腫 (B)	4	4	5	2	0	7*	3	0
	腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	線維腫 (B)	1	1	2	0	1	1	2	1
	乳頭腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	2
	表皮嚢腫 (B)	1	3	1	1	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	間質細胞腫 (B)	46#	43	25*	6*	—	—	—	—
子宮	血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	内膜間質性ポリープ (B)	—	—	—	—	2	4	4	3
乳腺	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腺腫 (B)	0	1	0	0	8#	7	1*	0*
	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
下垂体	腺腫 (B)	12#	9	4*	2*	13#	18	12	5*
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
部位不明	中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
血液	白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1

B : 良性腫瘍

M : 悪性腫瘍

: P < 0.05 (Cochran-armitage 傾向検定)、* : P < 0.05 (χ^2 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。

2) -1 ラットにおける 104 週間反復経口投与慢性毒性試験 (資料: 17) における
血清、臓器および組織中の分析 (資料: 18)

試験機関

(飼育管理、分析試料の採取)

(試料分析)

報告書作成年: 1983 年

検体純度:

供試動物: Fischer 344 系ラット、1 群雌雄各 3 匹

試験方法: 検体を 0、30、600 及び 1200 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって自由に授食させた。各動物の血清、肝臓、腎臓、筋肉及び体脂肪を採取し、ガスクロマトグラフィー (NP FID 付) を用いてフェノチオカルブの残留量を分析した。

分析結果: 結果を次表に示す。(単位: ppm)

投与量 (ppm)	性	動物番号	血清	肝臓	腎臓	筋肉	体脂肪
0	雄	1036	<0.04	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02
		1046	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.01
		1047	<0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	雌	2047	<0.04	<0.02	<0.03	<0.01	<0.02
		2048	<0.04	<0.02	<0.02	<0.009	<0.02
		2049	<0.04	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01
30	雄	1148	<0.04	<0.01	<0.02	<0.03	<0.01
		1149	<0.04	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01
		1150	<0.03	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02
	雌	2146	<0.04	<0.02	<0.03	<0.03	<0.01
		2148	<0.04	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01
		2150	<0.04	<0.02	<0.03	<0.02	<0.02
600	雄	1248	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02	0.16
		1249	<0.03	<0.009	<0.02	<0.02	0.08
		1250	<0.03	<0.006	<0.02	<0.02	0.03
	雌	2247	<0.04	<0.02	<0.03	<0.02	0.22
		2249	<0.04	<0.02	<0.03	<0.03	0.08
		2250	<0.04	<0.02	<0.03	<0.02	0.07
1200	雄	1304	<0.03	0.02	<0.03	0.24	0.4
		1343	<0.04	<0.01	<0.02	0.02	0.06
		1350	<0.04	<0.02	0.03	0.19	-
	雌	2345	<0.03	<0.02	<0.03	<0.04	0.04
		2347	<0.03	<0.02	<0.03	0.04	0.19
		2349	<0.03	<0.01	<0.03	<0.04	0.09

-: 試料採取できなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブの臓器親和性は体脂肪 > 筋肉 > 肝臓 = 腎臓 > 血清の順であった。体脂肪で相対的に残留量が多かったが、これはフェノチオカルブの親油性が高いことによると考えられた。また、筋肉では 1200 ppm 群における残留が認められたが、雌より雄で残留量が多い傾向が認められた。その他の臓器・組織の場合には雌雄でほぼ同程度であった。

3) イヌにおける1年間慢性毒性試験

(資料: 19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、1群雄雌各4匹投与開始時6ヵ月齢

投与開始時の体重: 雄 6.4~8.2 kg, 雌 6.2~8.6 kg,

投与期間: 12ヵ月(1987年2月23日~1988年2月21日)

投与方法: 検体を1.5、3及び6 mg/kg/day となるようにゼラチンカプセルに封入し、12ヵ月間1日1回、強制経口投与した。なお、対照群にはカプセルのみを投与した。また、検体封入カプセルは、1週間毎に7日分を同日に調製し、使用時まで冷蔵所(4℃)に保存した。

投与量設定根拠: (財)食品農薬品安全性評価センターでビーグル犬を用いて6週間反復経口投与による予備試験(資料37)を実施し、その結果に基づき本試験の投与量を設定した。即ち、投与開始後15日に8 mg/kg/day 群で重篤な強直性痙攣などの症状が認められたことから、本投与量の長期反復投与は困難であると考えられた。従って、本試験では、本投与量の75%に相当する6 mg/kg/day を最高投与量とし、中間及び最低投与量としてそれぞれ3及び1.5 mg/kg/day を設定した。

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。

いずれの投与群の雌雄にも死亡例は認められなかった。

1.5 mg/kg/day 投与群の雌雄及び3 mg/kg/day 投与群の雌には検体投与に関連すると思われる症状は認められなかった。3 mg/kg/day 投与群の雄では1例に異臭、被毛の汚れ・光沢の消失が認められた。6 mg/kg/day 投与群では雄2例、雌1例に振戦、よろめき歩行、強直性痙攣、流涎、横臥、呼吸促迫、及び歩行困難が認められた。

体重変化; 投与開始の1週間前及び前日、投与開始後13週間は週1回、その後は4週間に1回、全ての動物の体重を測定した。

いずれの測定時期においても雌雄ともに各投与群と対照群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら、3 mg/kg/day 投与群の雄1例、並びに6 mg/kg/day 投与群の雄2例及び雌1例に体重減少が認められた。

摂餌量; 投与開始の1週間前から投与期間の終了時まで毎日、各動物の摂餌量を測定した。なお、各動物には毎日、飼料250 gを1回与え、24時間後の残餌量を測定して摂餌量を算出した。

試験期間を通して、雌雄ともに各投与群と対照群との間に統計学的に有意な差は認められな

かった。

血液学的検査；投与開始前1週、並びに投与開始後26及び52週に全動物を対象として撓側皮静脈から採血し、以下の項目について検査及び算出を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、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)、血小板数、白血球数、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		
	1.5	3	6	1.5	3	6
投与開始前1週						
ヘマトクリット	△109					
ヘモグロビン	↑109					
赤血球数	↑109					
MCV				↑105	↑104	↑103
MCH				↑105		
投与開始後26週						
白血球数			△132			
リンパ球百分率	↓76					
投与開始後52週						
血小板数	↑150					
好中球百分率	△115	△118				
リンパ球百分率	▼59	↓59	↓77			

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

空欄は有意差なし

投与開始前の検査で赤血球系検査項目に群間にバラツキが認められた。投与開始後26及び52週で認められた統計学的に有意な値は用量相関性を伴っていないので、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査の場合と同一の検査時期に、同一の血液より得た血清を用いて以下の項目について検査した。

血糖、尿酸窒素、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)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム及びクロール

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		
	1.5	3	6	1.5	3	6
投与開始前 1 週						
尿素窒素		↑116		▽73	↑104	
CPK				↑135	↑129	
クロール				△102	↑101	
投与開始後 26 週						
カリウム						▽93
投与開始後 52 週						
総ビリルビン	↓61	↓68		↓74		
アルブミン					↓88	
カリウム						▽90

↑ ↓ : P < 0.05, △▽ : P < 0.05, ▼▲ : P < 0.001 (Student の t 検定)

空欄は有意差なし

投与開始前の検査で尿素窒素、CPK 及びクロールに関し、群間にバラツキが認められた。投与開始後 26 及び 52 週で認められた統計学的に有意な値は明らかな用量相関性を伴っていないので、検体投与による影響とは考えられなかった。

[申請者註] 投与開始後 26 及び 52 週に 6 mg/kg/day 投与群の雌においてカリウムの低下が認められ腎障害を疑ったが、尿検査、臓器重量、病理組織検査等でそれを示唆する結果が得られていないため、毒性学的意義は低いものと考えられた。

尿検査；上記の血液学的検査の場合と同一の検査時期に、全動物を対象として採取した 3 時間蓄尿（但し、比重及び尿量の検査には 18 時間蓄尿）を用いて以下の項目について検査した。

比重、尿量、色調、pH、潜血、ケトン体、尿糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、及び沈渣

投与開始前 1 週間及び投与開始後 52 週における尿検査時には、雌雄ともに各投与群と対照群との間に差は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前 1 週間及び投与開始後 52 週に全動物を対象として、両眼の角膜、結膜、強膜、虹彩及び眼底を検査した。検査にはハロゲン検眼鏡を用いた。

いずれの検査時期におけるいずれの動物にも異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間の終了時に全生存動物を対象として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。

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。

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		
	1.5	3	6	1.5	3	6
投与量 (mg/kg/day)	1.5	3	6	1.5	3	6
絶 対 重 量						
(体 重)	(有意差なし)			(有意差なし)		
肝 臓	▽83					
甲 状 腺				▽83		
脾 臓				↓73	▽67	
対 体 重 比						
脳	↑124					
肺	△130					
脾 臓				▽79	▼70	

