

(資料 毒-37)

(3) モリネートの雌ラットにおける二世代繁殖試験-2(資料 毒-36)の評価

報告書の評価：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

評価報告書作成年：1993年

実験方法：モリネートの雌ラットにおける二世代繁殖試験-2(資料 毒-36)では、各群25匹の雌ラットにモリネートを0、6、50および450 ppmの濃度で含む飼料を摂食させた。投与60日後に、無処理の雄と同居させ交配させた。得られた児動物から二世代の供試動物として、各群25匹が選抜され、108日齢に達した時点で無処理の雄と交配が行われ、二世代の同腹児が産出された。同腹児の離乳後、両世代の雌成獣は屠殺されて、代表臓器が病理組織学的検査に供された。

試験結果：この試験の結果、最高用量である450 ppm投与群で、母動物および児動物の体重増加量の減少および飼料摂取量の減少がみられた。450 ppmの用量は最大耐量であると考えられた。低用量の50および6 ppm投与群では飼料摂取量あるいは体重増加量に影響はみられなかった。投与群の交配および妊娠に関連する指数は、両世代において対照群と同等であったが、例外として、二世代の450 ppm投与群および両世代の450 ppm投与群で、同腹児数が対照群と比較してやや少なかった。母動物あるいは児動物のいずれにおいても異常な病理組織学的所見はみられなかったが、例外として、両世代の450 ppm投与群(全匹)および一世代の50 ppm投与群(2/25匹)および二世代の同群(4/25匹)に卵胞膜細胞肥大<sup>a)</sup>の発生がみられた。これらの所見は、試験実施施設(Enviromental Health Center)により繁殖毒性の証拠であると考えられた。

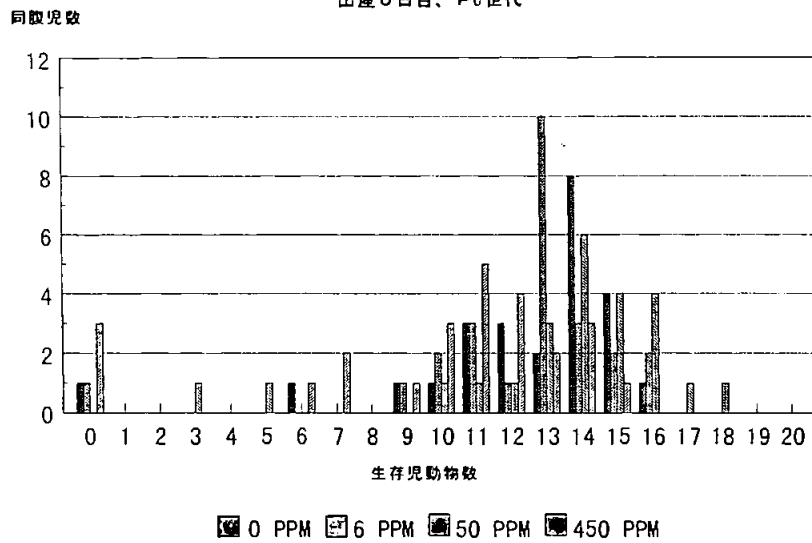
a：(申請者註：ラットにおける二世代繁殖試験-2(資料 毒-36)で「卵胞膜/間質細胞の肥大/空胞化」と記述されている所見に対するより正確な表現として「卵胞膜細胞肥大」を用いた。)

関連データの評価：ZENECA(ICI)は以下の評価結果から、繁殖毒性に関する無毒性量は当該報告書の記載にある6 ppmではなく、50 ppmがより妥当であると考えられる。

同腹児数の分布：一世代の同腹児数の分布を図1に示した。

図 1

生存児動物数の分布  
出産0日目、P<sub>0</sub>世代

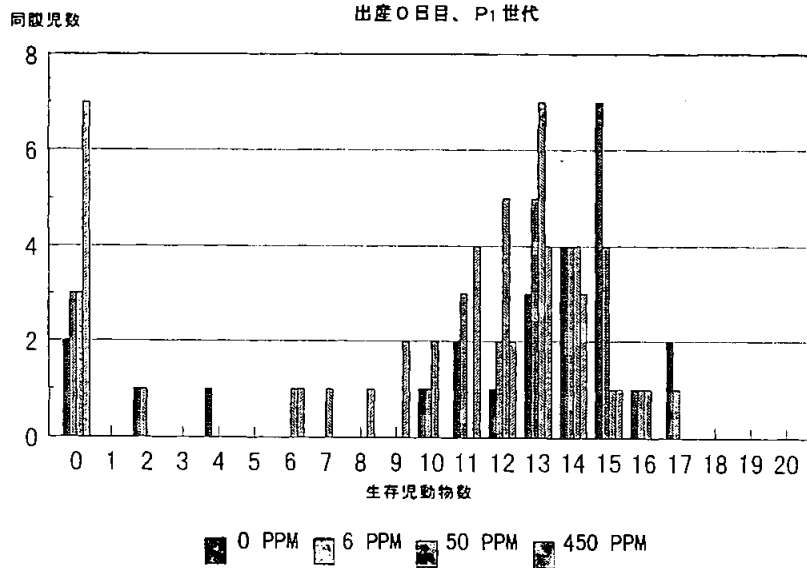


同腹児の児動物数の分布は、用量とは無関係に全群にわたりほぼ同一のパターンを示していた。最大同腹児数は50および450 ppm投与群でみられた。

第二世代の同腹児数を図2に示した。

図 2

生存児動物数の分布  
出産0日目、P<sub>1</sub>世代



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

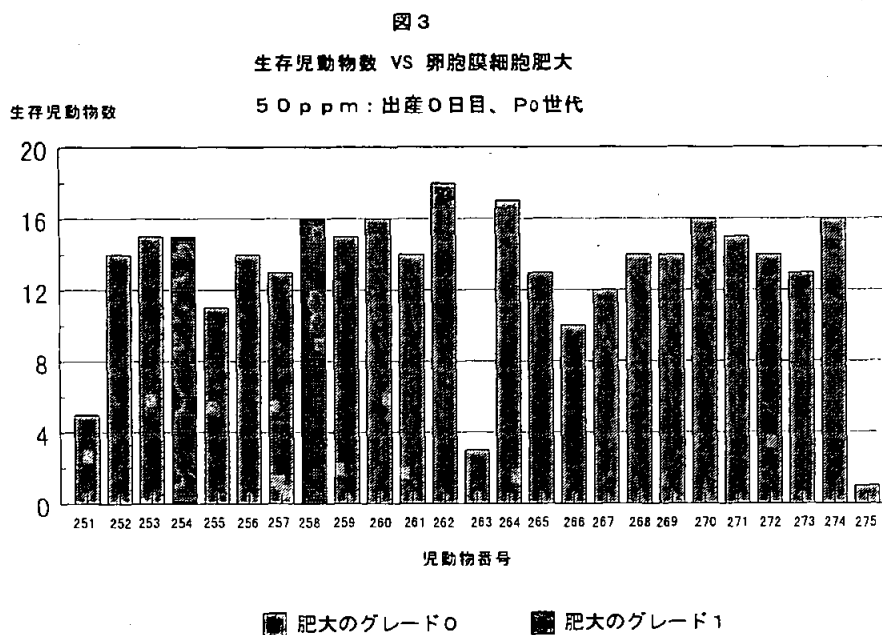
同腹児の児動物数の分布は、第一世代と類似したパターンを示しているが、例外として450 ppm投与群の雌7匹は同腹児を産出しなかった。

6および50 ppm投与群で同腹児を産出しなかった雌の数(各投与群3匹)は、対照群(2匹)と同程度であった。

卵巢の卵胞膜肥大；この病理組織学的所見は、450 ppm投与群(全匹)および50 ppm投与群の第一世代(2/25匹)および第二世代(4/25匹)でみられた。

この病変を重篤度によって+1(最小)~+4(最大)にランク付けしたところ、50 ppm投与群では、病変のグレードは+1(最小)以上にはならなかった。

50 ppm投与群における卵胞膜細胞肥大；第一世代雌の同腹児数を図3に示した。

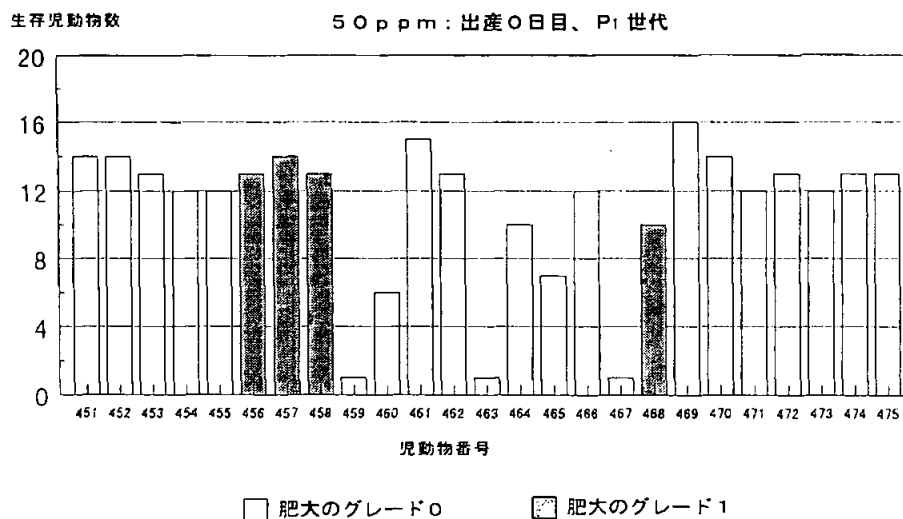


グレード1で卵巢病変を持つ雌2匹が同群で最大の同腹児(児動物数はそれぞれ15および16匹)を産出した。

第二世代雌の同腹児数を図4に示した。

図 4

生存児動物数 VS 卵胞膜細胞肥大



この病変を持つ4匹の雌が同群で最大の同腹児(児動物数は10~14匹)を産出した。平均同腹児数には対照群との差はみられなかった。したがって、卵巣病変と正常範囲数の同腹児を産出する能力には関連がみられない。また、P<sub>0</sub>世代の児動物を産出できなかった雌3匹のうち、グレード3の病変がみられた雌は2匹であり、P<sub>0</sub>世代は7匹中4匹であった。

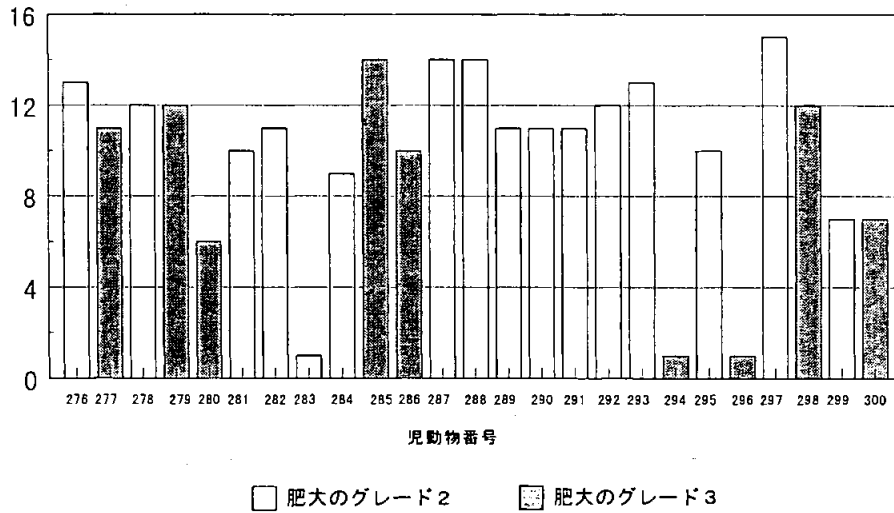
したがって、卵胞膜細胞肥大の重篤度と生存胎児を産出し得なかったことは関連がないと言える。さらに、第二世代でグレード3の病変がみられた雌の数(7)は第一世代で同病変がみられた雌の数(9)よりも少なかったことから、第二世代においてこの卵巣病変の悪化はなかったと云える。

450 ppm投与群における卵胞膜細胞肥大；第一世代雌の同腹児数を図5に示した。

図5

生存児動物数 VS 卵胞膜細胞肥大

450ppm : 出産0日目、P0世代



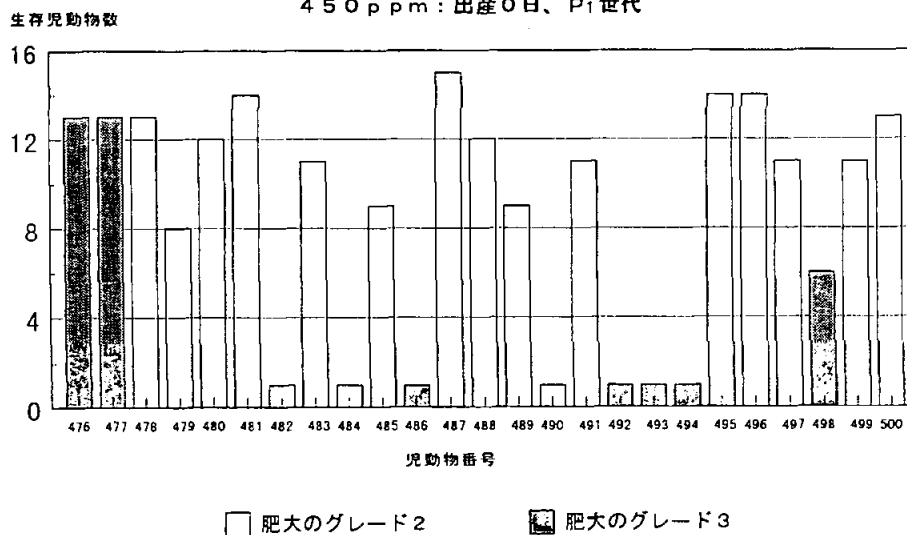
+3の変化がみられた雌の同腹児数をより低い重篤度の病変がみられた雌の同腹児数と比較すると、+3の卵巣病変がみられた雌(児動物数6~14匹)は、より低い重篤度の病変がみられた雌(児動物数7~15匹)と比較すると大差がなかった。

第二世代雌の同腹児数を図6に示した。

図6

生存児動物数 VS 卵胞膜細胞肥大

450ppm : 出産0日目、P1世代



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

+3の卵巢病変がみられた雌(児動物数6~13匹)は、より低い重篤度の病変がみられた雌(児動物数8~15匹)と比較すると大差がなかった。

P<sub>1</sub>世代の450 ppm投与群における非妊娠雌；第二世代の450 ppm投与群で同腹児を産出し得なかった雌の卵巢病変の重篤度を表1に示した。

表1：450 ppm投与群の卵巢病変の重篤度

| P <sub>1</sub> 世代妊娠雌 |              |
|----------------------|--------------|
| 雌動物番号                | 卵胞細胞膜肥大のグレード |
| 482                  | +2           |
| 484                  | +2           |
| 486                  | +3           |
| 490                  | +2           |
| 492                  | +3           |
| 493                  | +3           |
| 494                  | +3           |

表1の結果から、同腹児が産出されなかったことと卵巢病変の重篤度には関連性はみられなかった。

結論：モリネートの雌ラットにおける二世世代繁殖試験-2 (資料 毒-36)の結果を再評価した場合に、卵胞膜細胞肥大と繁殖能の欠如には関連性がないと考えられる。統計学的に有意な変化は50 ppm以下の用量ではみられず、繁殖能の機能的な毒性に関する無毒性量は50 ppmであると推定される。