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

空欄は有意差なし

認められた統計学的に有意な変化はいずれも用量相関性を伴った変化ではないため、検体投与による変化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ての動物を対象として肉眼的に病理学的検査を実施した。

6 mg/kg/day 投与群の雄4例中2例の心臓に赤色結節が認められた。その他には検体投与との関連性を示唆する病変はいずれの投与群の雌雄にも認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間の終了時に全ての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。

脳、下垂体、眼球及び視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、心臓、胸腺、肺、気管、食道、大動脈、肝臓、門脈（主脈）、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、脾臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、膣、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄、骨及び骨髓（大腿骨及び肋骨）、坐骨神経（左大腿部）、皮膚（右下腹部、乳腺を含む）及び肉眼的病変部

病理組織学的所見を次頁の表に示す。

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。

性		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	1.5	3	6	0	1.5	3	6
(検査動物数)		(10)	(10)	(9)	(10)	(9)	(9)	(10)	(10)
肝臓	小肉芽集	0	0	1	1	2	0	0	0
腎臓	胎児型糸球体	2	3	3	3	1	1	3	0
精巣	精子減少	2	1	0	0	—	—	—	—
精囊	リンパ球浸潤	2	0	0	0	—	—	—	—
脾臓	色素沈着	3	1	2	2	2	4	2	2
膵臓	外分泌腺萎縮	2	0	3	1	0	1	2	1

これらの病理組織学的変化はいずれも用量相関性を伴った変化ではないため、検体投与による変化とは考えられなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体のビーグル犬に対する1年間反復強制経口投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響として、3mg/kg/day 投与群雄及び6mg/kg/day 投与群雌雄で一般状態の異常及び一部の動物に体重減少が認められた。従って、無毒性量は雄で1.5mg/kg/day 及び雌では3mg/kg/day であると判断される。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットにおける繁殖毒性試験 (催奇形性を含む)

(資料: 20)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体純度:

供試動物: Fischer 344系ラット、投与開始時5週齢、投与開始時の体重 雄 96~108 g、雌 79~91 g、
F0及びF1世代の場合は1群雌雄各30匹、F2世代の場合は1群雌雄各20匹

投与期間: F0世代; 投与開始からF1b児動物の離乳時までの32週間

F1世代; 離乳時からF2b児動物の離乳時までの32週間

F2世代; 離乳時から13週間

(1980年3月~1981年10月)

投与方法: 検体を0, 50, 200及び800 ppmの濃度で飼料に混合してF0世代の動物から投与を開始し、
F2世代の離乳児への13週間にわたる投与期間の終了時まで自由に摂取させた。飼料調製時
にはオリーブ油を2% (w/w)の割合で添加して粉立ちを防止した。また、飼料調製を2週間に
1回行い、調製飼料を使用時まで冷蔵保存した。

投与量設定根拠: (株)ボソリサーチセンターで実施した90日間の反復経口投与毒性試験試験結果
(資料: 14)に基づき投与量を設定した。即ち、同系統のラットに検体を0, 30, 100, 300
及び900 ppmの濃度で飼料に混合して90日間自由に摂取させた結果、900 ppm投与群の体重
増加率が対照群に比し、雄で15%、雌で11%低かった。本試験においては次世代動物の確
保が必須であるため、最高投与量による体重増加率の抑制が10%程度になることを期待して
900 ppmより若干低い800 ppmを最高投与量とし、中間及び低投与量をそれぞれ200及び50
ppmとした。

交配・調整・選抜・方法及び観察・検査項目; 概要を次表に示す。

一般状態及び死亡率; 試験期間をとおして全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認; 発情前期の雌を同日の夕刻に雄と1:1で同居させて交配を行った。翌朝、
膣栓あるいは精子の有無を検査して、いずれかが確認された場合に交尾の成立とし、確認日
を妊娠0日とした。交配は3回を限度としたが、第1回あるいは第2回の交配時に交尾の確
認ができず、その後に偽妊娠を示した雌については、その後の交配を行わなかった。妊娠の
最終確認を分娩及び帝王切開により行った。

世代	期間 (週)	作業手順	検査項目
F0	生育 (13)		・一般状態 (毎日)、体重、摂餌量・摂餌効率 (週1回)、飲水量 (投与開始後3週間、交配前1週間)
	第一次交配 (2)	・雌雄1:1で交配。膣栓又は精子の存在により交尾を確認 (妊娠0日)	・交配状況の観察
	妊娠 (3)		・妊娠0, 7, 14, 20日に体重測定
	出産/F1a	・生後4日にF1a児動物を1腹8匹に調整	・妊娠率、分娩状況の観察
	哺育 (3)		・新生児数、死産児数、外表検査
	離乳 休息 (2)	・F1a離乳児の全例を屠殺	・母動物の体重を哺育0, 7, 14, 21日に測定
	第二次交配 (2)	・F0雄を屠殺	・調整による除外児動物、途中死亡児動物の骨格検査
	妊娠 (3)	・妊娠21日に各群の妊娠雌5匹を屠殺	・哺育率、病理学的検査
	出産/F1b	・生後4日にF1b児動物を1腹8匹に調整	・病理学的検査
	哺育 (3)	・生後21日に出生後28日間観察用児動物 (各群5腹) 及び糍代用F1b児動物 (各群雌雄各30匹) を選抜 ・F0雌を屠殺	・胎児の体重、催奇形性検査
F1	生育 (13)	・(F0世代に準ずる)	・調整による除外児動物、途中死亡児動物の骨格検査
	第一次交配 (2)		・哺育0, 7, 14, 21日及び28日 (出生後28日間観察用児動物のみ) にF1b児動物の体重測定
	妊娠 (3)		・F1b児動物を生後28日まで飼育後、病理学的検査
	出産/F2a		・妊娠率、病理学的検査
	哺育 (3)		・(F0世代に準ずる)
	離乳 休息 (2)		・(F0世代に準ずる)
	第二次交配 (2)		・胎児の体重、催奇形性検査
	妊娠 (3)	・妊娠21日に各群の雌10匹を屠殺	・(F0世代に準ずる)
	出産/F2b	・(F0世代に準ずる)	
	哺育 離乳 (3)	・妊娠21日にF2b児動物 (各群雌雄各20匹) を選抜	
F2	生育 (13)	・F1雌を屠殺、F2b児動物を屠殺	・生育状況の観察、病理学的検査

繁殖性検査；交尾及び妊娠成立の有無、交尾率、妊娠率、妊娠期間、出産率及び分娩状況を調べた。

百分率で表示した指標の計算式は次の通りである。

$$\text{交尾率} = \text{交尾動物数} \div \text{同居動物数} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \text{妊娠動物数} \div \text{交尾動物数} \times 100$$

$$\text{出産率} = \text{出産雌数} \div \text{妊娠雌数} \times 100$$

$$\text{哺育率} = \text{離乳児生存児数} \div \text{生後4日調整後の生存児数} \times 100$$

児動物の観察；産児数（出生児数、死産児数）、性別（♂/♀）、周産期死亡胎児数、新生児生存率、哺育率、外表異常児数、発育分化率（耳介展開、毛生、切歯萌出、眼瞼開裂）を調べた。百分率で表示した指標の計算式は次のとおりである。

$$\text{新生児生存率} = \text{生後4日後の生存児数} \div \text{総出生児数} \times 100$$

$$\text{死産児率} = \text{死産児数} \div \text{総出産児数} \times 100$$

臓器重量測定；各世代各群雌雄各 10 匹について、次の臓器について重量を測定した。また、それらの対体重比を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣及び卵巣

病理組織学的検査；F0 及び F1 世代の各群雌雄各 5 匹、並びに F2 世代の各群雌雄各 10 匹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。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣、食道、脊髄、眼、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸、膀胱、膀胱、前立腺、子宮体部及び頸管、リンパ節、骨格筋、下垂体、胸腺、気管、坐骨神経、皮膚、乳腺及び骨髄

催奇形性検査；妊娠 21 日に F0 及び F1 世代の妊娠雌のそれぞれ 5 匹及び 10 匹を帝王切開し、黄体数、着床数及び着床率（着床数 ÷ 妊娠黄体数 × 100）、生存胎児数、初期吸収胚数、後期吸収胚数を調べた。生存胎児を個体別に体重測定し、性別を判定し、外表異常の有無を調べた。次いで、生存胎児の 1/3 を内臓検査に、また、2/3 を骨格検査に供した。

試験結果；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。

(繁殖試験相：親動物)

世代		親：F0		児：F1		親：F1		児：F2					
投与量(ppm)		50		200		800		50		200		800	
供試動物数	雄	30		30		30		30		30		30	
	雌	30		30		30		30		30		30	
死亡動物数								雌2匹死亡					
一般状態													
体 重	生育期	雄 (26週間)			増加抑制 (全期間)				第20週より 高体重		初期より低体 重、増加抑制		
		雌 (13週間)			増加抑制 (第1~6週)		初期より 増加促進		初期より 増加促進		初期より低体 重、増加抑制		
	妊娠期	第1回			増加抑制		初日より 高体重		初日より 高体重		初日より低体 重、増加抑制		
		第2回			増加抑制		初日より 高体重		初日より 高体重		初日より低体 重、増加抑制		
	哺育期	第1回			増加抑制		初日より 高体重		初日より 高体重		初日より低体 重、増加抑制		
		第2回			増加抑制		初日より 高体重		初日より 高体重		初日より低体 重、増加抑制		
摂 餌 量	生育期	雄 (26週間)			減少 (第1~10)						減少(第1~ 23週)		
		雌 (13週間)			減少 (第1~4週)						減少(第1~ 13週)		
	妊娠期	第1回					初日より高値		初日より高値				
		第2回					初日より高値				減少		
	哺育期	第1回			減少						減少		
		第2回			減少								
摂餌効率													
生育期間の検体採取量 (mg/kg/day)	雄	3.4		13		54		3.6		14		59	
	雌	4.0		16		64		4.3		17		70	
臓器重量		別表記載											
内臓的病変検査	雄												
	雌											肝臓の主要の 萎縮	
病理組織学的検査	雄					肝臓内門脈枝 の内臓肥厚に よる萎縮						肝臓内門脈枝 の内臓肥厚に よる萎縮	
	雌											肝臓内門脈枝 の内臓肥厚に よる萎縮	

↑↓: P<0.05, ▲▼: P<0.001 (体重、摂餌量、臓器重量、妊娠期間は student の t 検定、交尾率、妊娠率、妊娠期間、哺育率は χ^2 検定を用いて行った) 空欄は有意差なし

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。

(繁殖試験相：親動物、続)

繁殖指標		親：F0				親：F1			
投与濃度(ppm)		0	50	200	800	0	50	200	800
交尾率	第1回	93.3	100	100	93.3	89.3	96.7	96.7	95.7
	第2回	100	100	100	100	95.2	96.2	95.5	100
妊娠率	第1回	100	100	100	100	100	100	95.5	100
	第2回	100	100	100	100	100	84.6	100	100
妊娠期間	第1回	22.4	22.1	22.3	22.1	22.2	22.3	22.2	22.3
	第2回	22.4	22.3	22.5	22.1	22.3	22.3	22.5	22.4
出産率	第1回	100	100	100	100	100	100	95.5	100
	第2回	100	100	100	100	100	84.8	100	100
哺育率	第1回	92.6	98.9↓	88.9	63.4▼	98.1	98.3	100	92.3↓
	第2回	98.7	100	100	98.9	100	97.2	94.3	94.0

↑↓: P<0.05, ▲▼: P<0.001 (体重、摂餌量、臓器重量、妊娠期間は student の t 検定、交尾率、妊娠率、妊娠期間、哺育率は χ^2 検定を用いて行った) 空欄は有意差なし

(繁殖試験相：児動物)

世代		親：F0				親：F1					
投与量(ppm)		0	50	200	800	0	50	200	800		
児	新生児数	F1a/ F2a	6.8	8.7↑	8.6	7.9	8.2	8.4	9.0	7.0▽	
		F1b/ F2b	7.4	7.2	7.7	8.8	8.3	8.6	7.4	7.2	
児	離乳児生存 児数	F1a/ F2a	5.3	7.4↑	6.0	4.0	5.7	6.1	6.5	6.3	
		F1b/ F2b	7.0	6.7	7.4	5.5	8.3	6.3	5.0	6.0	
動物	哺育期 の 死亡 児 数	哺育1 ~4日	F1a/ F2a	6	6	14	23△	13	7	1	14
		F1b/ F2b	3	3	6	15△	10	15	12	4	
動物	哺育5 ~7日	F1a/ F2a	1	0	9	28△	2	0	0	0	
		F1b/ F2b	1	1	0	4	0	1	3	6	
動物	哺育8 ~14日	F1a/ F2a	8	2	8	19↑	1	0	0	1	
		F1b/ F2b	2	2	0	5	0	1	0	0	
動物	哺育15 ~21日	F1a/ F2a	0	0	2	0	1	0	0	0	
		F1b/ F2b	0	0	0	2	0	0	0	0	
動物	性比 (雄/雌)	F1a/ F2a	66/77	108/106	88/95	93/73	55/66	53/55	52/63	57/64	
		F1b/ F2b	89/104	117/102	99/98	81/86	39/44	48/45	38/38	43/60	

↑↓: P<0.05, △▽: P<0.01 (新生児数、生存児数及び死亡児数は student の t 検定、性比は χ^2 検定を用いて行った。)

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。

世 代			親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2	
投与量 (ppm)			50	200	800		50	200	800	
児 動 物	体 重 (哺育0 ~28日)	雄	F1b/F2b			哺育0日以降 低下 (↓~▽)		哺育28日 低下 (↓)	哺育14日以降 低下 (▽)	
		雌	F1b/F2b			哺育0日以降 低下 (↓~▽)			哺育14日以降 低下 (▽▽)	
	発 育 分 化	耳介展開	F1b/F2b			哺育2日 低下 (▽)			哺育2日 上昇 (△)	
		切歯萌出	F1b/F2b			哺育10日 低下 (▽)				
		毛 生	F1b/F2b	哺育11日 上昇 (△)		哺育9~11日 低下 (↓~▽)	哺育9日 上昇 (△)		哺育9日 上昇 (↑)	
		眼瞼開裂\$	F1b/F2b		哺育16日 上昇 (△)	哺育17日 低下 (▽)			哺育18, 19日 低下 (↓~▽)	
	外表異常	F1b/F2b		眼瞼開裂なし (1例)	眼瞼開裂なし (1例)			眼瞼開裂なし (1例) \$		
	行動異常	F1b/F2b								
	内臓的病変検査 (F1a/F2aは21日齢、 F1b:28日齢)	雄								
		雌								

↑↓: P< 0.05, △▽: P< 0.01, ▲▼: P< 0.001(体重は student の t 検定、発育分化度、外表異常及び行動異常は χ^2 検定を用いて行った)
空欄は有意差なし
\$: 対照群1例

(続き) (繁殖試験相 : F2b 児動物の離乳後の生育状況)

世 代			親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2							
投与量 (ppm)			50	200	800		50	200	800							
児 動 物	F2b 児動物の生育期間 (離乳後 13 週間) におけるデータ															
	体 重	雄	/							増加抑制 (全期間)						
		雌						増加抑制 (第1~7週)								
	摂 餌 量	雄								減少 (全期間)						
		雌														
	検体採取量 (mg/kg/day)	雄						3.7	15	60						
		雌						4.1	17	68						
	臓器重量							別表記載								
	内臓的病変検査	雄														
		雌														
病理組織学的検査	雄															
	雌	肝臓内門脈枝の内膜肥厚による狭窄														

空欄は有意差なし

統計検査 : 体重及び摂餌量は student の t 検定を用いて行った。

生育動物及び親動物に対する影響 ;

イ) 一般状態、死亡率、体重及び摂餌量

生育期間においては、F0、F1 及び F2 世代ともに 800 ppm 投与群の雄及び雌に体重増加抑制が認められた。しかしながら、F0、F1 及び F2 世代を通して、雄に比べ雌ではその増加抑制は小さかった。妊娠及び哺育期間では、F0、F1 及び F2 世代を通して、800 ppm 投与群で体重増加抑制がみられたが、50 及び 200 ppm 投与群ではむしろ体重増加の傾向がみられた。こ

のことはF0及びF1における第1回及び第2回交配時と同じ傾向であった。また、摂餌量では、F0、F1及びF2世代の生育期において、800 ppm投与群雌雄に投与開始から約10週間の間対照群に比べ有意な減少がみられたが、雌では雄に比べその程度は低かった。生育期における総摂餌量では、各世代とも雄では有意に少なかったが、雌では低かったが、有意ではなかった。妊娠及び哺育期間では、F0世代の妊娠期間の場合には、第1回及び第2回交配時とも800 ppm投与群で減少傾向がみられたが、哺育期間では有意に減少した。F1世代では両交配時の妊娠後期に800 ppm投与群に有意な減少がみられた。哺育期間ではF0世代と同様、有意に減少した。

ロ) 臓器重量、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査

絶対臓器重量及び臓器重量対体重比に統計学的に有意な値が認められたが、全世代を通して一貫した変化は認められなかったため、臓器重量に対する検体投与の影響はないものと考えられた。肉眼的病理検査で肝臓の主要の萎縮がF1世代の800 ppm投与群の雌で顕著であった。

病理組織学的検査では800 ppm投与群の雄(全世代)及び雌(F1世代)で肝臓内の門脈枝に内膜の肥厚による狭窄が顕著に認められ、肉眼的に認められた肝臓の主要の萎縮と関連する変化と考えられた。