(資料 毒-38)

(4) モリネートの雌ラットにおける二世代繁殖試験-2 (資料 毒-36) の補遺

卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大の病理組織学的再評価

試験機関 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1993年

実験計画 : モリネートの雌ラットにおける二世代繁殖試験-2(資料 毒-36)では、1群25匹の雌ラットの群に検体を0、6、50および450 ppmの濃度で含有する飼料が連続した2つの世代( $P_0$ および $P_1$ )に与えられた。投与60日後に雌を生殖能力が確認されている未処理の雄と交配がみられるまで最高21日間同居(雄1匹:雌1匹)させた。出産4日後に産出された同腹児を雄4匹および雌4匹の計8匹の同腹児になるように選択した。児動物は、21日齢で離乳させ、さらに必要な場合の代替動物として1群当たり追加の3匹と共に1群25匹を可能な限り多くの同腹児から選択して $P_1$ 世代とした。選抜後63日目に $P_1$ 世代の雌を生殖能力が確認されている未処理の雄と1:1で交配させ、 $F_2$ 同腹児を産出させた。選抜されなかった $F_1$ 離乳児および同腹児を産出させられなかった雄を剖検した。 $P_0$ 世代の雌を $F_1$ 同腹児の離乳後3~4週以内に剖検し、 $P_1$ 雌は $F_2$ 同腹児の離乳後に剖検した。試験群の構成を下記に示した。

| 群  | 用量 (ppm) | 世代       | 動物番号    |
|----|----------|----------|---------|
| 5  | 0        | $P_0$ 世代 | 201~225 |
| 6  | 6        |          | 226~250 |
| 7  | 50       |          | 251~275 |
| 8  | 450      |          | 276~300 |
| 13 | 0        | $P_1$ 世代 | 401~425 |
| 14 | 6        |          | 426~450 |
| 15 | 50       |          | 451~475 |
| 16 | 450      |          | 475~500 |

試験方法 : 卵胞膜細胞肥大(TCH)の発生頻度および重篤度を確認するために、卵巢切片(GilleおよびRitcher, 1989の方法で作製した)の再評価を行った。前回の試験では、TCH<sup>a</sup>は次頁に示すように発生した所見と記録された。

a : (申請者註 ; GillusおよびRichardsの報告(1989年)では、V/Hという略号が用いられている。卵巢の髓質域に凝集する拡散した、時に癒着した細管状のパターンをみせて発生していた。個々の細管は、大型で多面体に発達した細胞で構成されており、細胞の核は小型で高色素性の中心に位置しており、多量で透明の細胞質で囲まれている。また、TCHのグレードは以下のように分類された。)

軽微(グレード1) : (特に卵巣門における)細胞の約25%が影響を受けていることを特徴としている。

軽度(グレード2) : 約50%の細胞が影響を受けていることを特徴としている。

中等度(グレード3) : 約75%の細胞が影響を受けていることを特徴としている。

最初にCD系ラットにおけるTCHの自然発生頻度および重篤度を確認するために対照群の全ての卵巣標本を再検査した。次いで前回の検査で用いたTCHの1~3のグレードの基準を確認するために、450 ppm投与群の全動物の卵巣標本を再検査した。前回の検査におけるランク付け基準の適用の一貫性の有無を調べるため、前回の評価でグレード1あるいは2にランクされた全卵巣標本、グレード3にランクされた10匹の卵巣標本および異常がみられなかった卵巣標本(5匹)を前回のグレードを知った上で再評価した。次に、グレードを伏して(盲検法で)これらの標本を再度観察し、その結果を比較した。次いで、これらの卵巣標本を前回のグレードを知らせない盲検法で再評価し、その結果を比較した。次いで、同じ卵巣を前回の検査で付されたグレードを知らせずに盲検法で再評価し、その結果を比較した。この段階に入る前に(前回)のグレードを伏した条件と明らかにした条件における50 ppm投与群のTCHの発生頻度/グレードの確認を行うために、前回のランク付けの基準を用いた。この評価を行うことによって、これらの基準は前回適切に適用されたことが示された。この段階で、モリネートのラットにおける2年間慢性毒性/発がん性併合試験-3の評価(資料 毒-32)に用いた改訂規準を用いることが一般的により適切であると考えられた。これらの2組のランク付けの規準の違いは、二世世代繁殖試験ではより若齢の動物が検査されたという事実由来していた。閉鎖卵胞は、2年間の試験の老齢動物で特徴的にみられたのに対し、繁殖試験の若齢動物では影響がみられた卵胞膜細胞は細管状に配列しており、卵巣門の周囲に凝集される傾向がみられた。しかしながら、基本的なTCHの病変はいずれの試験においても同様であった。今回の試験に適用された2年間の試験の規準は以下のようなものであった。

グレード1(些少) : かるうじて認められる僅かな変化。いくつかの閉鎖卵胞中に卵胞膜細胞の空胞化/肥大がみられる。影響された細胞には微細な細胞質の空胞化および境界の明瞭な多角形の輪郭がみられる。これに関連した間質細胞の限局性空胞化/肥大がみられ、これらの細胞の多くは薄く染まり、微細な空胞化がみられる細胞質が認められる。

グレード2(軽度) : 認められるが顕著ではない変化。広範囲の卵胞膜細胞の空胞化/肥大ならびに間質細胞のある程度の空胞化/肥大を伴う閉鎖卵胞が顕著(特に卵胞下部で明瞭)。



グレード3(中等度)：顕著であるが、重要ではない変化。閉鎖卵胞中の卵胞膜細胞および間質細胞の両方の広範囲の空胞化/肥大。

卵巢標本のスライドをコンピューター打ち出した乱数表でコード化した後に盲検法で卵胞膜細胞肥大に関して検査した。

結果：再評価によるTCHの発生頻度および重篤度の結果を表1および表2に示した。

いずれの世代においても対照群および6 ppm投与群にTCHの発生はみられなかった。TCHの重篤度のグレードの上昇は、特に卵巢門域に存在する卵胞膜細胞へのより広範囲な影響としてあらわれていた。卵巢標本はいずれもグレード2にランク付けされたが、その根拠はみられた変化がTCHグレード3でみられた変化よりも広範囲に分布しておらず、細胞の空胞化/肥大の程度が軽度であったことおよび/または多数の黄体細胞がみられた結果、髄質/卵巢門組織がより著名でなくなったためであった。

TCHのグレード/発生頻度に関しては、前回のランク付けと非常によい相関がみられた。再評価において前回と異なる診断が下されたのは以下に示す3例のみであった。P<sub>0</sub>世代の50 ppm投与群の1匹にTCHグレード1が追加されたことおよびP<sub>0</sub>世代の450 ppm投与群の2匹のグレード3の評価グレード2に変更されたことであった。したがって、結果を統計学的に再評価することは不必要であると考えられた。

表1：P<sub>0</sub>世代

| 用量 (ppm)        | 0          | 6          | 50         | 450        |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| 供試動物数           | 25         | 25         | 25         | 25         |
| 検査動物数           | 25         | 25         | 25         | 25         |
| 異常なし            | 25<br>(25) | 25<br>(25) | 22<br>(23) |            |
| 卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大 |            |            |            |            |
| 軽微(グレード1)       |            |            | 3<br>(2)   |            |
| 軽度(グレード2)       |            |            |            | 18<br>(16) |
| 中等度(グレード3)      |            |            |            | 7<br>(9)   |

カッコ内の数字は卵胞膜細胞肥大に関する前回(資料 毒-36)の評価。

表2：P<sub>1</sub>世代

|                 |            |            |            |            |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| 用 量 (ppm)       | 0          | 6          | 50         | 450        |
| 供試動物数           | 25         | 25         | 25         | 25         |
| 検査動物数           | 25         | 25         | 25         | 25         |
| 異常なし            | 25<br>(25) | 25<br>(25) | 21<br>(21) |            |
| 卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大 |            |            |            |            |
| 軽微(グレード1)       |            |            | 3<br>(2)   |            |
| 軽度(グレード2)       |            |            |            | 18<br>(16) |
| 中等度(グレード3)      |            |            |            | 7<br>(9)   |

カッコ内の数字は卵胞膜細胞肥大に関する前回(資料 毒-36)の評価。

結 論：モリネートの雌ラットにおける二世世代繁殖試験-2(資料 毒-36)でみられた卵胞膜細胞肥大の変化を再評価した結果、本試験におけるこの変化に対する無毒性量は6 ppmであることが確認された。

(資料 毒-39)

(5) モリネート原体のラットにおける 2 世代繁殖試験-3

試験機関 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

検 体 : 原体 (純度 %)

供試動物 : Sprague Dawley CrI:CD(SD)系ラット 1 群雌雄各 40 匹 (雄は雌と係累なし)

開始時 : 22~25 日齢

開始時体重 ; 雄 ; 189.4~196.4 g

雌 ; 144.6~147.4 g

投与方法 : 雄動物には検体を 5、10 および 15 ppm となるように混合した基礎飼料を、雌動物には 20、50 および 300 ppm となるように混合した基礎飼料を、自由に摂取させた。検体添加試料は 2 週間毎に調製した。

尚、交配期間中は、各つがいに与えた検体濃度は、雄への混餌投与濃度であった。

投与用量 : 検体は雌ラットよりも低い飼料添加レベルで雄ラットの繁殖能に影響を及ぼす先行試験の結果に基づき、本繁殖試験では、雌雄に異なる用量を選択した。雌雄の最高用量は、以下の基準で選定した。

- a) 検体の繁殖能への影響により、十分数の同腹児群の産出が阻害されないこと。
- b) 次世代の産出に必要な十分数の同腹児群が生存すること。
- c) 処理群の各同腹児を構成する児の数と同腹児群の数が対照群の数値の約 80% であること。

以上の条件により、雄には 5、10 および 15 ppm を、雌には 20、50 および 300 ppm を設定した。

交配・調整・選抜および観察・検査項目 : 概要を表 1 に示した。

表 1 : 試験の概要

| 世代 | 期間(週間)  | 交配・調整・選抜   | 観察・検査項目   |
|----|---------|--|---|
| F0 | 生育(10週) |  | 一般状態：毎日観察<br>体重および飼料摂取量測定：週1回測定<br>交配前生育期間の最終の3週間に膣垢を毎日採取し、発情周期の徴候について検査  |
|    | 交配(14日) | 雌雄1対で交配。膣垢中の精子で交配成立を確認(妊娠1日)<br>雌と雄の交配方式は以下の様とした<br>0 ppm 群雄 × 0 ppm 群雌<br>5 ppm 群雄 × 20 ppm 群雌<br>10 ppm 群雄 × 50 ppm 群雌<br>15 ppm 群雄 × 300 ppm 群雌 | 一般状態：毎日観察<br>体重および飼料摂取量測定：週1回測定<br>交配終了後、雄の組織学的検査、精子検査、臓器重量測定   |
|    | 妊娠(22日) |  | 一般状態：毎日観察<br>体重測定：妊娠1、8、15および22日<br>飼料摂取量測定：妊娠7、14および21日目   |
|    | 出産      |  | 出産の状況の観察<br>(生産児数、死産児数)   |
| F1 | 哺育      | 出産後 F1A 同腹児のうちから、雌雄各 40 匹を無作為に選抜し、次世代(F1世代)親動物とした。選抜された雄児動物は、離乳まではその母動物の飼料添加濃度に曝露されたが、離乳後は雄用添加濃度に曝露した  | 母動物(F0)：<br>分娩および哺育状態；毎日観察<br>体重測定：分娩後1、5、8、11、15、22および29日目<br>飼料摂取量測定：分娩後7、14、21および29日目<br>出生児(F1)：<br>一般状態；毎日観察<br>体重測定：生後1、5、8、11、16、22および29日目 |
|    | 離乳      | F1A 同腹児を生後29日目に母動物から引き離した  | 母動物(F0)：<br>離乳時の臓器重量測定、組織学的検査<br>出生児(F1)：<br>剖検用動物の組織学的検査   |
|    | 育成(10週) | (F0世代に準ずる)   | (F0世代に準ずる)  |
|    | 交配(14日) |  |   |
|    | 妊娠(22日) |  |   |
| 出産 |         |  |   |
| F2 | 哺育(29日) | (F0世代に準ずる)   | (F0世代に準ずる)  |
|    | 離乳      | (F1世代に準ずる)   | (F1世代に準ずる)  |
|    | 生育(10週) | (F1世代に準ずる)   | 母動物(F1)、出生児(F2)：全例解剖  |

申請者注：第一世代の親動物を「F0」、その出世児を「F1」、「F1」の出生児を「F2」と表記し、一回目の出産児を「A」、二回目の出産児を「B」の記号をつけて表記する。

親動物検査：

一般状態観察：試験期間を通じて全動物の一般状態および生死を毎日観察し、体重を生育期間中では投与開始日とその後は週に1回、妊娠期間中は妊娠1、8、15および22日に、また哺育期間中は分娩後1、5、8、11、15、22および29日に測定した。

飼料摂取量：交配前生育期間中、ケージあたりの飼料摂取量を毎週1回測定しケージあたりの飼料摂取効率を消費飼料100gあたりの当該ケージの動物体重増加量として算定した。

妊娠および哺育期間中にも毎週1回測定した。

検体摂取量：(検体の設定試料添加濃度に基づき)投与量を1日当たり体重1kg当たりの検体量(mg)として(飼料摂取量より)算出した。

交配：交配に先立ち雌動物は交配前3週間に、膣垢を毎日採集し、発情周期の徴候について検査した。

交配は14週齢から行い、雄1匹と雌1匹を最長14日間にわたって、兄弟姉妹間の交配を避けて夜間同居させ、翌朝膣垢中に精子の確認された動物を交尾成立と判定し、その日を妊娠1日とした。この期間には毎晩「雄用飼料」を与え、毎翌朝、雌雄を別居させ、本来の飼料を与えた。雌は雄と以下の方式で交配させた。

0 ppm 群雄 × 0 ppm 群雌  
5 ppm 群雄 × 20 ppm 群雌  
10 ppm 群雄 × 50 ppm 群雌  
15 ppm 群雄 × 300 ppm 群雌

繁殖成績：各雄および雌の繁殖能その他は、生存可能同腹児、すなわち生後1日に1児動物以上の生存を認めた同腹児を産出した場合を交配が成功したとする判定基準により判定した。

また、交尾前日数(同居の日から陽性膣垢を認めた日まで)および妊娠期間の長さ(陽性膣垢を認めた日から誕生の日まで、但し、生存可能同腹児を産出した雌のみ)を調べた。

同腹児検査：

一般状態および生存率：同腹児を少なくとも1日1回、死亡または瀕死の児動物の有無を検査し、生存および死亡児動物を含め全児動物数を分娩24時間以内(生後1日)とその後は生後5、8、11、15、22および29日に計測し、生存児動物について体重を測定した。

生産児比率および生後22日まで生存した児動物比率を下記の式により算出した。

$$\text{生産児比率(\%)} = (\text{生産児数} / (\text{生産児数} + \text{死産児数})) \times 100$$

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(申請者註； 翻訳文では(生産児数－死産児数)となっているが、(生産児数＋産児数)の誤訳)

$$\text{生後 22 日まで生存した児動物数 (\%)} = \frac{\text{生後 22 日生存児動物数}}{\text{生後 1 日生存児動物数}} \times 100$$