なお、絶対臓器重量及び臓器重量対体重比の対照群に対し、各世代において有意差が認められた項目を次表に示す。

性		雄			雌		
		50	200	800	50	200	800
F0							
体 重		106↑	109△	94↓			
肝	絶対重量						
	対体重比	94↓	95▽				
心臓	絶対重量			86↓	109↑		
	対体重比		89↓				
脾	絶対重量			90↓			
	対体重比		93↓				
肝臓	絶対重量						
	対体重比		94↓				110↑
腎臓	絶対重量			92↓	106↑		
	対体重比		95↓				
脾臓	絶対重量				106↑		110▲
	対体重比		94↓				113△
副腎	絶対重量						110↑
	対体重比						111↑

↑↓: P < 0.05, △▽: P < 0.01, ▲▼: P < 0.001 (Student t検定)

空欄は有意差なし

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。

絶対臓器重量及び臓器重量対体重比の対照群に対し、有意差が認められる項目を次表に示す。

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	200	800	50	200	800
F1							
体 重			106↑	89▽	107↑	107↑	93↓
脂	絶対重量			87↓			
	対体重比		94↓	108△			
心臓	絶対重量			83▽			90↓
	対体重比		91↓				
肺	絶対重量			88▽			90↓
	対体重比						
肝臓	絶対重量			88▽			
	対体重比	86↓	92▽				112↑
腎臓	絶対重量			90▽		109↑	
	対体重比		95↓				
脾臓	絶対重量						
	対体重比		83▽	107△			116△
精巣	絶対重量			88▽			
	対体重比	94▽	92▽				
F2							
体 重				91↓			
脂	絶対重量						
	対体重比			109↑			
心臓	絶対重量			89△			91↓
	対体重比					95↓	
肺	絶対重量						89▽
	対体重比						
肝臓	絶対重量						
	対体重比	86↓		108△			109△
腎臓	絶対重量						
	対体重比			107△			106△
脾臓	絶対重量						
	対体重比			108△			

↑↓: P < 0.05, △▽: P < 0.01, ▲▼: P < 0.001 (Student t 検定)

空欄は有意差なし

ハ) 検体採取量

生育期間においては、F0、F1 及び F2 世代のいずれも生育期間における検体採取量の平均を次表に示す。

性		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	200	800	50	200	800
検体採取量 (mg/kg/day)	F0	3.4	13	54	4.0	16	64
	F1	3.6	14	59	4.3	17	70
	F2	3.7	15	60	4.1	17	66
	平均	3.6	14	58	4.1	17	67

繁殖に及ぼす影響；繁殖試験相における親動物にかかわる繁殖の指標（交尾率、妊娠率、妊娠期間、出産率）には、検体投与による影響は認められなかった。

一方、児動物に係る指標においては、800 ppm 投与群で F1a 及び F2a 児動物の哺育期間における生存率の低下、全世代の児動物の体重低下及び発育分化率（耳介展開、毛生、切歯萌出、眼瞼開裂）の低下が認められた。

なお、F1b 児動物においては 200 及び 800 ppm 投与群に、また、F2a 児動物においては対照群及び 800 ppm 投与群にそれぞれ 1 例ずつ眼瞼開裂のない例が認められたが、対照群にも認められていることから、検体投与とは関連しないものと考えられた。

催奇形性試験相；検査結果を次頁の表に示す。

イ) 親動物における着床所見；

F0 世代親動物では、800 ppm 投与群における着床率の低下のみであった。また、F1 世代親動物では、200 及び 800 ppm 投与群における胎盤重量の増加及び着床率の低下、800 ppm 投与群の黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、並びに死胚率の上昇が認められた。なお、F1 世代親動物の 50 ppm 投与群で着床率の低下が認められたが、その程度が軽微であり、また、対照群の値が高かったことによるもので、検体投与とは関連しないものと考えられた。

【申請者註】 F1 世代 800 ppm 投与群で黄体数及び着床数に有意な減少がみられたが、F0 世代及び他の投与群の黄体数及び着床数に有意差は認められなかった。投与による妊娠状態への影響を検討する場合には、着床率計算の基礎となる黄体数及び着床数への影響を考慮すべきと考える。従って、F0 及び F1 世代ともに 200 ppm 投与群では、黄体数及び着床数に投与による有意な変動はみられなかったが、特に、F1 世代における 800 ppm 投与群で黄体数及び着床数共に有意に低下し、かつ、着床率も有意であることから、800 ppm 投与群では投与による影響があったと考えられる。

ロ) 胎児における所見；

F2b 胎児の体重の増加が雄では 800 ppm 投与群に、雌では 200 及び 800 ppm 投与群に認められた。また、F1b 及び F2b 胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査では種々の異常胎児が認められたが、いずれの変化にも検体投与との関連性は認められなかった。

(催奇形性試験相：帝王切開動物)

投与群 (ppm)			0	50	200	800	
検査妊娠動物数	FO		5	5	6	5	
	FI		10	10	10	10	
胎動物の着床所見	胎盤重量 (mg)	FO	417 ± 47	432 ± 32	417 ± 24	449 ± 50	
		FI	377 ± 19	376 ± 19	▲448 ± 142	▲439 ± 107	
	黄体数	FO	11.6 ± 1.5	12.0 ± 0.7	12.2 ± 1.3	12.0 ± 0.0	
		FI	12.7 ± 0.7	13.1 ± 1.0	13.1 ± 1.6	▼10.8 ± 0.9	
	着床数	FO	9.8 ± 1.8	10.2 ± 0.8	8.8 ± 2.4	8.2 ± 2.8	
		FI	11.5 ± 1.4	10.6 ± 1.9	9.9 ± 2.5	▼8.2 ± 1.8	
	着床率 (%)	FO	84.5	85.0	72.1	↓68.3	
		FI	90.6	↓80.9	▽75.6	▽75.9	
	生存胎児数	FO	9.0 ± 1.6	9.0 ± 1.4	7.2 ± 3.0	7.6 ± 2.3	
		FI	11.0 ± 1.5	10.0 ± 2.2	9.0 ± 3.0	▼6.1 ± 3.0	
	死胚率 (%)	FO	8.2	11.8	18.2	7.3	
		FI	4.9	5.7	9.1	▲25.6	
胎児動物	性比 (♂/♀)	Flb	1.0	1.1	1.8	1.0	
		F2b	1.2	1.0	0.9	0.8	
	体重	雄 (♂)	Flb	4.99 ± 0.13	4.44 ± 0.07	4.40 ± 0.20	4.37 ± 0.19
			F2b	4.20 ± 0.20	4.40 ± 0.17	4.38 ± 0.29	▲4.55 ± 0.19
		雌 (♀)	Flb	4.10 ± 0.14	4.16 ± 0.12	4.26 ± 0.15	4.22 ± 0.35
			F2b	3.98 ± 0.18	4.09 ± 0.15	△4.22 ± 0.15	△4.40 ± 0.35
	外表異常	Flb	検査胎児数	45	45	36	39
			異常胎児数	単眼球：1例*			
		F2b	検査胎児数	110	100	90	61
			異常胎児数				無尾/肛門閉鎖：1例
	内臓異常	Flb	検査胎児数	13	12	11	11
			異常胎児数	腎盂拡張：1例 単眼球：1例*	腎盂拡張：2例(16.7%)	腎盂拡張：2例(18.2%)	腎盂拡張：2例(18.2%)
F2b		検査胎児数	35	31	28	18	
		異常胎児数	胸腺の頸部残留：1例 腎盂拡張：6例(17.1%) 停留精巣：1例	胸腺の頸部残留：2例(6.5%) 腎盂拡張：4例(12.9%) 停留精巣：2例(6.5%) 左腎動脈：1例	腎盂拡張：3例(10.7%) 左腎動脈：1例	胸腺の頸部残留：1例 腎盂拡張：1例	
骨格異常	Flb	検査胎児数	92	33	25	28	
		異常/変異を有する胎児数	頸肋：2例(6.3%) 第5胸骨分節の化骨遅延：15例(46.9%)	頸肋：4例(12.1%) 胸椎椎体分離：1例 第5胸骨分節の化骨遅延：11例(33.3%)	頸肋：2例(8.0%) 第1頸椎弓短縮：1例 胸椎椎体分離：1例 第5胸骨分節の化骨遅延：10例(40.0%)	頸肋：3例(10.7%) 第1頸椎弓短縮：1例 胸椎椎体分離：3例(10.7%) 第5胸骨分節の化骨遅延：15例(53.6%)	
		尾椎の化骨数	7.9 ± 0.5	8.2 ± 0.3	8.3 ± 0.7	8.2 ± 0.4	
	F2b	検査胎児数	75	69	62	43	
		異常/変異を有する胎児数	頸肋：10例(13.3%) 胸骨非対象：1例 第5胸骨分節の化骨遅延：51例(88.0%)	頸肋：7例(10.1%) 第5胸骨分節の化骨遅延：37例(53.6%)	頸肋：6例(9.7%) 胸椎椎体分離：2例(3.2%) 胸骨非対象：1例 第5胸骨分節の化骨遅延：40例(64.5%)	頸肋：8例(18.6%) 胸椎椎体分離：2例(4.7%) 第5胸骨分節の化骨遅延：29例(67.4%)	
		尾椎の化骨数	7.8 ± 0.4	8.2 ± 0.5	8.2 ± 0.7	▲8.9 ± 0.6	

↑↓：P<0.05、△▽：P<0.01、▲▼：P<0.001(χ²検定)

空欄は有意差なし

*：同一の胎児個体

ハ) 出生後の児動物における骨格検査；

出生後の死亡動物及び生後4日に、調整による除外した新生児について骨格検査を実施したが、検体投与と関連する変化は認められなかった。

(出生後の児動物における骨格検査：死亡児動物及び調整による除外児動物の骨格検査)

検査項目		投与群 (ppm)				
		0	50	200	800	
死亡児動物	F1a	検査児動物数	4	3	12	19
		異常/変異を有する児動物数	第5胸骨分節の化骨遅延 : 2例(50.0%)	第5胸骨分節の化骨遅延 : 2例(66.7%) 肋骨癒合 : 1例	第5胸骨分節の化骨遅延 : 4例(33.3%)	頸肋 : 2例(10.5%) 第5胸骨分節の化骨遅延 : 5例(26.3%)
	F1b	検査児動物数	12	5	3	5
		異常/変異を有する児動物数	頸肋 : 5例(41.7%) 第5胸骨分節の化骨遅延 : 2例(16.7%)		頸椎の化骨遅延 : 1例 頸椎弓の癒合 : 1例 頸肋 : 1例 第5胸骨分節の化骨遅延 : 3例(100.0%) (1)	第5胸骨分節の化骨遅延 : 3例(60.0%)
	F2a	検査児動物数	2	1	2	5
		異常/変異を有する児動物数		頸肋 : 1例	胸椎椎体分離 : 1例 第5胸骨分節の化骨遅延 : 1例(50.0%)	頸肋 : 1例 胸椎椎体分離 : 1例 第5胸骨分節の化骨遅延 : 4例(80.0%)
	F2b	検査児動物数	1	7	7	6
		異常/変異を有する児動物数	第5胸骨分節の化骨遅延 : 1例(100.0%)	頸肋 : 1例(14.3%) 肋骨癒合 : 1例(14.3%)		
調整による除外児動物	F1a	検査児動物数	15	24	22	11
		異常/変異を有する児動物数	頸肋 : 2例(13.3%) 第5胸骨分節の化骨遅延 : 1例	頸肋 : 4例(16.7%) 胸骨非対象 : 1例	頸肋 : 2例(9.1%)	頸肋 : 1例 胸骨非対象 : 1例
	F1b	検査児動物数	8	10	18	18
		異常/変異を有する児動物数		胸骨非対象 : 1例		頸肋 : 1例 第5胸骨分節の化骨遅延 : 1例
	F2a	検査児動物数	43	40	28	10
		異常/変異を有する児動物数	頸肋 : 5例(11.6%) 第5胸骨分節の化骨遅延 : 2例(4.7%)	胸骨非対象 : 2例(5.0%) 第5胸骨分節の化骨遅延 : 3例(7.5%)	頸肋 : 3例(10.7%) 胸椎椎体分離 : 1例 第5胸骨分節の化骨遅延 : 1例	頸肋 : 1例
	F2b	検査児動物数	10	7	9	6
		異常/変異を有する児動物数	頸肋 : 2例(20.0%) 第5胸骨分節の化骨遅延 : 2例(20.0%)			第5胸骨分節の化骨遅延 : 1例

以上の結果より、フェノチオカルブ原体をラットに2世代にわたって混餌投与した場合、親動物の雌雄に対しては800 ppm投与群で体重増加抑制、摂餌量の低下及び肝臓内の門脈枝に内膜肥厚による狭窄が認められた。妊娠雌動物に対しては200 ppm以上の投与群で胎盤重量の増加及び着床率の低下、800 ppm投与群で黄体数及び着床数の減少が認められた。一方、児動物に対しては200 ppm以上の投与群で胎児体重の増加、並びに800 ppm投与群で生存胎児数の減少、死胚率の上昇、新生児生存率の低下、新生児の体重増加抑制及び発育分化の低下が認められた。催奇形性に関する変化は認められなかった。

従って、本試験条件下における各世代にわたる一般毒性に関する無毒性量は、50 ppm(雄:3.6 mg/kg/day、雌:4.1 mg/kg/day)と考えられ、児動物に関する無毒性量は200 ppm(F1 雄 14、雌 17; F2 雄 15、雌 17)と考えられた。繁殖に関する指標には投与による影響は認められないことから、繁殖に及ぼす影響はないものと考えられた。同時に実施した催奇形性試験では、800 ppm 投与群の着床所見に投与によると考えられる影響がみられたが、胎児の外表、内臓及び骨格に影響はみられないことから、催奇形性はないものと考えられた。

2) ラットにおける催奇形性試験

(資料：21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系の雌ラット(交配開始時：12週齢) 1群 25匹(各群妊娠動物 20~22匹)

投与期間：妊娠 6~15 日の 10 日間(第 1 回投与日：1987 年 5 月 12 日)

試験方法：雌を雄と 1:1 で交配し、膣栓が確認された動物を試験に用いた。なお、膣栓が確認された日を妊娠 0 日とした。

検体を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、投与量 30、100 及び 300 mg/kg/day で妊娠 6~15 日に 1 日 1 回、強制経口投与した。投与容量を 10 mL/kg とした。なお、対照群の動物には 0.5% CMC 水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠：同試験機関で実施したラットを用いた催奇形性予備試験の結果にもとづき投与量を設定した。即ち、検体を妊娠ラットに 37.5、75、150、300 及び 600 mg/kg/day の投与量で妊娠 6~15 日に強制経口投与した。150 mg/kg/day 以上の投与群で投与期間における体重増加抑制が、また、300 mg/kg/day 以上の投与群で着床後の胚(胎児)損失率の上昇が認められた。75 mg/kg/day 以下の投与群では何ら毒性徴候を認めなかった。したがって、本試験においては検体投与による影響が明らかな 300 mg/kg/day を最高投与量とし、中間投与量及び最低投与量をそれぞれ 100 及び 30 mg/kg/day とした。

観察・検査項目：

親動物：一般状態及び生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、6、9、12、16 及び 20 日に測定した。妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数(率)、生存胎児数(率)、死亡吸収胚(胎児)数(率)、及び胎児の子宮内位置を検査した。胎児を摘出後に腹腔内及び胸腔内の臓器及び組織を肉眼的に検査した。なお、比率の計算には次の式を用いた。

$$\text{着床率(\%)} = \text{着床数} \div \text{黄体数} \times 100$$

$$\text{胎児生存率(\%)} = \text{生存胎児数} \div \text{着床数} \times 100$$

$$\text{死亡吸収胚(胎児)率(\%)} = (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) \div \text{着床数} \times 100$$

生存胎児：性別を確認し、体重測定を行い、外表検査を行った。胎児の約半数については内臓検査(Wilson の粗大切片法)に、残る半数については骨格検査(アリザリンレッド S 染色)に供した。

結果：結果を次頁以降の表に示す。

親動物に対する影響；100及び300 mg/kg/day 投与群で自発運動の低下、頭部の不随意運動、被毛の汚染などが認められた。また、300 mg/kg/day 投与群では投与期間に体重増加量の減少が認められた。その他の検査項目には顕著な変化は認められなかった。

胎児動物に対する影響；300 mg/kg/day 投与群で胎児体重の低値が認められ、発育遅延が示唆された。

催奇形性検査により、300 mg/kg/day 投与群で脳瘤、腹壁破裂、胸壁破裂、口蓋裂が認められたが、いずれの場合も有意差は認められなかった。総奇形胎児数は対照群のそれより増加した。また、300 mg/kg/day 投与群で総変異胎児数の増加が認められた。認められた変異の多くは種々の部位における骨化遅延及び未骨化で胎児の発育遅延と関連するものであった。その他の変異として肋骨の数的異常及び胸骨分節の配列異常が認められ、親動物に対する毒性を反映するものと考えられた。

[申請者註] 300 mg/kg/day 投与群における脳瘤、腹壁破裂、胸壁破裂、口蓋裂の種類別発生数には有意な増加が認められないので(申請者による Fisher 確率検定)、検体に催奇形性はないと判断する。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体を妊娠ラットに投与すると、親動物に対しては 100 mg/kg/day 以上の投与群で一般状態の変化が、300 mg/kg/day 投与群で投与期間に体重増加抑制が認められた。また、胎児に対しては 300 mg/kg/day 投与群で低体重、骨化遅延及び未骨化などで示される発育遅延が認められた。したがって、フェノチオカルブ原体の無毒性量は親動物に対しては 30 mg/kg/day であり、胎児に対しては 100 mg/kg/day であると判断される。また、胎児に対する催奇形性はないものと判断される。