#### F1 世代親動物：

選 抜； F1A 同腹児のうちから雌雄 40 匹を無作為に選抜し、次世代 (F1 世代) 親動物とすべく生後 29 日に親動物から離乳させ、第 1 週の体重を記録しその後は交配前期間中、毎週 1 回測定した。

選抜された雄児動物は、離乳まではその母動物の飼料添加濃度に曝露されたが、離乳後は雄用添加濃度に曝露した。

選抜から外れた動物は予定屠殺日に全例解剖した。

発育所見； 交配前期間には動物を膣開口/包皮離裂の日を定めるために毎日観察し、F2A 児動物生存個体の肛門生殖突起間距離を生後 1 日に測定した。

#### 剖検一親動物：

肉眼検査； 全動物を外表観察および頭蓋、腹腔、腹腔内の全ての臓器および骨格検査を実施し、各雌の子宮を検査して着床痕跡の有無を記録した。

臓器重量； 交配終了後の雄動物および離乳時の母動物について解剖し、副腎<sup>a</sup> (左右)、脳、腎 (左右)、肝、脾、胸腺、子宮 (頸部、輸卵管とも) 卵巣 (左右)、前立腺、輸精管 (凝固腺とも)、精巣上体 (左右別に)、右精巣上体尾部および精巣 (左右) を摘出しその重量を測定した。

a； 翻訳文では、「甲状腺」となっているが「副腎」の誤り(申請者註)。

組織学的検査； 対照群、15 ppm および 300 ppm 投与群の動物の剖検に供した全ての組織 (左卵巣を除く) を光学顕微鏡で調べ、5、10、20 および 50 ppm 投与群の全ての動物から摘出した生殖器 (子宮頸部、精巣上体、右卵巣、前立腺、精囊、子宮および膣) も検査した。尚、300 ppm 投与群の雌の副腎および脾に組織学的変化が認められたので、これらの組織について 20 および 50 ppm 投与群の全ての雌についても調べた。

対照群および 300 ppm 投与群の雌から摘出した左卵巣から 5 μm 厚みの連続切片を切り出し、10 番目毎の切片をスライドガラスに載せ、ヘマトキシリンエオジン染色した。当該切片のうちから無作為に 10 枚を選抜し、光学顕微鏡にて観察し、各切片中の核を認めるすべての卵母細胞数を計測し、それらを小型、生育中および大型に分類し定量化した。

精子分析； 精子を各雄の右遠位精巣尾部から採取し、自動装置 (HTM-IVOS、Hamilton Thorne Research、USA) を用いて運動特性を調べ、さらに、蛍光染色した後、

20 視野中の精子数を計測した。

精子をスライドグラスに擦り付け、トリパン青・ナフトールイエロー・エオシン Y にて染色した後、光学顕微鏡を用いて倍率 400 でスキャンし、200 個以上の精子を正常ないし頭部異常（無頭、複頭、形態異常、サイズ異常、先体異常）、尾部異常（複尾、重度の旋廻・湾曲ないしサイズ異常）および複合異常（頭部と尾部の）に分類した。

#### 剖検一同腹児：

肉眼検査：18 日齢以上 29 日齢以下の全ての児動物を外表観察および頭蓋、腹腔、腹腔内の全ての臓器および骨格検査を実施した。

臓器重量：可能な場合、剖検用に選抜した雌雄児動物の各 1 匹から、副腎<sup>a</sup>（左右）、脳、腎（左右）、肝、脾、胸腺、卵巣（輸卵管とも）および精巣（左右）を摘出しその重量を測定した。

a：翻訳文では、「甲状腺」となっているが「副腎」の誤り（申請者註）。

#### 結 果：

親動物への影響：概要を表 2 に示した。

一般状態観察所見：F0 世代の雄の途中死亡発生数は、対照群、10 および 15 ppm 投与群に各 1 匹が、雌では対照群および 50 ppm 投与群に各 1 匹が発生した。F1 世代の雄では、5 および 15 ppm 投与群で各 2 匹、10 ppm 投与群で 1 匹が、雌では対照群で 3 匹、20 ppm 投与群で 2 匹、50 および 300 ppm 投与群で各 1 匹が発生したが、これらは難産の徴候、一般状態の不良により屠殺したあるいは体重減少が認められないのに自然死亡が発生したものであり、これらの途中死亡はいずれも検体投与によるものとは考えられなかった。F0 ないし F1 世代に、試験期間中検体投与に起因する顕著な一般状態の変化は認められなかった。

交配前生育期間の体重：F0 世代雌の 300 ppm 投与群において、交配前生育期間における（初期体重で補正した）体重の統計的に有意な減少が認められたが、その他の投与群では認められなかった。F1 世代雌で、第 1 週（選抜時）の体重の統計的に有意な差が認められたが、離乳時の 300 ppm の検体混合餌によるものと考えられた。F1 世代雄で、離乳後に 10 および 15 ppm の検体混合餌投与では体重は減少したが、第 3 週までに対照群と同等となった。F1 世代雌では、離乳後も 300 ppm の検体混合餌であり、有意な体重減少が認められた。

妊娠および保育期間の体重：50 ppm 投与群の F0 世代雌の妊娠 1 日の体重は有意に少なかったが、交配前生育期間の終了時ないし妊娠期間中には（初期体重で補正した）有意差を認めず、また F1 世代雌（B 同腹児）の妊娠 15 および 22 日の体重（初期体重で補正した）は有意に少なかったが、妊娠期間の体重に一貫性のある変化が認められなかったことにより、これらはいずれも検体投与に起因する変化と判断しなかった。300 ppm 投与群の F0 および F1 世代の雌の保育期間中の体重

は有意に少なかった。また、20 および 50 ppm 投与群の F0 および F1 世代雌(A および B 同腹児保育)に有意な減少が認められたが、これには一貫した用量依存性がなく、検体投与に起因するとは判断しなかった。

交配前生育期間の飼料摂取量；F0 および F1 世代雌の 300 ppm 投与群において、交配前生育期間中に飼料摂取量の有意な減少が認められ、F1 世代雌の 50 ppm 投与群では第 1 週のみ飼料摂取量の有意な減少が認められた。F1 世代雄では第 1 週の飼料摂取量の有意な減少が認められたが、その後の交配前生育期間終了まで飼料摂取量の減少は認められず、選抜時の検体混合餌濃度の変化が原因であると考えた。

妊娠および哺育期間の飼料摂取量；妊娠期間の F0 および F1 世代雌の 300 ppm 投与群に、さらに、F1 世代雌の 50 ppm 投与群の第 1 週(A および B 同腹児とも)および第 2 週(B 同腹児)に飼料摂取量の有意な減少が認められた。哺育期間の F0 および F1 世代雌の 300 ppm 投与群に飼料摂取量の有意な減少が認められた。F1 世代雌の 50 ないし 20 ppm 投与群に見られた有意な減少は、用量との関連が認められず、検体投与に起因するものではないと判断した。したがって、検体の 50 ppm 以下の投与は、哺育期間の飼料摂取量には影響を及ぼさないと判断した。

繁殖成績；交尾前日数および妊娠期間日数について、統計学的に有意な変化が孤立的に見られたが、F0/F1 世代ないし A/B 同腹児に一貫して見られず、検体投与に起因するとは判断しなかった。

交配成功率（生存児動物を 1 匹以上出産した雌の数から算出）；300 ppm 投与群雌と 15 ppm 投与群雄との全ての交配で、対照群のそれより常に低かった。

同腹児への影響；概要を表 3 に示した。

全同腹児消失；全同腹児消失の発生頻度には、検体投与の影響は認められなかった。

同腹児数；生後 1 日から 29 日の同腹児数は、300 ppm 投与群の F1A、F2A および F2B 同腹児とも有意に少なかった。生後 1 日の 50 ないし 20 ppm 投与群の F2A 同腹児数および 50 ppm 投与群の F2B 同腹児数が有意に少なかったが、それ以降は有意差が認められず、この減少は対照群の高値によると判断した。したがって、50 ppm 以下の検体投与は、同腹児数に影響を及ぼさなかったと判断した。300 ppm 投与群の F2B 同腹児のみに、生後 22 日までの児動物生存率に検体投与の影響が認められた。

一般状態観察所見；F1A、F2A ないし F2B 同腹児の児動物に見られた一般状態の変化のうち検体投与に起因すると考えられるものは認められなかった。

体重；300 ppm 投与群(F1A、F2A および F2B 同腹児)の生後 29 日の雌雄児動物の体重は



統計学的に有意な減少が認められたが、50 ないし 20 ppm 投与群の児動物の体重変化に統計学的有意な差は認められなかった。

発育所見：F1 世代雄の包皮離裂日に対する検体投与による影響は認められなかったが、F1 世代雌の膣開口日では、僅かながら有意な遅延が認められた。

肛門生殖突起間距離：F2A 児動物の生後 1 日の肛門生殖突起間距離に検体投与の影響は認められなかった。

剖検所見—親動物；概要を表 4 に示した。

臓器重量：脳重量では F0 世代雄の 15 ppm 投与群、F1 世代雄の 5、10 および 15 ppm 投与群および F0 および F1 世代雌の 20、50 および 300 ppm 投与群に有意な減少が認められた。体重比脳重量は、300 ppm 投与群の雌のみで有意に増加（申請者注：原文では減少とあるが誤りと思われる）したが、この増加は同群の有意に少ない体重が原因であった。脾重量では F0 世代雌の 50 および 300 ppm 投与群、F1 世代雄の 15 ppm 投与群および F1 世代雌の 20、50 および 300 ppm 投与群に有意な減少が認められたが、体重比脾重量には用量に相関した有意性は認められなかった。副腎、腎、肝、卵巣、前立腺、精嚢、精巣、胸腺および子宮の重量には検体投与の影響は認められなかった。

精子のデータ：F0 世代雄の精子速度（直線運動、曲線運動ないし平均通過速度）には検体投与の影響は見られなかったが、運動精子の比率は、15 ppm 投与群で有意に低かった。F1 世代雄において、突発的な異常値を有した雄のデータ（4 匹相当）を除外して分析すると、F0 世代雄と一致する結果となり、15 ppm の検体投与が精子運動能に影響を及ぼすことが示唆され、この影響は 15 ppm 投与群にのみにみられ、より低用量群では認められなかった。右精巣上体尾部中の総精子数は、F0 および F1 世代の 15 ppm 投与群で少なかったが、右精巣上体尾部 1 g 中の精子数には影響は認められなかった。精子の形態では、F0 および F1 世代の異常頭部（10 および 15 ppm 投与群の無頭および 15 ppm 投与群の頭部異常形態や異常先体）を持つ異常精子数の有意な増加が認められた。尚、F0 世代の対照群の 1 匹に非常に多数の無頭精子が認められたが、この異常な事例の原因は不明であり、このデータは分析から除外した。

卵母細胞の定量化：F0 および F1 世代雌の左卵巣中の卵母細胞を小型、生育中および大型に分類して計測したが、各タイプの数には検体投与の影響は認められなかった。

肉眼検査所見：F0 世代雄の 15 ppm 投与群の 1 匹に精巣上体および精巣の縮小並びに精巣弛緩が認められたが、同腹児を誕生させた。一腹も誕生させなかった F0 世代雄の発生例数は、対照群、5、10 および 15 ppm 投与群でそれぞれ 1、2、5 および 6 例であったが、見かけ上繁殖不能の原因と考えられる肉眼所見はなか

った。同腹児を誕生させなかったF1世代雄は3例のみであったが、それらの繁殖不能を説明する肉眼所見はなかった。多数の他の肉眼所見がF0およびF1世代雄に認められたが、いずれのすべて低発生で、そのいずれも検体投与に帰せられなかった。

顕微鏡検査所見；F0世代雄に関して、検体投与に帰せられるかまたは一腹も誕生させなかった雄の繁殖不能を説明できる顕微鏡検査所見はなかった。

F0世代雌に関して、300 ppm 投与群雌(37/38)および50 ppm 投与群雌(14/40)並びに20 ppm 投与群雌(5/40)の副腎に束状帯のびまん性微細脂肪変性が認められた。軽度から著明な卵巣間質細胞空胞化・肥大が、300 ppm 投与群では1匹を除き、雌の全数に、軽微ないし軽度の変化が、50 ppm 投与群で19/40例に認められた。20 ppm 投与群および対照群には認められなかった。また、卵巣間質組織の増加および嚢胞様卵胞細胞の発生率の僅かな増加が300 ppm 投与群雌に認められた。

脾のヘモジデリン沈着の僅かな増加が300 ppm 投与群雌に認められた。

同腹児を産出しなかった雌の見かけ上の繁殖不能の原因と考えられる一貫性のある顕微鏡検査所見はなかった。

認められた他の重要でない変化は検体投与に無関係であると判断した。

F1世代雄に関して、10および15 ppm 投与群雄の左右精細管の局局性変性の発生率の僅かな増加が認められ、15 ppm 投与群雄の精巣上体に対照群を上回る精子前駆細胞の発生が認められた。

F1世代雌に関して、300 ppm 投与群雌(37/38)および50 ppm 投与群雌(11/40)の副腎に束状帯のびまん性微細脂肪変性が認められたが、この変化は20 ppm 投与群雌では認められなかった。

軽度から著明な卵巣間質細胞空胞化・肥大が、300 ppm 投与群雌の全数に、軽微ないし軽度の変化が、50 ppm 投与群で11/37例に認められた。20 ppm 投与群および対照群には認められなかった。また、卵巣嚢胞の発生率の増加が300 ppm 投与群雌に認められた。(申請者注：親動物雌に観察された副腎束状帯のびまん性微細脂肪変性及び卵巣間質細胞空胞化・肥大について程度別に解析した結果、中・高用量群(50及び300 ppm)では、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代ともに副腎束状帯の脂肪変性(50 ppm 群では軽微、300 ppm 群では軽度)と卵巣間質細胞空胞化・肥大(50 ppm 群では軽度、300 ppm 群では中等度～高度)の発生頻度が有意に増加した。なお、低用量群(20 ppm)においても同様にF<sub>0</sub>世代に副腎束状帯の脂肪変性が認められたが、程度は極めて軽微であり、発生頻度も5/40と低く、程度別統計解析(Dunnett型の多重比較検定)では有意差がみられなかった。また、同群(20 ppm)では、F<sub>1</sub>世代の副腎には異常はみられず、加えて、卵巣にはF<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代ともに病理組織学的異常が観察されなかった。従って、20 ppm 群のF<sub>0</sub>世代にみられた副腎の軽微な脂肪変性については毒性学的に無視しうる変化と解釈された。)

脾のヘモジデリン沈着の僅かな増加が300 ppm 投与群雌に認められた。

剖検所見—同腹児；概要を表5に示した。

臓器重量；脳重量ではF1A 児動物(雌雄)の300 ppm 投与群およびF1A 児動物(雄)の50 ppm 投与群に有意な減少が認められ、同様の変化はF2A およびF2B 児動物の300 ppm 投与群(雌雄)および50 ppm 投与群(F2B 雌)に認められた。臓器(腎、肝、卵巣、脾、精巣および胸腺)重量に見られた統計学的に有意な差の多くは、300 ppm 投与群の児動物(特に雄児動物)の体重減少が原因であった。これより低用量群ないし前記以外の臓器の重量に見られた統計学的に有意な差はすべての同腹児群に共通に見られることはなく、検体投与の影響を決定的に示す点とも考えられなかった。

肉眼的検査所見—18 日齢まで(含む)の途中死亡数(表3)；  
検体投与に帰せられる肉眼的検査所見はなかった。

肉眼的検査所見—18 日齢以上の児動物；  
検体投与に帰せられる肉眼的検査所見はなかった。

顕微鏡的検査所見—18 日齢以上の児動物；  
検体投与に帰せられる顕微鏡的検査所見はなかった。  
(申請者注；翻訳文では(肉眼的検査所見)となっているが、(顕微鏡的検査所見)の誤訳)

考 察：検体投与に起因すると考えられる供試動物の一般状態および途中死亡発生率に対する悪影響は認められなかったが、300 ppm 投与群雌に見られた交配前生育期間、妊娠および哺育期間における体重および飼料摂取量の減少が明白に認められた。しかし、20 および50 ppm 投与群雌に見られた体重および飼料摂取量の統計学的に有意な対照群との差は、検体投与に関する何らかの影響の決定的証拠とは考えられなかった。

雄ラットは雌ラットより低い検体混餌投与濃度でその繁殖能に影響を受けることが知られており、繁殖試験の要件を満たすのに必要な同腹児群の数を損なうことなく繁殖能に影響を与えることを目標として、雄ラットに対して15 ppm の混餌投与濃度を選択して試験を実施したところ、意図した影響は300 ppm 投与群雌と当該雄を交配させることによって増強される結果は得られなかった。すなわち、300 ppm 投与群雌と交配させた15 ppm 投与群雄には、交配成功率の低下、生存して誕生した児動物の比率の低下および生後1日から29日までの同腹児数の減少が認められ、300 ppm 投与が生後22日まで生存した児動物に軽度の影響を及ぼすことを示すいくつかの証拠があったが、全数が失われた同腹児の発生率への影響は見られなかった。また、300 ppm 以外の低投与濃度では、これらの影響は見られず、検体投与は交尾前日数、妊娠期間日数、児動物の一般状態あるいは生後1日の児動物の体重に悪影響を及ぼさなかった。

検体投与はラットの精子に対して、精子頭部の脱落を引き起こすことが知られており、本試験では15 ppm 投与群に運動精子の比率の減少、右精巣上体尾部中

の精子数の減少および(異常形態ないし無頭)異常精子数の増加が認められた。10 ppm 投与群では異常精子数の増加が認められたが、繁殖能に対する関連が認められず、5 ないし 10 ppm 投与群では精子数あるいは精子運動性に影響を及ぼさなかった。また、15 ppm 投与群の F1 世代雄には精巢上体精子前駆細胞および左右精細管の限局性変性の発生率の極くわずかな増加が認められ、交配成功率および同腹児数の低下に関連が認められたが、同腹児を誕生させなかった雄に認められた変化に一貫性が認められず、雌に対する雄の授精能とは明白な関連が認められなかった。

臓器重量では、15 ppm 投与群雄(F0 および F1 世代)の右精巢上体尾部重量に一貫した影響が認められ、10 ppm 投与群雄(F0 世代)の右精巢上体尾部の重量減少の理由は、誕生後、最初の 4 週間に 50 ppm 検体混合餌投与をし、その後に 10 ppm 検体混合餌投与した雄には同様の影響が認められなかったので明白とはならなかった。脳重量の減少は、チオカーバメート系薬物に既知の作用として知られており、有意な減少が親動物では F0 世代雄(15 ppm 投与群)、F1 世代雄(全投与群)および F0/F1 世代雌(全投与群)に認められ、児動物では 300 ppm 投与群の F1A 児動物(雄/雌)および 50 ppm 投与群の F1A 児動物(雌)にみられた。脾重量では、50 および 300 ppm 投与群の F0 世代(雌)および 15 ppm 以上を投与された F1 世代(雄/雌)に明白な重量減少が認められた。F1 世代の 15 ppm より低濃度投与で見られた F0 世代と同程度の脾重量への影響(減少傾向)は、F1 世代の投与期間が F0 世代よりも長かったためと考えられた。

児動物の臓器重量については、300 ppm 投与群の児動物の体重減少に帰せられ、特に雄は誕生後の期間(生後 1~29 日間)に雄の設定検体濃度よりも高い雌の検体混合餌に曝露されたことが、いくつかの臓器、特にホルモン分泌器官の重量に直接影響を及ぼした可能性があると考えられた。

300 ppm 投与群の次世代の親となるべく選抜された F1 世代雌には、陰開口日の僅かな遅延が観察されたが、この遅延は交配ないし妊娠のための雌の能力には無関係であり、陰開口日の検体投与の影響を考慮して、F2A 児動物の肛門生殖突起間距離を測定したが、対照群との差は認められなかった。

卵巣間質細胞空胞化・肥大は F0 および F1 世代雌の 50 および 300 ppm 投与群に認められ、間質組織の増加および濾胞のわずかな発生率の増加が 300 ppm 投与群にのみ認められた。また、卵母細胞の定量化の結果は、無処理群と最高検体投与群間に小型、生育中および大型卵母細胞の数に差は認められなかった。

F1 世代雌は F0 世代雌より検体に曝露される期間が長く、F1 世代雌の卵巣の変化の所見は、F0 世代雌の卵巣の変化の所見を根拠として F2A 同腹児を産出させるために交配させた時点ですでに存在していたと推察され、この変化の所見の存在は 50 および 300 ppm 投与群雌の繁殖能に影響を与えなかったことは明白である。

結 論：雄ラットの繁殖能力についてのモリネートの無毒性量は 10 ppm と推定され、検体摂取量として、交配前生育期間の F0 では平均 0.8 mg/kg/日、F1 では平均 1.1 mg/kg/日に相当する。

雌ラットの繁殖能力についての無毒性量は 50 ppm と推定され、検体摂取量として、交配前生育期間の F0 では平均 4.7 mg/kg/日、F1 では平均 5.6 mg/kg/日であり、妊娠期間の F0 親 同腹児 A では平均 4.1 mg/kg/日、F1 親 同腹児 A では平均 4.1 mg/kg/日、F1 親 同腹児 B では平均 3.6 mg/kg/日であり、哺育期間の F0 親 同腹児 A では平均 12.0 mg/kg/日、F1 親 同腹児 A では平均 12.2 mg/kg/日、F1 親 同腹児 B では平均 11.7 mg/kg/日に相当する。

モリネートを投与した雄とモリネートを投与した雌との交配によって、雌雄ラットに別々に投与したときに見られる既知の影響が増強することを示す証拠はなかった。

表 2： 結果の概要：親動物への影響

| 世代               |      | 親 F0 児 F1                     |       |        |        | 親 F1 児 F2A |       |       |        | 親 F1 児 F2B |      |       |        |   |
|------------------|------|-------------------------------|-------|--------|--------|------------|-------|-------|--------|------------|------|-------|--------|---|
| 投与量<br>(ppm)     | 雄/雌  | 0/0                           | 5/20  | 10/50  | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 |   |
| 一般状態観察           |      | 検体投与に起因する顕著な一般状態の変化は認められなかった。 |       |        |        |            |       |       |        |            |      |       |        |   |
| 途中死亡<br>発生数      | 雄    | 1/40                          | 0/40  | 1/40   | 1/40   | 0/40       | 2/40  | 1/40  | 2/40   | /          | /    | /     | /      |   |
|                  | 雌    | 1/40                          | 0/40  | 1/40   | 0/40   | 3/40       | 2/40  | 1/40  | 1/40   | /          | /    | /     | /      |   |
| 平均体重<br>(g)      | 雄    | 645.5                         | 642.8 | 647.8  | 639.0  | 693.9      | 680.2 | 685.0 | 654.5  | /          | /    | /     | /      |   |
|                  | 雌    | 325.0                         | 322.9 | 317.0  | 291.0  | 366.0      | 362.1 | 356.5 | 309.2  | /          | /    | /     | /      |   |
| 交配前生育期間体重<br>(g) | 1 週  | 雄                             | 195.3 | 196.4  | 195.9  | 189.4      | 89.9  | 86.8  | 88.1   | 78.8       | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 145.4 | 147.4  | 144.8  | 144.6      | 82.8  | 80.1  | 80.9   | ↓72.7      | /    | /     | /      | / |
|                  | 2 週  | 雄                             | 253.4 | ↓255.6 | 253.3  | 254.0      | 136.5 | 136.5 | ↓133.8 | ↓133.9     | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 173.8 | 174.8  | 173.6  | ↓169.8     | 119.7 | 118.1 | 118.2  | ↓113.2     | /    | /     | /      | / |
|                  | 3 週  | 雄                             | 311.3 | 313.6  | 310.7  | 311.7      | 196.4 | 196.4 | 194.9  | 195.3      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 199.9 | 198.8  | 197.0  | ↓188.9     | 155.2 | 152.7 | 153.8  | ↓144.4     | /    | /     | /      | / |
|                  | 4 週  | 雄                             | 357.7 | 360.1  | 357.6  | 356.4      | 255.3 | 254.8 | 252.8  | 254.9      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 219.7 | 218.8  | 217.7  | ↓205.6     | 182.0 | 180.1 | 179.9  | ↓168.0     | /    | /     | /      | / |
|                  | 5 週  | 雄                             | 390.0 | 392.9  | 391.4  | 389.3      | 311.2 | 312.6 | 312.7  | 314.7      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 233.6 | 233.2  | 233.5  | ↓219.5     | 206.2 | 205.2 | 204.3  | ↓188.5     | /    | /     | /      | / |
|                  | 6 週  | 雄                             | 421.7 | 426.2  | 424.8  | 423.0      | 352.1 | 351.9 | 353.7  | 358.4      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 245.9 | 247.7  | 247.0  | ↓230.4     | 223.9 | 220.5 | 220.7  | ↓202.9     | /    | /     | /      | / |
|                  | 7 週  | 雄                             | 448.3 | 452.6  | 450.8  | 450.6      | 389.7 | 388.3 | 392.1  | 399.8      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 257.1 | 256.6  | 255.2  | ↓238.3     | 241.2 | 237.9 | 237.8  | ↓220.8     | /    | /     | /      | / |
|                  | 8 週  | 雄                             | 470.4 | 473.9  | 473.6  | 471.0      | 419.2 | 416.3 | 421.7  | 431.8      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 265.4 | 263.6  | 261.2  | ↓244.0     | 252.3 | 252.2 | 251.0  | ↓232.2     | /    | /     | /      | / |
|                  | 9 週  | 雄                             | 491.4 | 496.4  | 498.3  | 494.9      | 446.1 | 442.9 | 450.2  | 458.8      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 277.2 | 276.6  | 276.7  | ↓256.3     | 263.0 | 262.3 | 260.9  | ↓240.3     | /    | /     | /      | / |
|                  | 10 週 | 雄                             | 509.5 | 513.6  | 516.0  | 514.6      | 468.1 | 466.8 | 473.2  | 480.4      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 287.2 | 285.4  | 286.6  | ↓265.1     | 277.2 | 276.8 | 273.5  | ↓250.9     | /    | /     | /      | / |
|                  | 11 週 | 雄                             | 526.3 | 528.9  | 534.7  | 531.8      | 485.6 | 482.9 | 491.5  | 499.8      | /    | /     | /      | / |
|                  |      | 雌                             | 292.8 | 289.6  | 288.9  | ↓267.1     | 287.0 | 288.6 | 286.4  | ↓260.6     | /    | /     | /      | / |

共分散分析、↑↓ : p < 0.05 ↑↑ : p < 0.01

表 2： 結果の概要：親動物への影響（つづき）

| 世代             |                | 親 F0 児 F1 |       |       |        | 親 F1 児 F2A |       |        |        | 親 F1 児 F2B |       |        |        |        |
|----------------|----------------|-----------|-------|-------|--------|------------|-------|--------|--------|------------|-------|--------|--------|--------|
| 投与量<br>(ppm)   | 雄/雌            | 0/0       | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50  | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50  | 15/300 |        |
|                | 妊娠期間<br>体重 (g) | 1 日       | 雄     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
| 雌              |                |           | 291.4 | 288.8 | ↓283.1 | ↓264.6     | 298.6 | 294.0  | 287.5  | ↓252.6     | 344.9 | 337.8  | 331.0  | ↓283.0 |
| 8 日            |                | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 310.1 | 311.5 | 312.8  | ↓305.9     | 313.1 | 315.0  | 313.9  | ↓308.6     | 349.0 | 348.0  | 346.7  | 345.5  |
| 15 日           |                | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 333.6 | 335.7 | 336.8  | ↓326.7     | 346.9 | 347.2  | 343.1  | ↓334.5     | 380.4 | 381.0  | ↓375.5 | 374.3  |
| 22 日           |                | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 423.3 | 426.6 | 427.9  | ↓397.2     | 432.6 | 435.2  | 427.0  | ↓413.3     | 478.1 | 474.7  | ↓465.7 | ↓442.8 |
| 哺育期間<br>体重 (g) | 1 日            | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      |        |
|                |                | 雌         | 308.4 | 309.3 | 308.1  | ↓293.0     | 322.4 | 326.1  | 318.0  | ↓282.5     | 360.8 | 367.6  | 348.1  | ↓304.3 |
|                | 5 日            | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 333.9 | 337.4 | 334.0  | ↓317.0     | 342.2 | ↓336.2 | 337.1  | ↓321.2     | 377.2 | 371.6  | 375.6  | ↓354.0 |
|                | 8 日            | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 348.4 | 350.8 | 348.4  | ↓327.5     | 359.3 | ↓351.0 | ↓348.4 | ↓330.8     | 397.5 | ↓387.5 | 389.3  | ↓362.0 |
|                | 11 日           | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 361.6 | 361.1 | 360.4  | ↓335.7     | 363.2 | ↓355.3 | ↓354.9 | ↓335.5     | 408.0 | ↓394.6 | 401.6  | ↓364.9 |
|                | 15 日           | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 368.1 | 364.6 | 364.1  | ↓335.7     | 377.2 | ↓366.3 | ↓361.9 | ↓336.7     | 416.6 | ↓402.9 | 408.4  | ↓366.9 |
|                | 22 日           | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 343.1 | 344.7 | 340.4  | ↓320.8     | 360.4 | 356.6  | 351.7  | ↓329.0     | 404.9 | ↓391.0 | ↓386.4 | ↓351.6 |
|                | 29 日           | 雄         | /     | /     | /      | /          | /     | /      | /      | /          | /     | /      | /      | /      |
|                |                | 雌         | 315.7 | 314.0 | 310.6  | ↓297.8     | 330.7 | ↓320.2 | ↓316.4 | ↓304.6     | 357.1 | ↓348.5 | ↓348.6 | ↓337.7 |