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

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	300	
交配動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態			自発運動の低下、頭部の不随意運動、被毛汚染	自発運動の低下、頭部の不随意運動、失調性歩行、被毛汚染、流涎、膈分泌物	
	死亡動物数	0	0	0	0	
	肉眼的病理所見					
	検査動物数 (妊娠動物数)	22	22	21	20	
	体重増加量 (g) (妊娠 6~16 日)	60±9.3	65±9.5	59±10.7	40±18.7 [#]	
	着床所見	黄体数	18.0±3.27	18.8±2.22	19.3±2.35	18.8±2.40
		着床数	15.9±2.88	16.5±1.50	16.0±2.50	16.6±2.04
		生存胎児数	14.5±3.04	15.4±2.20	14.4±2.34	14.7±2.68
		後期着床損失数	1.4±1.53	1.0±1.13	1.6±1.12	1.9±1.77
	胎児動物	体重 (g)	3.6±0.29	3.6±0.23	3.6±0.27	▽3.2±0.43
性比 (雄/雌)		1.11	0.97	0.98	0.99	
外表異常		検査胎児数	319 (22)	339 (22)	303 (21)	293 (20)
		外 胎	0	1 (1)	0	0
		胎 瘤	0	0	0	4 (3)
		腹壁破裂	0	0	0	1 (1)
		胸壁破裂	0	0	0	1 (1)
		肛門閉鎖	1 (1)	0	0	0
		尾部奇形	1 (1)	0	0	0
内臓異常		検査胎児数	160 (22)	168 (22)	152 (21)	147 (20)
		水頭症	0	1 (1)	1 (1)	0
		小眼球	0	1 (1)	0	0
		網膜剥離	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
		口蓋裂	0	0	0	1 (1)
骨格異常		検査胎児数	159 (22)	171 (22)	151 (21)	146 (20)
		頭蓋骨奇形	0	1 (1)	0	0
		肋骨及び椎骨奇形	0	0	0	1 (1)
		寛骨奇形	1 (1)	0	0	0
総奇形胎児数		1 (1)	3 (3)	2 (2)	↑8 (7)	

△▽ : P<0.01(Dunnnett の多重比較 t 検定、 χ^2 検定) 括弧内数値は同腹数 空欄は変化なし
 # : P<0.01(Student の t 検定、申請者による計算)

(続き)

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	300	
胎 児 動 物 異 変	内 臓 変 異	検査胎児数	160 (22)	168 (22)	152 (21)	147 (20)
		尿管拡張	2 (1)	1 (1)	0	2 (2)
		腎臓変異 (Grade 0)	3 (1)	1 (1)	0	1 (1)
	骨 格 変 異	検査胎児数	159 (22)	171 (22)	151 (21)	146 (20)
		頭蓋骨骨化遅延	1 (1)	1 (1)	0	65** (14)
		舌骨未骨化	6 (3)	5 (5)	1 (1)	1 (1)
		二分骨化中心	0	0	0	1 (1)
		椎骨形状異常	0	0	0	1 (1)
		椎骨骨化遅延	0	1 (1)	0	0
		仙椎前椎骨数 25 個	1 (1)	0	0	2 (1)
		痕跡状過剰肋骨 (第 14 胸椎)	15 (7)	16 (8)	6 (4)	3 (3)
		肋骨 14 対以上	0	1 (1)	1 (1)	4 (4)
		頸肋 (第 7 頸椎)	0	0	1 (1)	2 (2)
		湾曲肋骨	1 (1)	5 (4)	0	0
		第 5 及び/又は第 6 胸骨分節未骨化	25 (12)	42 (16)	41 (14)	72** (19)
		その他の胸骨 分節未骨化	4 (3)	1 (1)	0	8 (4)
		胸骨分節配列異常	1 (1)	1 (1)	1 (1)	7* (2)
		坐骨骨化遅延	0	1 (1)	0	0
		肋骨数減少 (13 対未満)	0	0	0	2 (1)
		総変異胎児数	48 (16)	59 (20)	48 (16)	106** (20)

*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$ (Fisher 確率検定、申請者による計算)

括弧内数値は両腹数

3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料: 22)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種の雌ウサギ(購入時6ヵ月齢)、1群当たり妊娠雌12匹
妊娠0日の体重: 2.50~3.15 kg、

投与期間: 妊娠6~18日の13日間(1980年10月~1980年11月)

投与方法: 交配適期の雌を雄と交配し、交尾の確認日を妊娠0日とした。

検体を0.5% CMC水溶液に懸濁し、10, 50及び100 mg/kg/dayの投与量で妊娠6~18日の13日間、毎日1回強制経口投与した。投与容量を10 mL/kgとした。なお、対照群には0.5% CMC水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠: 同試験機関で実施したウサギを用いた催奇形性予備試験の結果にもとづき投与量を設定した。即ち、検体を妊娠ウサギに15, 40.5, 109及び295 mg/kg/dayの投与量で妊娠6~18日の期間に強制経口投与した。295 mg/kg/day投与群では投与期間に妊娠動物の全例が死亡し、109 mg/kg/day投与群では妊娠動物の体重増加抑制、摂餌量の減少、及び胎児体重の減少傾向が認められた。40.5 mg/kg/day以下の投与群では検体投与による影響は認められなかった。したがって、本試験においては、最高投与量を親動物に中毒症状が期待できる100 mg/kg/dayとし、中間及び低投与量をそれぞれ50 mg/kg/day及び10 mg/kg/dayとした。

観察・検査項目:

親動物: 一般状態の異常、死亡、未熟産、及び早産の有無を毎日観察し、体重及び摂餌量を妊娠0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 23及び28日に測定した。妊娠28日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡吸収胚(胎児)数、及び胎児の子宮内位置を調べた。

比率の計算には次式を用いた。

$$\text{着床率(\%)} = \text{着床数} \div \text{黄体数} \times 100$$

$$\text{死亡吸収胚(胎児)率(\%)} = (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) \div \text{着床数} \times 100$$

生存胎児: 性別を確認し、体重測定を行い、外表異常の検査を行った。外表異常の認められなかった各同腹胎児の約半数については内臓検査(Wilsonの粗大切片法)に、残る半数については骨格検査(アリザリンレッドS染色)に供した。

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。

結 果：結果を次表に示す。

投与群 (mg/kg/day)		0	10	50	100
親	検査動物数 (妊娠動物数)	12	12	12	12
	一般状態	投与による変化なし			
	死亡動物数	死亡例なし			
	体重 (kg)				
妊婦 6日	平均	2.91±0.31	2.84±0.18	2.92±0.19	2.94±0.22
	総数	3.14±0.29	3.27±0.24	3.20±0.33	3.10±0.29
妊婦 18日	平均	165±56	169±46	180±69	166±36
	総数	160±58	183±45	164±54	155±40
着床数 (g)	平均	8.7±1.4	8.0±1.7	9.5±1.6	9.0±1.4
	総数	104	96	114	108
着床率	平均	7.7±1.0	7.1±1.7	8.4±1.8	8.4±1.5
	総数	92	85	101	101
着床率	平均	88.5%	80.5%	80.6%	93.5%
	総数	88.5%	80.5%	80.6%	93.5%
吸収胚数/ 死亡胎児数 (率)	早期	4	2	2	3
	後期	6	1	2	0
合計	平均	10 (10.9%)	3 (3.5%)	4 (4.0%)	↓3 (3.0%)
	総数	10 (10.9%)	3 (3.5%)	4 (4.0%)	↓3 (3.0%)
生存胎児数	平均	6.8±1.9	6.8±1.0	8.1±1.8	8.2±1.7
	総数	82	82	97	98
胎	性比 (雌/雄)	1.10	1.20	1.11	1.18
	体重 (g)				
雌	平均	37.8±4.1	41.0±7.6	36.7±4.3	38.5±6.4
	総数	39.8±4.5	42.0±6.1	38.6±5.4	39.5±4.3
雄	平均	37.8±4.1	41.0±7.6	36.7±4.3	38.5±6.4
	総数	39.8±4.5	42.0±6.1	38.6±5.4	39.5±4.3
外 表 異 常	(検査胎児数)	(82)	(82)	(97)	(98)
	髄膜瘤 + 矮小	0	1	0	0
	髄膜瘤 + 無尾	0	1	0	0
	小腸脱出	0	0	0	2
内 臓 異 常	(検査胎児数)	(38)	(36)	(45)	(44)
	側脳室の拡張	1	1	2	0
	胸水	0	0	0	2
	胸水 + 肺の低形成	0	2	0	0

↓ : P < 0.05 (Student の t 検定)

(続き)