共分散分析、↑↓ : p < 0.05    ↑↓ : p < 0.01

表 2： 結果の概要：親動物への影響（つづき）

| 世代           |                     | 親 F0 児 F1 |       |       |        | 親 F1 児 F2A |      |       |        | 親 F1 児 F2B |      |       |        |
|--------------|---------------------|-----------|-------|-------|--------|------------|------|-------|--------|------------|------|-------|--------|
| 投与量<br>(ppm) | 雄/雌                 | 0/0       | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 |
|              | 飼料摂取量(%)<br>交配前生育期間 | 1 雄       | 26.8  | 27.2  | 26.9   | 26.8       | 17.1 | ↓16.3 | ↓15.9  | ↓14.2      |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 20.4      | 20.0  | 20.7  | 20.0   | 15.1       | 14.6 | ↓14.4 | ↓13.0  |            |      |       |        |
| 2 雄          |                     | 29.4      | 29.7  | 29.1  | 29.0   | 23.6       | 22.8 | 22.9  | ↓21.8  |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 21.8      | 20.7  | ↓20.5 | 21.3   | 19.2       | 18.6 | 18.7  | ↓16.9  |            |      |       |        |
| 3 雄          |                     | 29.5      | ↓30.4 | 29.8  | 29.4   | 27.9       | 27.1 | 27.1  | ↓26.1  |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 20.9      | 20.7  | 20.6  | ↓19.8  | 20.5       | 20.1 | 20.3  | ↓18.6  |            |      |       |        |
| 4 雄          |                     | 29.4      | 30.2  | 30.1  | 29.2   | 30.4       | 29.8 | 30.0  | ↓29.1  |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 20.9      | 21.0  | 21.0  | 20.1   | 21.6       | 21.5 | 21.4  | ↓19.8  |            |      |       |        |
| 5 雄          |                     | 29.3      | 30.0  | 30.0  | ↓30.4  | 31.1       | 30.6 | 31.0  | 30.9   |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 20.9      | 21.7  | 21.4  | 20.9   | 21.7       | 21.8 | 22.1  | 20.6   |            |      |       |        |
| 6 雄          |                     | 28.5      | 29.2  | 28.9  | 29.1   | 31.1       | 30.4 | 30.3  | 30.4   |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 19.9      | 20.2  | 20.1  | 19.2   | 21.6       | 21.0 | 21.5  | ↓20.0  |            |      |       |        |
| 7 雄          |                     | 30.1      | 30.5  | 30.4  | 29.7   | 31.0       | 30.1 | 30.5  | 30.1   |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 21.2      | 20.5  | ↓20.2 | ↓19.4  | 21.7       | 21.2 | 21.2  | ↓19.1  |            |      |       |        |
| 8 雄          |                     | 30.1      | 30.4  | 30.6  | 30.0   | 30.2       | 29.2 | 29.8  | ↓28.9  |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 20.9      | 20.8  | 20.9  | ↓19.9  | 20.9       | 20.5 | 20.5  | ↓18.3  |            |      |       |        |
| 9 雄          |                     | 29.8      | 30.0  | 30.1  | 29.6   | 29.9       | 29.5 | 29.8  | ↓28.6  |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 21.2      | 20.9  | 21.3  | ↓19.9  | 21.0       | 20.9 | 20.7  | ↓18.8  |            |      |       |        |
| 10 雄         |                     | 29.7      | 29.6  | 30.1  | 29.6   | 29.2       | 28.5 | 29.1  | 28.3   |            |      |       |        |
| 週 雌          |                     | 20.7      | 20.0  | 20.1  | ↓18.8  | 21.5       | 21.4 | 21.5  | ↓18.6  |            |      |       |        |

分散分析、↑↓ : p < 0.05    ↓↓ : p < 0.01



表 2 : 結果の概要 : 親動物への影響 (つづき)

| 世代                         |           | 親 F0 児 F1 |       |       |        | 親 F1 児 F2A |        |       |        | 親 F1 児 F2B |        |        |        |       |
|----------------------------|-----------|-----------|-------|-------|--------|------------|--------|-------|--------|------------|--------|--------|--------|-------|
| 投与量<br>(ppm)               | 雄/雌       | 0/0       | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20   | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20   | 10/50  | 15/300 |       |
|                            | 飼料摂取量 (g) | 妊娠期間      | 1 雄   | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      | /     |
| 週 雌                        |           |           | 24.1  | 23.6  | 23.5   | ↓21.0      | 25.0   | 24.4  | ↓23.7  | ↓20.5      | 26.4   | 24.9   | 23.9   | ↓20.2 |
| 2 雄                        |           |           | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      | /     |
| 週 雌                        |           |           | 25.7  | 25.3  | 25.0   | ↓22.8      | 27.0   | 26.9  | 26.0   | ↓22.6      | 28.4   | 28.2   | ↓26.6  | ↓23.3 |
| 3 雄                        |           |           | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      | /     |
| 週 雌                        |           |           | 27.2  | 26.8  | 27.2   | ↓24.5      | 27.8   | 28.2  | 27.7   | ↓24.1      | 28.4   | 28.8   | 27.2   | ↓23.0 |
| 哺育期間                       |           | 1 雄       | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      | /     |
|                            |           | 週 雌       | 42.4  | 41.9  | 40.3   | ↓32.0      | 45.5   | ↓40.4 | 42.4   | ↓32.4      | 46.2   | 42.5   | 45.4   | ↓30.7 |
|                            |           | 2 雄       | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      | /     |
|                            |           | 週 雌       | 66.7  | 69.1  | 64.3   | ↓47.9      | 68.8   | 63.4  | ↓63.1  | ↓47.0      | 78.0   | ↓69.7  | 72.3   | ↓44.1 |
|                            |           | 3 雄       | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      | /     |
|                            |           | 週 雌       | 87.5  | 90.6  | 85.3   | ↓61.6      | 102.4  | ↓91.5 | 93.8   | ↓67.8      | 108.7  | ↓94.9  | ↓98.5  | ↓57.3 |
|                            | 4 雄       | /         | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      |       |
|                            | 週 雌       | 145.9     | 154.4 | 138.2 | ↓90.0  | 164.0      | ↓143.5 | 143.5 | ↓96.5  | 169.1      | ↓145.6 | ↓148.2 | ↓80.1  |       |
| 平均検体摂取量 (mg/kg/day)        |           |           |       |       |        |            |        |       |        |            |        |        |        |       |
| 交配前<br>生育期間<br>(10 週<br>間) | 雄         | /         | 0.4   | 0.8   | 1.3    | /          | 0.5    | 1.1   | 1.6    | /          | /      | /      | /      |       |
|                            | 雌         | /         | 1.9   | 4.7   | 28.8   | /          | 2.2    | 5.6   | 34.5   | /          | /      | /      | /      |       |
| 妊娠期<br>間(3 週<br>間)         | 雄         | /         | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      |       |
|                            | 雌         | /         | 1.6   | 4.1   | 23.8   | /          | 1.6    | 4.1   | 24.4   | /          | 1.5    | 3.6    | 22.0   |       |
| 哺育期<br>間(4 週<br>間)         | 雄         | /         | /     | /     | /      | /          | /      | /     | /      | /          | /      | /      | /      |       |
|                            | 雌         | /         | 5.1   | 12.0  | 54.5   | /          | 4.7    | 12.2  | 60.4   | /          | 4.4    | 11.7   | 49.2   |       |

分散分析、↑↓ : p < 0.05    ↓↑ : p < 0.01

表 2 : 結果の概要 : 親動物への影響 (つづき)

| 世代                               |   | 親 F0 児 F1        |                  |                  |                   | 親 F1 児 F2A       |                  |                   |                  | 親 F1 児 F2B       |                  |                  |                   |
|----------------------------------|---|------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 投与量<br>(ppm)                     | 雄 | 0/0              | 5/20             | 10/50            | 15/300            | 0/0              | 5/20             | 10/50             | 15/300           | 0/0              | 5/20             | 10/50            | 15/300            |
|                                  | 雌 |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                  |                  |                  |                  |                   |
| 繁殖成績                             |   |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                  |                  |                  |                  |                   |
| 交尾前<br>平均日<br>数(日)               |   | 2.85             | ↓2.08            | 2.54             | 2.70              | 3.13             | 3.16             | 2.74              | 2.82             | 2.90             | 2.91             | 2.49             | 2.76              |
| 平均妊<br>娠日数<br>(日)                |   | 22.3             | 22.2             | 22.4             | ↑22.6             | 22.2             | 22.2             | ↑22.5             | 22.4             | 22.4             | 22.4             | 22.6             | 22.6              |
| 交配成<br>功率<br>(%)                 |   | 38/40<br>95.0%   | 38/40<br>95.0%   | 34/40<br>85.0%   | 34/40<br>85.0%    | 28/40<br>95.0%   | 36/40<br>90.0%   | 36/40<br>90.0%    | ↓31/40<br>77.5%  | 32/40<br>80.0%   | 34/39<br>87.2%   | 32/40<br>80.0%   | 30/39<br>76.9%    |
| 全同腹<br>児消失<br>率(%)               |   | 4/38<br>10.5%    | 7/38<br>18.4%    | 3/34<br>8.8%     | 6/34<br>17.6%     | 3/38<br>7.9%     | 1/36<br>2.8%     | 1/36<br>2.8%      | 3/31<br>9.7%     | 4/32<br>12.5%    | 0/34<br>0.0%     | 4/32<br>12.5%    | 3/30<br>10.0%     |
| 生存し<br>て誕生<br>した児<br>動物比<br>率(%) |   | 518/532<br>97.3% | 518/527<br>98.2% | 434/443<br>98.2% | 283/299<br>↓94.1% | 550/562<br>98.1% | 460/475<br>97.0% | 438/449<br>98.3%  | 307/314<br>98.0% | 453/474<br>95.3% | 442/454<br>97.6% | 398/412<br>97.1% | 254/272<br>↓92.1% |
| 生後 1 日から 29 日の平均同腹児数(匹)          |   |                  |                  |                  |                   |                  |                  |                   |                  |                  |                  |                  |                   |
| 1 日                              |   | 13.6             | 13.6             | 12.8             | ↓8.3              | 14.5             | ↓12.8            | ↓12.2             | ↓9.9             | 14.2             | 13.0             | ↓12.4            | ↓8.5              |
| 5 日                              |   | 11.4             | 10.7             | 10.8             | ↓6.6              | 12.4             | 11.0             | 11.1              | ↓8.2             | 12.5             | 11.8             | 10.8             | ↓6.2              |
| 8 日                              |   | 10.8             | 10.5             | 10.4             | ↓6.4              | 12.2             | 10.9             | 11.1              | ↓7.9             | 12.2             | 11.5             | 10.6             | ↓6.1              |
| 11 日                             |   | 10.6             | 10.5             | 10.3             | ↓6.2              | 12.1             | 10.8             | 11.1              | ↓7.8             | 11.9             | 11.4             | 10.6             | ↓6.1              |
| 15 日                             |   | 10.5             | 10.4             | 10.3             | ↓6.2              | 12.1             | 10.8             | 11.1              | ↓7.8             | 11.8             | 11.4             | 10.5             | ↓6.1              |
| 22 日                             |   | 10.5             | 10.4             | 10.2             | ↓6.2              | 12.1             | 10.8             | 11.0              | ↓7.7             | 11.8             | 11.3             | 10.5             | ↓6.1              |
| 29 日                             |   | 10.4             | 10.4             | 10.2             | ↓6.2              | 12.1             | 10.8             | 11.0              | ↓7.7             | 11.8             | 11.3             | 10.5             | ↓6.1              |
| 生後 22<br>日ま<br>での生<br>存率<br>(%)  |   | 398/518<br>76.5% | 396/518<br>77.1% | 346/434<br>79.4% | 210/283<br>72.6%  | 461/550<br>82.3% | 387/460<br>85.4% | 397/438<br>↑91.3% | 240/304<br>81.7% | 377/453<br>83.4% | 385/442<br>88.4% | 336/398<br>85.9% | ↓184/254<br>72.1% |

分散分析または両側 Student' s t 検定、↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

表 3 : 結果の概要 : 同腹児への影響

| 世代                                   |                 | 親 F0 児 F1                               |        |        |        | 親 F1 児 F2A    |               |               |               | 親 F1 児 F2B |        |        |        |
|--------------------------------------|-----------------|---|--------|--------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|--------|--------|--------|
| 投与量<br>(ppm)                         | 雄/雌             | 0/0                                     | 5/20   | 10/50  | 15/300 | 0/0           | 5/20          | 10/50         | 15/300        | 0/0        | 5/20   | 10/50  | 15/300 |
|                                      | 18 日齢までの途中死亡動物数 |   |        |        |        |               |               |               |               |            |        |        |        |
|                                      | 雄               | 39/279                                  | 38/277 | 35/255 | 33/166 | 38/285        | 36/238        | 36/215        | 32/150        | 33/248     | 34/238 | 30/191 | 30/146 |
|                                      | 雌               | 39/268                                  | 38/250 | 35/200 | 30/131 | 38/277        | 35/237        | 36/234        | 29/165        | 33/244     | 34/214 | 33/222 | 29/125 |
| 一般状態<br>観察                           |                 | 観察された一般状態の変化のうちに検体投与に起因すると考えられたものはなかった。 |        |        |        |               |               |               |               |            |        |        |        |
| 29 日目の児動物平均補正体重 (g)                  |                 |   |        |        |        |               |               |               |               |            |        |        |        |
|                                      | 雄               | 88.3                                    | 86.0   | 87.1   | ↓79.6  | 86.3          | 87.8          | 85.5          | ↓77.1         | 88.7       | 90.3   | 87.9   | ↓73.8  |
|                                      | 雌               | 81.6                                    | 80.6   | 81.0   | ↓73.4  | 78.6          | 81.3          | 79.8          | ↓70.0         | 80.4       | 83.6   | 79.7   | ↓72.0  |
| 生後 1 日目の肛門生殖突起間距離 (mm)<br>(平均体重 (g)) |                 |   |        |        |        |               |               |               |               |            |        |        |        |
|                                      | 雄               | /                                       | /      | /      | /      | 4.30<br>(6.0) | 4.40<br>(6.0) | 4.39<br>(6.0) | 4.35<br>(6.0) | /          | /      | /      | /      |
|                                      | 雌               | /                                       | /      | /      | /      | 2.45<br>(6.0) | 2.44<br>(6.0) | 2.45<br>(6.0) | 2.49<br>(6.0) | /          | /      | /      | /      |