投与群 (mg/kg/day)		0	10	50	100
胎	(検査胎児数)	(44)	(44)	(52)	(52)
	骨格異常				
	胸骨分節の癒合	0	0	1	0
	第10胸椎椎体の低形成と右方偏在 + 第11(左)肋骨のY字型	0	0	1	0
	第13肋骨の低形成	0	0	1	0
児動物	(検査胎児数)	(44)	(44)	(52)	(52)
	骨格変異				
	仙椎前椎骨数26個	29 (65.9%)	36 (81.8%)	23 (44.2%)	▽11 (21.2%)
	仙椎前椎骨数27個	15 (34.1%)	8 (18.2%)	29 (55.8%)	△41 (78.8%)
	肋骨数12対	24 (54.5%)	14 (31.0%)	▽9 (17.3%)	▽5 (9.6%)
	肋骨数13対	20 (45.5%)	30 (68.2%)	△43 (82.7%)	△47 (90.4%)
	胸骨分節数7個	0	0	1 (1.9%)	0
	後頭鱗の骨化不全	0	0	0	0
	胸骨分節の骨化不全	5 (11.4%)	3 (6.8%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
	胸骨分節の未骨化	8 (18.2%)	3 (6.8%)	4 (7.7%)	2 (3.8%)
	椎骨の骨化不全	0	0	0	0
	中手骨の骨化率	97.7%	95.5%	96.2%	100.0%
	前肢指骨の骨化率	100.0%	100.0%	98.1%	100.0%
	中足骨の骨化率	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
後肢指骨の骨化率	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

△▽ : $P < 0.01$ (χ^2 検定)

親動物に及ぼす影響 ; 100 mg/kg/day 投与群で吸収胚数/死亡胎児数が統計学的に有意に減少したが、検体投与による影響とは考えられなかった。親動物におけるその他の検査項目に対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

胎児動物に及ぼす影響 ; 胎児の性比及び体重に対照群と各投与群との間に差は認められなかった。外表異常、内臓異常及び骨格異常所見を示す胎児が少数例ずつ認められたが、それらの発生数には対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

骨格変異として、100 mg/kg/day 投与群で仙椎前椎骨数27個を示す胎児の発生率(78.8%)、また、50及び100 mg/kg/day 投与群で肋骨数13対を示す胎児の発生率(それぞれ82.7%及び90.4%)が高かった。しかしながら、背景データ(仙椎前椎骨数27個の発生率:28.2~72.0%、肋骨数13対の発生率:32.6~92.0%)が示すように、これらの指標は大きく変動する。また、本試験においては、仙椎前椎骨数は26又は27個に、肋骨数は12又は13対に限定されており、これら以外には認められなかった。したがって、本試験におけるこれらの指標における高値は偶発的に生じたもので、検体投与とは関連しないと考えられた。骨格変異に関するその他の検査項目には対照群と各投与群との間に差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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体を妊娠ウサギに投与すると、最高投与量の100 mg/kg/dayでも親動物及び胎児動物に対する影響は認められなかった。従って、フェノチオカルブ原体の無毒性量は親動物及び胎児に対して100 mg/kg/dayと判断された。また、また、胎児に対する催奇形性はないものと判断される。

(13) 変異原性

1) DNA修復試験 (rec-assay)

(資料: 23)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

検体純度:

試験方法: Rec-assayのストリーク法を用い、検体を枯草菌 (*Bacillus subtilis*)の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) に処理してDNA損傷の誘発性を検討した。検体の処理濃度が500、1000、5000及び10000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ となるように検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した (処理量: 50 $\mu\text{L}/\text{disk}$)。陰性対照物質として kanamycin (10 $\mu\text{g}/\text{disk}$) を、また、陽性対照物質として mitomycin C (0.05 $\mu\text{g}/\text{disk}$) を用いた。いずれの濃度についても3反復で試験した。

試験結果: 結果を次表に示す。

処理物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	生育阻止域 (mm)		差 (mm)	判定	
		M-45	H-17			
溶媒対照 (DMSO)	—	0	0	0 (平均)	陰性	
		0	0			
		0	0			
検体	500	0	0	0 (平均)	陰性	
		0	0			
		0	0			
	1000	1000	0	0	0 (平均)	陰性
			0	0		
			0	0		
	5000	5000	0	0	0 (平均)	陰性
			0	0		
			0	0		
	10000	10000	0	0	0 (平均)	陰性
			0	0		
			0	0		
陰性対照 (kanamycin)	10	11	10	1 (平均)	陰性	
		12	11			
		10	10			
陽性対照 (mitomycin C)	0.05	6	0	6 (平均)	陽性	
		5	0			
		7	0			

フェノチオカルブ原体のいずれの処理濃度においても枯草菌のM-45株及びH-17株に生育阻止域は認められなかった。陽性対照物質 (mitomycin C) の場合には両株の生育阻止域に明らかな差が認められた。

以上の結果から、本試験条件下でフェノチオカルブ原体にはDNA損傷性はないものと判断される。

2) 復帰変異性試験

(資料: 24)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

検体純度:

試験方法: ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) のヒスチジン要求性で塩基対置換型の TA100 及び TA1535 株、フレームシフト型の TA98、TA1537 及び TA1538 株、並びに大腸菌 (*Escherichia coli*) のトリプトファン要求性で塩基対置換型の WP2uvrA 株を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体を DMSO に溶解し、5~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の範囲の 7 濃度で検討した。いずれの濃度の場合もプレート 2 枚を使用した。それぞれの条件に適合する陽性対照物質(次頁の表の脚注参照)を使用した。

試験結果: 結果を次頁の表に示す。

検体は、大腸菌を除いて、ネズミチフス菌の場合には代謝活性化系 (S-9 Mix) の有無にかかわらず、500~1000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で生育抑制作用を示した。

最高濃度 5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を含むいずれの処理濃度においても、代謝活性化系 (S-9 Mix) の有無にかかわらずいずれの供試菌株に対しても復帰変異コロニ数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、ACR、2-NF、B(a)P 及び 2-AA では著明な復帰変異コロニ数の増加が認められた。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体は代謝活性化系を含む本試験条件下では復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

処理物質	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数 (colonies/plate)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	—	—	110	12	18	18	5	19
			117	19	17	26	8	28
検体	5	—	121	9	15	20	9	21
			106	14	17	14	10	25
	10	—	114	17	17	19	6	16
			115	15	22	21	10	20
	50	—	131	10	18	22	6	22
			119	4	10	18	9	19
	100	—	133	8	19	17	10	23
			123	17	12	30	10	23
500	—	95*	14	7	19*	13*	15	
		101*	13	7	18*	8*	27	
1000	—	90*	10	9	17*	8*	16*	
		86*	12	14	19*	8*	14*	
5000	—	53*	7*	10	1*	6*	10*	
		80*	12*	6	6*	4*	13*	
陽性対照	(A)~(E) を参照	—	481 (A)	159 (B)	743 (C)	256 (C)	65 (D)	1122 (E)
			445 (A)	201 (B)	832 (C)	219 (C)	71 (D)	1303 (E)
溶媒対照 (DMSO)	—	+	130	20	26	39	18	33
			114	20	29	43	19	23
検体	5	+	109	16	25	35	17	31
			115	14	18	25	17	40
	10	+	103	22	23	36	19	30
			98	15	22	45	30	24
	50	+	91	19	11	40	22	26
			107	21	21	32	16	31
	100	+	108	10	15	37	18	23
			122	20	24	36	17	30
500	+	96*	14	18	41	10*	26	
		98*	23	16	23	6*	26	
1000	+	57*	15	12	7*	3*	24*	
		32*	12	20	4*	5*	12*	
5000	+	10*	24	19	0*	3*	18*	
		0*	25	15	0*	3*	20*	
陽性対照	(F)~(H) を参照	+	440 (F)	148 (G)	1002 (H)	575 (F)	71 (G)	188 (F)
			511 (F)	164 (G)	887 (H)	697 (F)	67 (G)	206 (F)

*: 生育抑制が認められた。

陽性対照物質(A)~(H)を下記に示す。

	化学名	略称	処理量 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)
(A)	2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide	AF-2	0.01
(B)	N-ethyl-N'-nitro-3-nitroseguanidine	ENNG	10
(C)	2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide	AF-2	0.04
(D)	9-aminoacridine	ACR	40
(E)	2-nitrofluorene	2-NF	5
(F)	benzo(a)pyrene	B(a)P	5
(G)	2-aminoanthracene	2-AA	4
(H)	2-aminoanthracene	2-AA	40

3) 宿主経由試験

(資料: 25)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

検体純度:

試験方法: ICR系の雄マウス(投与開始時8週齢、体重37~43g)を宿主動物として用い、1群5匹とした。検体の1回投与量を250、500及び1,000mg/kgとし、初回投与の24時間後に第2回投与を行った。投与経路を強制経口投与とした。なお、検体をエタノールに溶解して5%溶液とし、更に、オリーブオイルを加えて投与用量を0.2mL/20g体重とした。陰性対照群の動物には溶媒(オリーブオイル+エタノール)のみの同容量を同様に2回投与した。また、陽性対照群の動物にはdimethyl nitrosoamine(DMN)をオリーブオイルに溶解して投与量100mg/kgで1回強制経口投与した。

[投与量設定根拠] [申請者註]マウスを用いた急性経口毒性試験におけるLD50値は、雄で7,000mg/kgと報告されている(資料: 1)。この結果を踏まえ、2回の連続投与に耐え得る投与量として設定した。

検体の第2回投与の直後に、対数増殖期にあるネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)のG46株(ヒスチジン要求性)培養液を2mL/mouseでマウスの腹腔内に接種した。接種3時間後に動物を屠殺して、1/16Mリン酸緩衝液(pH7.0)2mL/mouseを腹腔内に注入した。次いで、腹腔内から菌液を回収してその0.1mLを寒天プレートに播種し、37°Cで48時間培養後に復帰変異コロニー数を計数した。1動物あたり3枚の寒天プレートを用い、動物毎に平均値を算出した。また、回収菌液の10⁶倍希釈液0.1mLを生菌数測定用培地に播種し、37°Cで24時間培養後に自動計数器を用いて生菌数を計数した。次式に従って突然変異頻度を算出し、群間の比較を行った。

$$\text{突然変異頻度} = \frac{0.1 \text{ mL あたりの復帰変異コロニー数}}{0.1 \text{ mL あたりの生菌数}}$$

試験結果: 結果を次表に示す。

(n = 5, 平均値±S.D.)