Fisher' s Exact 検定、共分散分析または両側 Student' s t 検定、↑↓ : p < 0.05 ↑↑ : p < 0.01

表4：結果の概要：剖検所見—親動物

| 世代           |      | 親 F0 児 F1 |       |       |        | 親 F1 児 F2A |       |        |        | 親 F1 児 F2B |        |       |        |  |
|--------------|------|-----------|-------|-------|--------|------------|-------|--------|--------|------------|--------|-------|--------|--|
| 投与量<br>(ppm) | 雄/雌  | 0/0       | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50  | 15/300 | 0/0        | 5/20   | 10/50 | 15/300 |  |
|              | 臓器重量 | 副腎        | 雄 U   | 0.052 | 0.052  | 0.054      | 0.050 | 0.058  | 0.059  | 0.058      | ↓0.052 |       |        |  |
| A            |      |           | 0.008 | 0.008 | 0.008  | 0.008      | 0.008 | 0.009  | 0.008  | 0.008      |        |       |        |  |
| 雌 U          |      |           | 0.090 | 0.087 | 0.089  | 0.092      | 0.096 | 0.097  | 0.095  | 0.097      |        |       |        |  |
| A            |      |           | 0.028 | 0.027 | 0.028  | ↑0.032     | 0.026 | 0.027  | 0.027  | ↑0.032     |        |       |        |  |
| 腎            |      | 雄 U       | 3.97  | 3.97  | 3.96   | 3.86       | 4.27  | 4.20   | 4.14   | ↓3.97      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.62  | 0.62  | 0.61   | 0.61       | 0.62  | 0.62   | 0.61   | 0.61       |        |       |        |  |
|              |      | 雌 U       | 2.35  | 2.31  | 2.22   | ↓2.16      | 2.67  | 2.60   | 2.58   | ↓2.33      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.72  | 0.72  | 0.72   | 0.74       | 0.72  | 0.72   | 0.72   | 0.75       |        |       |        |  |
| 肝            |      | 雄 U       | 22.2  | 22.1  | 22.2   | 21.6       | 23.3  | 22.4   | 22.5   | ↓21.5      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 3.4   | 3.4   | 3.4    | 3.4        | 3.3   | 3.3    | 3.3    | 3.3        |        |       |        |  |
|              |      | 雌 U       | 12.6  | 12.7  | 12.2   | ↓11.1      | 14.0  | 13.4   | ↓12.9  | 11.3       |        |       |        |  |
|              |      | A         | 3.9   | 3.9   | 3.9    | 3.8        | 3.8   | 3.7    | 3.6    | 3.7        |        |       |        |  |
| 脳            |      | 雄 U       | 2.17  | 2.17  | 2.15   | ↓2.11      | 2.23  | ↓2.16  | ↓2.16  | ↓2.07      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.34  | 0.34  | 0.34   | 0.34       | 0.32  | 0.32   | 0.32   | 0.32       |        |       |        |  |
|              |      | 雌 U       | 1.96  | ↓1.92 | ↓1.88  | ↓1.84      | 2.00  | ↓1.95  | ↓1.92  | ↓1.81      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.61  | 0.60  | 0.60   | ↑0.64      | 0.55  | 0.54   | 0.54   | ↑0.59      |        |       |        |  |
| 脾            |      | 雄 U       | 0.983 | 0.955 | 0.937  | 0.938      | 1.033 | 0.988  | 1.006  | ↓0.934     |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.152 | 0.149 | ↓0.144 | 0.147      | 0.149 | 0.145  | 0.147  | 0.143      |        |       |        |  |
|              |      | 雌 U       | 0.600 | 0.572 | ↓0.564 | ↓0.511     | 0.662 | ↓0.617 | ↓0.614 | ↓0.551     |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.185 | 0.177 | 0.178  | ↓0.176     | 0.181 | ↓0.170 | 0.172  | 0.178      |        |       |        |  |
| 胸腺           |      | 雄 U       | 0.674 | 0.665 | 0.680  | 0.704      | 0.292 | 0.264  | 0.271  | 0.094      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.105 | 0.105 | 0.104  | 0.109      | 0.042 | 0.038  | 0.039  | 0.042      |        |       |        |  |
|              |      | 雌 U       | 0.394 | 0.274 | 0.382  | ↓0.333     | 0.377 | 0.353  | 0.390  | 0.327      |        |       |        |  |
|              |      | A         | 0.121 | 0.116 | 0.120  | 0.115      | 0.103 | 0.097  | 0.109  | 0.106      |        |       |        |  |

分散分析、↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01

U : 絶対重量 (g)

A : 相対重量 (絶対重量/体重 : %)

表 4： 結果の概要：剖検所見－親動物（つづき）

| 世代   | 親 F0 児 F1 |       |       |        | 親 F1 児 F2A |       |        |        | 親 F1 児 F2B |     |      |       |        |
|------|-----------|-------|-------|--------|------------|-------|--------|--------|------------|-----|------|-------|--------|
|      | 雄/雌       | 0/0   | 5/20  | 10/50  | 15/300     | 0/0   | 5/20   | 10/50  | 15/300     | 0/0 | 5/20 | 10/50 | 15/300 |
| 臓器重量 | 右精巢上体尾部   |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
|      | 雄 U       | 0.303 | 0.305 | U0.284 | U0.262     | 0.312 | 0.301  | 0.298  | U0.248     |     |      |       |        |
|      | A         | 0.047 | 0.048 | U0.044 | U0.042     | 0.046 | 0.045  | 0.044  | U0.038     |     |      |       |        |
|      | 左精巢上体     |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
|      | 雄 U       | 0.662 | 0.651 | 0.656  | U0.602     | 0.690 | 0.707  | 0.717  | ↓0.632     |     |      |       |        |
|      | A         | 0.104 | 0.103 | 0.102  | U0.096     | 0.101 | 0.106  | 0.106  | 0.098      |     |      |       |        |
|      | 右精巢上体     |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
|      | 雄 U       | 0.687 | 0.675 | 0.673  | U0.637     | 0.744 | 0.736  | 0.749  | U0.662     |     |      |       |        |
|      | A         | 0.108 | 0.107 | 0.105  | U0.101     | 0.108 | 0.110  | 0.110  | 0.102      |     |      |       |        |
|      | 前立腺       |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
|      | 雄 U       | 1.086 | 1.053 | 1.107  | 1.082      | 0.978 | ↓0.873 | 0.900  | U0.832     |     |      |       |        |
|      | A         | 0.171 | 0.166 | 0.173  | 0.171      | 0.143 | 0.130  | 0.132  | 0.128      |     |      |       |        |
|      | 精囊        |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
|      | 雄 U       | 2.244 | 2.153 | ↓2.087 | 2.151      | 2.450 | 2.417  | 2.308  | 2.315      |     |      |       |        |
| A    | 0.346     | 0.342 | 0.326 | 0.343  | 0.357      | 0.362 | 0.339  | 0.361  |            |     |      |       |        |
| 精巣   |           |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
| 雄 U  | 3.77      | ↓3.65 | 3.78  | 3.74   | 3.72       | 3.66  | 3.83   | 3.60   |            |     |      |       |        |
| A    | 0.59      | 0.58  | 0.59  | 0.59   | 0.54       | 0.55  | 0.56   | 0.55   |            |     |      |       |        |
| 卵巢   |           |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
| 雌 U  | 0.131     | 0.130 | 0.103 | 0.126  | 0.155      | 0.156 | 0.157  | 0.145  |            |     |      |       |        |
| A    | 0.041     | 0.040 | 0.041 | 0.043  | 0.043      | 0.043 | 0.045  | ↑0.047 |            |     |      |       |        |
| 子宮   |           |       |       |        |            |       |        |        |            |     |      |       |        |
| 雌 U  | 0.712     | 0.718 | 0.678 | ↓0.625 | 0.688      | 0.745 | 0.668  | 0.662  |            |     |      |       |        |
| A    | 0.220     | 0.223 | 0.214 | 0.215  | 0.190      | 0.207 | 0.188  | ↓0.214 |            |     |      |       |        |

分散分析、↑↓：p < 0.05    ↑↑↓：p < 0.01

U：絶対重量(g)

A：相対重量(絶対重量/体重；%)

表 4 : 結果の概要 : 剖検所見 - 親動物 (つづき)

| 世代              |                                    | 親 F0 児 F1 |       |       |        | 親 F1 児 F2A |       |       |        | 親 F1 児 F2B |      |       |        |
|-----------------|------------------------------------|-----------|-------|-------|--------|------------|-------|-------|--------|------------|------|-------|--------|
| 投与量<br>(ppm)    | 雄/雌                                | 0/0       | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 |
| 平均包皮<br>離裂日     |                                    | /         | /     | /     | /      | 44.4       | 45.0  | 45.2  | 45.1   | /          | /    | /     | /      |
| 精子のデータ          | 直線運動速度<br>( $\mu\text{m/s}$ )      | 78.9      | 83.4  | 82.6  | 80.3   | 82.8       | 87.5  | 86.3  | 82.1   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 曲線運動速度<br>( $\mu\text{m/s}$ )      | 284.9     | 296.9 | 295.2 | 284.9  | 294.7      | 303.7 | 302.8 | 289.7  | /          | /    | /     | /      |
|                 | 平均通過速度<br>( $\mu\text{m/s}$ )      | 130.5     | 135.6 | 134.3 | 129.2  | 127.1      | 131.9 | 131.5 | 125.3  | /          | /    | /     | /      |
|                 | 運動精子<br>(%)                        | 86.9      | 86.7  | 85.9  | ↓81.2  | 84.7       | 84.2  | 84.6  | ↓80.0  | /          | /    | /     | /      |
|                 | 右精巢上部<br>尾部中の<br>総精子数<br>(百万)      | 144       | 145   | 148   | ↓114   | 125        | 133   | 129   | 107    | /          | /    | /     | /      |
|                 | 右精巢上部<br>尾部 1g 当<br>たりの精子<br>数(百万) | 477       | 477   | 527   | 434    | 399        | 439   | 429   | 402    | /          | /    | /     | /      |
| 精子の形態           | 正常精子<br>(%)                        | 98.8      | 98.4  | ↓97.3 | ↓92.5  | 98.8       | 98.7  | ↓97.5 | ↓93.4  | /          | /    | /     | /      |
|                 | 異常精子<br>(%)                        | 1.2       | 1.6   | ↑2.7  | ↑7.5   | 1.2        | 1.3   | ↑2.5  | ↑6.6   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 異常頭部<br>(%)                        | 1.1       | 1.3   | ↑2.4  | ↑7.2   | 1.0        | 1.1   | ↑2.1  | ↑6.2   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 異常尾部<br>(%)                        | 0.1       | ↑0.3  | 0.2   | 0.3    | 0.2        | 0.2   | 0.3   | ↑0.4   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 多重異常体<br>(%)                       | 0.00      | 0.01  | 0.02  | 0.04   | 0.01       | 0.00  | 0.01  | 0.02   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 無 頭 (%)                            | 0.80      | 1.00  | ↑2.08 | ↑6.34  | 0.83       | 0.88  | ↑1.74 | ↑5.25  | /          | /    | /     | /      |
|                 | 重 頭 (%)                            | 0.00      | 0.00  | 0.00  | 0.00   | 0.00       | 0.00  | 0.00  | 0.00   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 異常形態頭<br>(%)                       | 0.02      | 0.07  | 0.06  | ↑0.13  | 0.01       | 0.01  | 0.01  | 0.04   | /          | /    | /     | /      |
|                 | 異常サイズ<br>頭部 (%)                    | 0.25      | 0.22  | 0.29  | ↑0.74  | 0.17       | 0.19  | ↑0.37 | ↑0.91  | /          | /    | /     | /      |
|                 | 異常先体<br>(%)                        | 0.00      | 0.00  | ↑0.02 | 0.00   | 0.00       | 0.00  | 0.00  | 0.00   | /          | /    | /     | /      |
| 二重尾部<br>(%)     | 0.00                               | 0.00      | 0.00  | 0.00  | 0.00   | 0.01       | 0.00  | 0.00  | /      | /          | /    | /     |        |
| 旋回・湾曲<br>(%)    | 0.08                               | ↑0.30     | 0.15  | 0.21  | 0.14   | 0.12       | 0.28  | ↑0.36 | /      | /          | /    | /     |        |
| 異常サイズ<br>尾部 (%) | 0.01                               | 0.03      | 0.09  | 0.06  | 0.02   | 0.07       | 0.06  | 0.06  | /      | /          | /    | /     |        |

a (Freeman and Turkey の二重逆正弦変換による分散分析) 以外は分散分析、↑↓ :  $p < 0.05$  ↑↓ :  $p < 0.01$

表 4：結果の概要：剖検所見－親動物（つづき）

| 世代                                       |                    | 親 F0 児 F1 |       |        |        | 親 F1 児 F2A                                    |       |        |        | 親 F1 児 F2B |      |       |        |
|--|--------------------|-----------|-------|--------|--------|---|-------|--------|--------|------------|------|-------|--------|
| 投与量 (ppm)                                | 雄/雌                | 0/0       | 5/20  | 10/50  | 15/300 | 0/0   | 5/20  | 10/50  | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 |
| 平均膈開口日                                   |                    |           |       |        |        | 34.0  | 34.1  | 34.6   | ↑36.9  |            |      |       |        |
| 22 日間の平均発情周期日数                           |                    | 5.63      | 5.75  | 5.60   | 5.58   | 6.03  | 5.58  | 5.85   | 5.65   |            |      |       |        |
| 卵母細胞の定量化（平均個数） <sup>a</sup>              |                    |           |       |        |        |   |       |        |        |            |      |       |        |
|  | 小型                 | 53.15     |       |        | 52.45  | 53.23   |       |        | 58.18  |            |      |       |        |
|  | 生育中                | 8.72      |       |        | 7.20   | 7.90  |       |        | 7.28   |            |      |       |        |
|  | 大型                 | 0.59      |       |        | 0.65   | 0.87  |       |        | 0.73   |            |      |       |        |
| 肉眼的検査所見 <sup>b</sup> （所見が見られた動物数/検査動物数）  |                    |           |       |        |        |   |       |        |        |            |      |       |        |
|  | 精巢 <sup>1</sup>    | 0/40      | 0/40  | 0/40   | 1/40   | 雄の 3 例が同腹児を誕生させなかったが、それらの繁殖不能を説明する肉眼的所見はなかった。 |       |        |        |            |      |       |        |
| 顕微鏡的検査所見 <sup>b</sup> （所見が見られた動物数/検査動物数） |                    |           |       |        |        |   |       |        |        |            |      |       |        |
|  | 精巢 <sup>2</sup>    |           |       |        |        | 2/40  | 3/40  | 6/40   | ↑10/40 |            |      |       |        |
|  | 精巢上体 <sup>3</sup>  |           |       |        |        | 3/40  | 5/39  | 6/40   | ↑12/40 |            |      |       |        |
|  | 副腎(雌) <sup>4</sup> | 0/40      | ↑5/40 | ↑14/40 | ↑38/40 | 0/39  | 0/40  | ↑11/40 | ↑37/38 |            |      |       |        |
|  | 軽微                 | 0         | ↑5    | ↑14    | ↑10    | 0   | 0     | 8      | 3      |            |      |       |        |
|  | 軽度                 | 0         | 0     | 0      | ↑28    | 0   | 0     | 3      | ↑34    |            |      |       |        |
|  | 卵巣 <sup>5</sup>    | 0/39      | 0/40  | ↑19/40 | ↑39/40 | 0/40  | 0/40  | ↑11/37 | ↑40/40 |            |      |       |        |
|  | 軽微                 | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0     | 2      | 0      |            |      |       |        |
|  | 軽度                 | 0         | 0     | ↑19    | ↑15    | 0   | 0     | ↑9     | 2      |            |      |       |        |
|  | 中等度                | 0         | 0     | 0      | ↑23    | 0   | 0     | 0      | ↑29    |            |      |       |        |
|  | 顕著                 | 0         | 0     | 0      | 1      | 0   | 0     | 0      | ↑9     |            |      |       |        |
|  | 卵巣 <sup>6</sup>    | 8/40      | 6/40  | 4/40   | 14/40  | 8/40  | 5/38  | 5/37   | 11/40  |            |      |       |        |
|  | 卵巣 <sup>7</sup>    | 0/40      | 0/40  | 2/40   | 2/40   | 1/40  | 1/38  | 1/37   | 4/40   |            |      |       |        |
|  | 卵巣 <sup>8</sup>    | 3/40      | 2/40  | 3/40   | ↑10/40 | 7/40  | 4/38  | 4/37   | 5/40   |            |      |       |        |
|  | 脾(雌) <sup>9</sup>  | 25/40     | 23/40 | 28/40  | ↑34/40 | 18/40   | 18/40 | 16/40  | ↑33/40 |            |      |       |        |

a(平方根変換による分散分析)、b(Fisher's Exact 検定、申請者実施)以外は分散分析、↑↓: p < 0.05  
 ↑↓: p < 0.01、両側 Student's t 検定、↑↓: p < 0.05    ↑↓: p < 0.01