群番号	投与物質	投与量 (mg/kg)	復帰変異 コロニー数 ^{a)} (colonies/0.1 mL)	生菌数 ^{b)} (×10 ⁶ /0.1 mL)	突然変異頻度 ^{c)} (×10 ⁻⁹)
1	陰性対照物質 ^{*1)}	—	3.1±0.9	690±153	4.7±1.7
2	検体	250 × 2回	2.3±0.8	597±133	4.1±2.0
3		500 × 2回	3.0±1.2	647±96	4.7±2.1
4		1000 × 2回	2.9±0.4	711±164	4.4±1.5
5	陽性対照物質 ^{*2)}	100 × 1回	98.4±24.0	742±135	135.0±35.7

*1): 溶媒 (エタノール+コーンオイル)、*2): dimethyl nitrosoamine(DMN)

申請者註) 平均値である a 及び b は、個体別別表の数値を基に申請者の計算。

なお、数値を丸められた関係で a/b = c とならない。

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。

検体を投与したいずれの群においても、復帰変異コロニー数、生菌数、及び突然変異頻度は対照群のそれぞれと同等であった。一方、陽性対照 (DMN) 群においては、生菌数は対照群のそれぞれと同等であったが、復帰変異コロニー数及び突然変異頻度は対照群のそれぞれより明らかに高い値であった。

以上の結果からフェノチオカルブ原体はマウス体内での代謝条件下では復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

4) チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料: 26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989年

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスターの卵巣由来の継代培養した CHO-K1 細胞株を用いた。検体を DMSO に溶解して細胞培養液に加え、必要な場合には、代謝活性化系 (S-9 Mix) も加えた。

検体処理濃度を S-9 Mix 非存在下では、50、100 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、また、S-9 Mix 存在下では、10、20 及び 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。陰性対照物質として溶媒 (DMSO) を用いた。また、陽性対照物質として S-9 Mix 非存在下では mitomycin C (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を、S-9 Mix 存在下では cyclophosphamide (7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を用いた。検体あるいは対照物質を含有する培養液 (S-9 Mix 存在あるいは非存在) を用いて供試細胞を 3 時間培養後に細胞を取り出して洗浄し、検体、対照物質及び S-9 Mix を含有しない培養液で更に 21 時間培養した。培養時間の終了 2 時間前に colcemid (0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を各培養容器に添加した。培養時間の終了時に細胞を採取し、培養容器ごとに 4 枚の染色体標本を作製した。各試験濃度につき培養容器 3 個を使用した。

【用量設定根拠】

Life Science Research で実施した予備試験の結果にもとづいて本試験の濃度を設定した。即ち、検体の処理濃度 8、40、200、1000 及び 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で検討した結果、S-9 Mix の非存在下では 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で細胞毒性が認められ、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で分裂指数が溶媒対照のそれに比し 68% 低下した。従って、S-9 Mix の非存在下での高濃度を 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、中間及び低濃度をそれぞれ 100 及び 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。また、S-9 Mix の存在下では 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で細胞分裂が完全に抑制され、40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で分裂指数が溶媒対照のそれに比し 63% 低下した。従って、S-9 Mix の非存在下での高濃度を 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とし、中間及び低濃度をそれぞれ 20 及び 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

観察・検討項目: 各培養容器につき 1000 個以上の細胞を観察して分裂中期細胞数を計数し、分裂指数 (= 分裂中期細胞数 \div 観察細胞数 \times 100) を算出した。次いで、各培養容器の分裂中期細胞 100 個を観察し、染色体の異常の有無及び異常の分類 (ギャップ、切断、断片、交換、複合異常) を行った。なお、Fisher の正確確率検定法を用いて各濃度における染色体異常細胞の発生率 (%) を、ギャップを含める場合と含めない場合とに分け、溶媒対照におけるそれぞれと比較して有意な上昇が認められた場合に、その濃度における染色体異常誘発性を陽性と判定した。

結果: 結果を次頁の表に示す。

S-9 Mix 非存在下では、検体の 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でギャップを含む場合にのみ染色体異常細胞の発生率数が統計学的に有意に上昇した。しかしながら、この検体濃度の培養容器 3 個におけるギャップを含む染色体異常細胞数は 9 個、13 個及び 3 個であった。即ち、偶発的に 1 容器における染色体異常細胞数が多かったことにより高値となったもので、検体による染色体異常の誘発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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

S-9 Mix 存在下では、ギャップを含める場合も含めない場合も、検体の 20 及び 40 $\mu\text{g/mL}$ で染色体異常細胞の発生率が用量相関性を伴って増加し、いずれも統計学的に有意であった。従って、検体により染色体異常が誘発されたと考えられた。

また、陽性対照として用いた mitomycin C (S-9 Mix の非存在下) 及び cyclophosphamide (S-9 Mix の存在下) では染色体異常細胞の発生率に顕著な上昇が認められた。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体は代謝活性化系を含む本試験条件下では、代謝活性化系の存在下において染色体異常を誘発すると判断される。

[染色体異常試験]

(検査した分裂中期細胞数: 300 個/濃度)

S-9 Mix	処理物質名	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	分裂指数 (%)	染色体異常細胞数 (%) *		染色体異常に関する判定
				ギャップを含む	ギャップを除外	
無	溶媒対照 (DMSO)	—	7.2	14 (4.7)	3 (1.0)	対照
	無処理	—	6.9	19 (6.3)	1 (0.3)	—
	検体	50	5.3	14 (4.7)	2 (0.7)	—
		100	6.4	17 (5.7)	3 (1.0)	—
		200	3.1	↑25 (8.3)	8 (2.0)	—
	Cyclophosphamide	7.5	2.6	9 (3.0)	1 (0.3)	—
	Mitomycin C	0.05	9.0	▲59 (19.7)	▲35 (11.7)	+
有	溶媒対照 (DMSO)	—	6.9	17 (5.7)	3 (1.0)	対照
	無処理	—	9.1	17 (5.7)	3 (1.0)	—
	検体	10	4.5	16 (5.3)	5 (1.7)	—
		20	3.9	△37 (12.3)	▲18 (6.0)	+
		40	2.3	▲60 (20.0)	▲39 (13.0)	+
	Cyclophosphamide	7.5	2.0	▲270 (90.0)	▲266 (88.7)	+

↑: $p < 0.05$, △: $p < 0.01$, ▲: $p < 0.001$ (Fisher exact probability 検定)

染色体異常に関する判定: +: 染色体異常誘発能あり, -: 染色体異常誘発能なし、

*: 異常の種類別細胞数は次表参照

[申請者註] S-9 Mix 存在あるいは非存在下で、供試細胞を 3 時間培養処理し、細胞を取り出して洗浄し、検体、対照物質及び S-9 Mix を含有しない培養液で更に 21 時間培養して、標本を作製した。

[染色体異常頻度]

(検査した分裂中期細胞数:300個/濃度)

S-9 Mix	処理物質名	濃度 (μg/mL)	染色体異常を有する細胞数							
			染色分体型				染色体型			
			ギャップ	切断	断片	交換	ギャップ	切断	断片	交換
無	溶媒対照 (DMSO)	—	11	1	1	0	0	0	1	0
	無処理	—	15	0	0	0	3	0	1	0
	検体	50	12	0	0	0	0	0	2	0
		100	15	1	1	0	0	0	1	0
		200	19	1	1	1	2	0	3	0
	Cyclophosphamide	7.5	7	1	0	0	1	0	0	0
	Mitomycin C	0.05	26	4	2	6	0	2	19	2
有	溶媒対照 (DMSO)	—	14	0	0	1	0	0	2	0
	無処理	—	14	1	0	1	0	0	1	0
	検体	10	11	0	0	0	0	0	4	1
		20*	21	0	0	12	0	2	7	0
		40	36	7	3	29	0	1	7	0
	Cyclophosphamide*	7.5	50	25	16	248	1	12	28	9

*:更に、S-9 Mix の存在下では、複合異常細胞(9種類以上の異常を有する細胞)が検体の 20μg/mL では1個、シクロホスファミドでは91個認められた。