- |                        |              |
|------------------------|--------------|
| 1: 精巢上体および精巢の縮小並びに精巢弛緩 | 6: 卵巣間質組織の増加 |
| 2: 左右精細管の限局性変性         | 7: 卵巣嚢胞      |
| 3: 精子前駆細胞の発生           | 8: 嚢胞様卵胞細胞   |
| 4: 束状帯のびまん性微細脂肪変性      | 9: ヘモジデリン沈着  |
| 5: 卵巣間質細胞空胞化・肥大        |              |

表 5 : 結果の概要 : 剖検所見—同腹児

| 世代           |      | 親 F0 児 F1 |       |        |        | 親 F1 児 F2A |       |       |        | 親 F1 児 F2B |       |        |        |        |
|--------------|------|-----------|-------|--------|--------|------------|-------|-------|--------|------------|-------|--------|--------|--------|
| 投与量<br>(ppm) | 雄/雌  | 0/0       | 5/20  | 10/50  | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20  | 10/50  | 15/300 |        |
|              | 臓器重量 | 副腎        | 雄 U   | 0.027  | 0.025  | 0.028      | 0.029 | 0.028 | 0.028  | 0.028      | 0.027 | 0.033  | 0.033  | 0.028  |
| A            |      |           | 0.030 | 0.029  | 0.031  | ↑0.037     | 0.032 | 0.033 | 0.032  | 0.034      | 0.035 | 0.037  | 0.031  | 0.036  |
| 雌 U          |      |           | 0.025 | 0.025  | 0.025  | 0.024      | 0.025 | 0.026 | 0.028  | 0.026      | 0.026 | 0.029  | 0.027  | 0.026  |
| A            |      |           | 0.030 | 0.030  | 0.031  | 0.032      | 0.032 | 0.031 | 0.034  | ↑0.038     | 0.030 | ↑0.036 | 0.033  | ↑0.037 |
| 腎            |      | 雄 U       | 1.05  | 1.03   | 1.04   | 0.97       | 1.08  | 1.07  | 1.10   | 1.01       | 1.09  | 1.08   | 1.08   | ↓0.96  |
|              |      | A         | 1.18  | 1.19   | 1.18   | 1.23       | 1.23  | 1.22  | 1.25   | 1.30       | 1.18  | 1.21   | 1.20   | ↑1.29  |
|              |      | 雌 U       | 0.98  | 0.98   | 0.97   | 0.91       | 0.98  | 1.00  | ↑1.06  | 0.94       | 1.00  | 0.98   | 0.98   | 0.93   |
|              |      | A         | 1.20  | 1.20   | 1.18   | 1.24       | 1.23  | 1.21  | 1.27   | 1.35       | 1.19  | 1.21   | 1.20   | ↑1.30  |
| 肝            |      | 雄 U       | 4.61  | 4.62   | 4.67   | ↓4.22      | 4.50  | 4.52  | 4.65   | 4.27       | 4.68  | 4.79   | 4.72   | ↓4.09  |
|              |      | A         | 5.13  | ↑5.32  | ↑5.30  | ↑5.35      | 5.10  | 5.15  | 5.28   | 5.45       | 5.07  | 5.32   | 5.24   | ↑5.47  |
|              |      | 雌 U       | 4.27  | 4.35   | 4.26   | 3.98       | 4.06  | 4.20  | 4.39   | 3.81       | 4.43  | 4.29   | 4.31   | ↓3.91  |
|              |      | A         | 5.20  | 5.34   | 5.22   | 5.41       | 5.08  | 5.06  | ↑5.30  | ↑5.46      | 5.25  | 5.22   | 5.22   | 5.42   |
| 脳            |      | 雄 U       | 1.59  | 1.56   | ↓1.54  | ↓1.45      | 1.56  | 1.56  | 1.54   | ↓1.45      | 1.60  | 1.56   | 1.55   | ↓1.45  |
|              |      | A         | 1.79  | 1.81   | 1.76   | 1.87       | 1.76  | 1.81  | 1.77   | 1.89       | 1.74  | 1.82   | 1.75   | ↑1.97  |
|              |      | 雌 U       | 1.53  | 1.51   | 1.49   | ↓1.41      | 1.52  | 1.52  | 1.51   | ↓1.40      | 1.55  | 1.50   | ↓1.48  | ↓1.40  |
|              |      | A         | 1.89  | 1.87   | 1.84   | 1.94       | 1.92  | 1.85  | 1.84   | ↑2.04      | 1.85  | 1.87   | 1.83   | 1.97   |
| 脾            |      | 雄 U       | 0.373 | 0.364  | ↓0.340 | ↓0.257     | 0.347 | 0.350 | 0.331  | ↓0.268     | 0.377 | 0.367  | 0.355  | ↓0.273 |
|              |      | A         | 0.418 | 0.421  | ↓0.387 | ↓0.326     | 0.394 | 0.400 | 0.374  | ↓0.345     | 0.408 | 0.409  | ↓0.396 | ↓0.367 |
|              |      | 雌 U       | 0.330 | 0.316  | 0.312  | ↓0.231     | 0.306 | 0.327 | 0.291  | ↓0.233     | 0.329 | 0.330  | 0.307  | ↓0.248 |
|              |      | A         | 0.406 | 0.388  | 0.383  | ↓0.316     | 0.384 | 0.397 | ↓0.351 | ↓0.337     | 0.389 | 0.407  | 0.372  | ↓0.347 |
| 胸腺           |      | 雄 U       | 0.423 | 0.399  | ↓0.385 | ↓0.326     | 0.418 | 0.402 | 0.394  | ↓0.328     | 0.412 | 0.402  | 0.397  | ↓0.300 |
|              |      | A         | 0.476 | 0.461  | ↓0.435 | 0.412      | 0.476 | 0.463 | 0.445  | ↓0.421     | 0.447 | 0.444  | 0.438  | ↓0.401 |
|              |      | 雌 U       | 0.403 | 0.414  | 0.376  | ↓0.330     | 0.396 | 0.396 | 0.395  | ↓0.308     | 0.387 | 0.396  | 0.381  | ↓0.297 |
|              |      | A         | 0.497 | 0.512  | 0.462  | ↓0.447     | 0.496 | 0.484 | 0.474  | ↓0.444     | 0.460 | 0.487  | 0.460  | ↓0.410 |
| 精巣           | 雄 U  | 0.538     | 0.499 | ↓0.478 | ↓0.422 | 0.548      | 0.512 | 0.540 | ↓0.446 | 0.543      | 0.506 | 0.508  | ↓0.386 |        |
|              | A    | 0.597     | 0.574 | ↓0.539 | ↓0.528 | 0.619      | 0.576 | 0.608 | ↓0.562 | 0.585      | 0.554 | 0.556  | ↓0.509 |        |
| 卵巣           | 雌 U  | 0.039     | 0.039 | 0.036  | ↓0.031 | 0.032      | 0.037 | 0.035 | ↓0.029 | 0.037      | 0.037 | 0.033  | ↓0.030 |        |
|              | A    | 0.048     | 0.048 | 0.044  | ↓0.042 | 0.045      | 0.045 | 0.042 | 0.041  | 0.044      | 0.046 | 0.040  | 0.042  |        |

分散分析、↑↓ : p < 0.05    ↑↓ : p < 0.01

U : 絶対重量 (g)

A : 相対重量 (絶対重量/体重 ; %)



表 5 : 結果の概要 : 剖検所見 - 同腹児 (つづき)

| 世代           |     | 親 F0 児 F1               |      |       |        | 親 F1 児 F2A |      |       |        | 親 F1 児 F2B |      |       |        |
|--------------|-----|-------------------------|------|-------|--------|------------|------|-------|--------|------------|------|-------|--------|
| 投与量<br>(ppm) | 雄/雌 | 0/0                     | 5/20 | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 | 0/0        | 5/20 | 10/50 | 15/300 |
| 肉眼的検査<br>所見  |     | 検体投与に起因する肉眼的検査所見はなかった。  |      |       |        |            |      |       |        |            |      |       |        |
| 顕微鏡的検査<br>所見 |     | 検体投与に起因する顕微鏡的検査所見はなかった。 |      |       |        |            |      |       |        |            |      |       |        |

両側 Student' s t 検定、↑↓ :  $p < 0.05$    ↑↑ :  $p < 0.01$

(資料 毒-40)

(6) モリネート原体のラットにおける催奇形性試験

試験機関：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検 体：原体(純度 %)

試験動物：CrI:CD(SD)BRVAF/Plus™妊娠ラット(交配時約10週齢、体重の記載なし)  
1群雌26匹

試験期間：1989年4～5月

投与期間：妊娠6～15日目までの10日間(連続。膣スミア中に精子または膣栓が確認された日を妊娠0日とした)。

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0、2.2、35および140 mg/kg/dayの用量で、毎日1回強制経口投与した。投与量の設定は、用量設定予備試験の結果を参考にした。

試験項目：

母動物：生死および一般状態を毎日観察し、妊娠0、6、7、9、12、16および21日目に体重を測定した。

妊娠0～6、6～9、9～12、12～16および16～21日目の飼料摂取量を測定した。

妊娠21日目に動物を屠殺して血液を採取し、赤血球コリンエステラーゼ活性を測定した。口腔あるいは胸腔および腹腔内臓器を肉眼的異常の有無について観察した。母動物を帝王切開して、卵巣重量、妊娠子宮重量、黄体数、着床数および着床位置、生存胎児数、死亡胎児数および吸収胚数(前期、中期あるいは後期)を検査した。

胎 児：胎児体重を測定し、性別を判定した。外表変異、口蓋裂を含む奇形の有無を観察した。各同腹児の胎児の半数の内臓を観察し、常法にしたがって骨格標本を作製して、変異あるいは奇形の有無を含む骨格検査を行った。残りの半数の胎児を断頭後、ブアン液で固定し、Wilson法の修正法で頭部の連続切片を作製し観察した。また、体幹の軟部組織をStapleの修正法で検査した後、内臓を除去して骨格検査を行った。

結 果：結果を表1～3に示した。

140 mg/kg/day投与群で、妊娠15日目に1匹が切迫屠殺された。この動物の剖検では副腎の中等度の肥大および胃粘膜の褪色がみられた。他には死亡はみられなかった。

140 mg/kg/day投与群で、流産、赤血球コリンエステラーゼ活性の低下、体重および体重増加量の減少および飼料摂取量の減少などの母動物に対する毒性が

みられた。

140 mg/kg/day投与群で、着床後消失数の増加、早期および中期の吸収胎児数、生存胎児数の減少および平均胎児体重の減少および妊娠子宮重量の増加がみられた。

140 mg/kg/day投与群で外表変異、軟組織変異および骨格変異所見の統計学的に有意な増加がみられた。他にはいずれの用量においても構造的な奇形はみられなかった。

結 論：モリネートを最高140 mg/kg/dayの用量で妊娠ラットの器官形成期に投与した場合、140 mg/kg/day投与群で母動物に流涎、体重および体重増加量の減少、飼料摂取量の減少および赤血球コリンエステラーゼ活性の減少などの毒性症状がみられた。

胎児動物では140 mg/kg/dayの用量で、着床後消失数の増加、胎児体重の減少および発生学的変異数の増加がみられた。検体投与後に骨格構造の奇形数の増加(催奇形性)はみられなかった。したがって、本試験における無毒性量は、母動物および胎児動物のいずれにおいても35 mg/kg/dayであると考えられる。また、モリネートは、ラットに対して本試験のいずれの用量においても催奇形性がないと考えられる。

表1：催奇形性試験成績

| 投与量 (mg/kg/day)        |                         | 0                       | 2.2     | 35      | 140     |        |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|---------|---------|--------|
| 母動物                    | 交配動物数                   | 26                      | 26      | 26      | 26      |        |
|                        | 非妊娠動物                   | 動物数 <sup>1)</sup>       | 3(12)   | 3(12)   | 2(8)    | 2(8)   |
|                        |                         | 生存動物数 <sup>2)</sup>     | 3(100)  | 3(100)  | 2(100)  | 2(100) |
|                        | 妊娠動物                    | 動物数 <sup>1)</sup>       | 23(88)  | 23(88)  | 24(92)  | 24(92) |
|                        |                         | 生存動物数 <sup>3)</sup>     | 23(100) | 23(100) | 24(100) | 23(96) |
|                        | 一般状態                    | 0：流産                    | 0：流産    | 0：流産    | ↑9：流産   |        |
|                        | 赤血球コリンエステラーゼ活性          | 1667                    | 1618    | 1478    | ↓940    |        |
|                        | 途中死亡動物数<br>(切迫屠殺動物を含む)  | 0                       | 0       | 0       | 1       |        |
|                        | 体重<br>(g)               | (妊娠0日目)                 | 225     | 254     | 255     | 254    |
|                        |                         | (妊娠6日目)                 | 285     | 285     | 289     | 286    |
|                        |                         | (妊娠7日目)                 | 281     | 283     | 290     | 282    |
|                        |                         | (妊娠9日目)                 | 290     | 296     | 295     | 284    |
|                        |                         | (妊娠12日目)                | 306     | 310     | 308     | ↓288   |
|                        |                         | (妊娠16日目)                | 334     | 338     | 334     | ↓301   |
|                        |                         | (妊娠21日目)                | 410     | 418     | 407     | ↓328   |
| (妊娠21日目) <sup>a)</sup> |                         | 316                     | 314     | 315     | ↓280    |        |
| 体重増加量<br>(g)           | (妊娠0-6日)                | 30                      | 31      | 34      | 31      |        |
|                        | (妊娠6-7日)                | -1.1                    | -2.4    | 0.8     | -5.3    |        |
|                        | (妊娠7-9日)                | 9.4                     | 13      | 5.1     | 2.6     |        |
|                        | (妊娠9-12日)               | 16                      | 14      | 13      | ↓5.9    |        |
|                        | (妊娠12-16日)              | 28                      | 29      | 25      | ↓12     |        |
|                        | (妊娠16-21日)              | 76                      | 79      | 74      | ↓31     |        |
|                        | (妊娠6-9日)                | 7.6                     | 11      | 5.9     | ↓-2.7   |        |
|                        | (妊娠6-12日)               | 23                      | 25      | 19      | ↓2.1    |        |
|                        | (妊娠6-16日)               | 50                      | 53      | 44      | ↓16     |        |
|                        | (妊娠6-21日)               | 126                     | 133     | 118     | ↓41     |        |
|                        | (妊娠0-21日)               | 155                     | 164     | 152     | ↓73     |        |
|                        | 補正値                     | (妊娠6-21日) <sup>b)</sup> | 32      | 29      | 25      | ↓-7.2  |
|                        | (妊娠0-21日) <sup>c)</sup> | 61                      | 61      | 59      | ↓25     |        |

Dunnett's test ↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01

- 1) : カッコ内は該当する動物の割合 (%) を示す。  
 2) : カッコ内は全非妊娠動物数に対する割合 (%) を示す。  
 3) : カッコ内は全妊娠動物数に対する割合 (%) を示す。  
 a) : 21日目の体重－生殖器重量  
 b) : (21日目の体重－生殖器重量)－妊娠6日目の体重  
 c) : (21日目の体重－生殖器重量)－妊娠0日目の体重

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 1 : 催奇形性試験成績 (つづき)

| 投与量 (mg/kg/day) |                                | 0          | 2.2 | 35  | 140 |    |
|-----------------|--------------------------------|------------|-----|-----|-----|----|
| 母<br>動<br>物     | 飼料<br>摂<br>取<br>量<br>g/<br>day | (妊娠 0-6 日) | 23  | 22  | 23  | 22 |
|                 | (妊娠 6-9 日)                     | 21         | 21  | 20  | ↓16 |    |
|                 | (妊娠 9-12 日)                    | 22         | 22  | 22  | ↓20 |    |
|                 | (妊娠 12-16 日)                   | 23         | 23  | 23  | ↓19 |    |
|                 | (妊娠 16-21 日)                   | 29         | 27  | ↓25 | ↓20 |    |

Dunnett's test ↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01

表2：催奇形性試験成績

| 投与量 (mg/kg/day) |                              | 0     | 2.2                | 35    | 140   |      |
|-----------------|------------------------------|-------|--------------------|-------|-------|------|
| 母動物             | 供試動物数                        | 26    | 26                 | 26    | 26    |      |
|                 | 着床がみられた母動物数                  | 23    | 23                 | 24    | 23    |      |
|                 | 生存胎児を有する母動物数                 | 23    | 23                 | 24    | 21    |      |
|                 | 吸収胚がみられた母動物数                 | 10    | 9                  | 14    | ↑23   |      |
|                 | 着床に影響がみられた母動物数 <sup>a)</sup> | 13    | 11                 | 17    | ↑23   |      |
|                 | 黄体数                          | 16.6  | 16.4               | 16.8  | 17.5  |      |
|                 | 着床数                          | 13.8  | 15.0               | 14.4  | 15.1  |      |
|                 | 着床指数 (%) <sup>b)</sup>       | 82.1  | 91.7               | 86.9  | 88.5  |      |
|                 | 着床前消失 (%) <sup>c)</sup>      | 17.9  | 8.3                | 13.1  | 11.5  |      |
|                 | 着床生存指数 (%) <sup>d)</sup>     | 93.3  | 96.0               | 95.2  | ↓48.6 |      |
|                 | 着床後消失 (%) <sup>e)</sup>      | 6.7   | 4.0                | 4.8   | ↑51.4 |      |
|                 | 生存胎児数                        | 13.0  | 14.4               | 13.6  | ↓7.6  |      |
|                 | 死亡胎児数                        | 0.1   | 0.0                | 0.0   | 0.0   |      |
|                 | 胎児死亡率 <sup>2)</sup> (%)      | 早期    | 0.4                | 0.4   | 0.6   | ↑5.7 |
|                 |                              | 中期    | 0.2                | 0.1   | 0.2   | ↑1.1 |
|                 |                              | 後期    | 0.0                | 0.1   | 0.0   | 0.0  |
|                 | 奇形生存胎児の保有率 (%) <sup>f)</sup> | 0.9   | 1.8                | 1.8   | 1.3   |      |
|                 | 影響がみられた着床数 (%) <sup>g)</sup> | 7.5   | 5.8                | 6.5   | ↑52.2 |      |
| 生殖器重量 (g)       | 94.1                         | 103.6 | 92.1 <sup>h)</sup> | ↓48.4 |       |      |

Mann-Whitney U-test、↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

数値は同腹児単位で算出した値を示す。

a)：死亡胎児、吸収胎児および奇形がみられた生存胎児を含む。

b)：(着床数/黄体数)×100

c)：100-(着床指数)

d)：(生存着床数/総着床数)×100

e)：100-生存着床指数

f)：(奇形に分類された異常を有する胎児/総生存胎児数)×100

g)：[(死亡胎児+吸収胎児+奇形生存胎児)/総着床数]×100

h)：22匹の母動物の平均値(2匹が屠殺前に出産を開始したために除外された)

表3：催奇形性試験成績

| 投与量 (mg/kg/day)       |                        | 0                      | 2.2        | 35         | 140        |             |
|-----------------------|------------------------|------------------------|------------|------------|------------|-------------|
| 胎<br>児<br>動<br>物      | 同腹児数                   | 23                     | 23         | 24         | 21         |             |
|                       | 総胎児数                   | 299                    | 332        | 327        | 175        |             |
|                       | 性比(雌%)                 | 49.2                   | 52.7       | 45.1       | 48.0       |             |
|                       | 生存胎児重量(g)              | 5.4                    | 5.4        | 5.2        | ↓4.4       |             |
|                       | 外<br>表<br>異<br>常       | 検査胎児数                  | 299        | 332        | 327        | 175         |
|                       |                        | 検査同腹児数                 | 23         | 23         | 24         | 21          |
|                       |                        | 正常胎児数(%) <sup>1)</sup> | 298(99.69) | 328(98.73) | 321(98.35) | 163(↓93.64) |
|                       |                        | 変異胎児数(%) <sup>1)</sup> | 1(0.31)    | 3(0.96)    | 5(1.41)    | 12(↑6.36)   |
|                       |                        | 変異同腹児数                 | 1          | 1          | 5          | 10          |
|                       |                        | 奇形胎児数(%) <sup>1)</sup> | 0(0.00)    | 1(0.31)    | 3(0.81)    | 1(0.53)     |
|                       |                        | 奇形同腹児数                 | 0          | 1          | 3          | 1           |
|                       |                        | 主要所見 <sup>2)3)</sup>   |            |            |            |             |
|                       |                        | 所見\検査動物数               | 23         | 23         | 24         | 21          |
|                       |                        | 発育停止                   | 0          | 0          | 0          | 1           |
|                       | 脳露出                    | 0                      | 0          | 1          | 0          |             |
|                       | 水腫                     | 0                      | 0          | 1          | 0          |             |
|                       | 神経管閉鎖欠損                | 0                      | 0          | 1          | 0          |             |
|                       | 口蓋裂                    | 0                      | 0          | 1          | 0          |             |
|                       | 発育不全                   | 0                      | 2          | 4          | ↑9         |             |
| 皮膚の発生不全               | 0                      | 0                      | 1          | 0          |            |             |
| 短鼻                    | 0                      | 0                      | 1          | 0          |            |             |
| 欠尾                    | 0                      | 1                      | 0          | 0          |            |             |
| 軟<br>組<br>織<br>異<br>常 | 検査胎児数                  | 153                    | 166        | 160        | 88         |             |
|                       | 検査同腹児数                 | 23                     | 23         | 24         | 19         |             |
|                       | 正常胎児数(%) <sup>1)</sup> | 152(99.46)             | 164(98.84) | 159(99.31) | 63(↓71.05) |             |
|                       | 変異胎児数(%) <sup>1)</sup> | 0(0.00)                | 1(0.54)    | 0(0.00)    | 25(↑28.95) |             |
|                       | 変異同腹児数                 | 0                      | 1          | 0          | 11         |             |
|                       | 奇形胎児数(%) <sup>1)</sup> | 1(0.54)                | 2(1.16)    | 1(0.69)    | 0(0.00)    |             |
|                       | 奇形同腹児数                 | 1                      | 2          | 1          | 0          |             |
|                       | 主要所見 <sup>2)3)</sup>   |                        |            |            |            |             |
|                       | 所見\検査動物数               | 23                     | 23         | 24         | 19         |             |
|                       | 菱脳の嚢胞性拡張 重度            | 0                      | 1          | 0          | 0          |             |
| 口蓋裂                   | 0                      | 0                      | 1          | 0          |            |             |

Mann-Whitney U二標本 Rank Test、Fisherの直接確率検定(申請者実施) ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

1): カッコ内の数字は該当する所見がみられた動物の割合(%)

2): 数値は該当所見がみられた動物数

3): 対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた異常あるいは重度の異常のみを記した

表3：催奇性試験成績(つづき)

|                         |                       | 投与量 (mg/kg/day)           | 0           | 2.2         | 35           | 140          |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| 胎<br>児<br>動<br>物        | 軟<br>組<br>織<br>異<br>常 | 検査胎児数                     | 153         | 166         | 160          | 88           |
|                         |                       | 検査同腹児数                    | 23          | 23          | 24           | 19           |
|                         |                       | 正常胎児数 (%) <sup>1)</sup>   | 120 (75.36) | 125 (75.77) | 134 (82.57)  | 84 (1194.74) |
|                         |                       | 変異胎児数 (%) <sup>1)</sup>   | 33 (24.64)  | 40 (23.51)  | 25 (16.83)   | 4 (115.26)   |
|                         |                       | T 変異同腹児数                  | 16          | 15          | 14           | 4            |
|                         |                       | A 奇形胎児数 (%) <sup>1)</sup> | 2 (1.16)    | 2 (1.35)    | 1 (0.60)     | 0 (0.00)     |
|                         |                       | P 奇形同腹児数                  | 2           | 2           | 1            | 0            |
|                         |                       | L 主要所見 <sup>2)3)</sup>    |             |             |              |              |
|                         |                       | E 所見\検査動物数                | 23          | 23          | 24           | 19           |
|                         |                       | 法 腎盂中等度拡張                 | 1           | 1           | 0            | 0            |
|                         | 腹部・胸部逆位               | 0                         | 1           | 0           | 0            |              |
|                         | 精巣萎縮                  | 0                         | 0           | 1           | 0            |              |
|                         | 左尿管の回旋状 湾曲重度          | 1                         | 0           | 0           | 0            |              |
|                         | 骨<br>異<br>常           | 検査胎児数                     | 146         | 166         | 166          | 87           |
|                         |                       | 検査同腹児数                    | 23          | 23          | 24           | 21           |
|                         |                       | 正常胎児数 (%) <sup>1)</sup>   | 83 (56.06)  | 83 (49.40)  | 93 (57.02)   | 22 (1127.70) |
| 変異胎児数 (%) <sup>1)</sup> |                       | 63 (43.94)                | 82 (49.98)  | 71 (41.69)  | 65 (1172.30) |              |
| 変異同腹児数                  |                       | 20                        | 22          | 23          | 19           |              |
| 奇形胎児数 (%) <sup>1)</sup> |                       | 0 (0.00)                  | 2 (1.24)    | 2 (1.29)    | 2 (1.43)     |              |
| 奇形同腹児数                  |                       | 0                         | 2           | 2           | 2            |              |
| L 主要所見 <sup>2)3)</sup>  |                       |                           |             |             |              |              |
| E 所見\検査動物数              |                       | 23                        | 23          | 24          | 21           |              |
| 肋骨欠損                    |                       | 0                         | 0           | 2/23        | 0            |              |
| 仙椎欠損                    | 0                     | 1                         | 0           | 0           |              |              |
| 仙椎椎体部融合                 | 0                     | 0                         | 0           | 1           |              |              |
| 胸椎椎体部の複合奇形              | 0                     | 0                         | 0           | 1           |              |              |
| 胸椎の複合奇形                 | 0                     | 0                         | 1           | 0           |              |              |

Mann-Whitney U二標本 Rank Test、Fisherの直接確率検定(申請者実施) ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

1): カッコ内の数字は該当する所見がみられた動物の割合(%)

2): 数値は該当所見がみられた動物数(/検査動物数)

3): 対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた異常あるいは重度の異常のみを記した



(資料 毒-41)

(7) モリネート原体のマウスを用いた飼料混入投与による催奇形性試験

試験機関：Woodard Research (米国)

報告書作成年：1967年

検 体：原体(純度 %)

試験動物：マウス(ICR)、体重範囲：25~36 g、交尾確認雌1群10あるいは20匹

投与期間：検体投与は妊娠6日目から試験終了時まで行った。

方 法：検体を0、53、160 ppmの濃度で粉末飼料に混入し、マウスの妊娠6日目から帝王切開日(妊娠15日)まで摂取させる群および自然分娩日まで自由に摂取させる群に与えた。交配時に膣栓形成がみられた日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物：妊娠6、11、15、18日目に体重を測定し、この時点で、一般症状、行動を観察した。

18日目に試験群の半数をクロロホルム麻酔下に帝王切開し剖検した。また胎児数(死亡および生存児数)、外表異常、胎児体重、吸収胚数について観察および検査を行った。

各群の残りの半数については自然分娩させ、帝王切開と同様に母動物の剖検および新生児の検査を実施した。帝王切開および自然分娩した各群の胎児ないし新生児の半数を、ブアン液で固定し内部観察に供した。他の半数はアリザリンレッドS染色により骨格異常について検査した。

結 果：結果は次頁の表に示した。

親動物に対する影響：各投与群とも一般症状には特記すべき変化はみられず、また、親動物の死亡はなく、検体投与による影響は認められなかった。妊娠期間についても対照群と検体投与群の間で有意な差は認められなかった。24 mg/kg/日投与群(自然分娩群および帝王切開群ともに)妊娠率が、対照群と比較して統計学的に有意に減少したが、これは着床後に検体投与を開始しているため、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。同腹あたりの胎児数、吸収胚数等の繁殖に関する検査においても検体投与による影響は認められなかった。

児動物に対する影響：骨格異常の検査では対照群に4例、投与群に2例の異常が認められたが、奇形ではなく変異であり、検体投与による骨格の奇形は認められなかった。また化骨率にも影響は認められなかった。

内臓の異常の検査においても若干の異常が認められたが、これら異常の頻度は非常に低く、検体投与による影響ではなかった。胎児の性比にも検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

| 投与量 (mg/kg/日)<br>(飼料中検体濃度) |         | 0     | 8<br>(53 ppm) |             | 24<br>(160 ppm) |             |     |    |
|----------------------------|---------|-------|---------------|-------------|-----------------|-------------|-----|----|
| 投与期間                       |         |       | 6日～<br>分娩時    | 6日～<br>15日目 | 6日～<br>分娩時      | 6日～<br>15日目 |     |    |
| 親動物                        | 一般症状    | 異常なし  |               |             |                 |             |     |    |
|                            | 死亡率     | 0     | 0             | 0           | 0               | 0           |     |    |
|                            | 妊娠率 (%) | 19/20 | 13/20         | 7/9         | 12/20           | 4/10        |     |    |
|                            |         | (95)  | (65)          | (78)        | (60)            | (40)        |     |    |
|                            | 肉眼的病理検査 | 異常なし  |               |             |                 |             |     |    |
|                            | 生存胎児数   | (a)   | 117           | 57          | 40              | 80          | 22  |    |
|                            |         | (b)   | 91            | 71          | 32              | 65          | 10  |    |
|                            | 吸収胚数    | (a)   | 2             | 0           | 3               | 5           | 0   |    |
|                            |         | (b)   | 11            | 14          | 0               | 1           | 7   |    |
|                            | 死亡胎児数   | (a)   | 4             | 0           | 0               | 1           | 0   |    |
| (b)                        |         | 2     | 6             | 0           | 1               | 0           |     |    |
| 児動物                        | 体重 (g)  | (a)   | 1.2           | 1.2         | 1.2             | 1.1         | 1.5 |    |
|                            |         | (b)   | 1.2           | 1.3         | 1.5             | 1.4         | 1.3 |    |
|                            | 外表異常    | 異常なし  |               |             |                 |             |     |    |
|                            | 骨格異常    | 検査胎児数 | (a)           | 66          | 36              |             | 40  |    |
|                            |         |       | (b)           | 49          | 28              |             | 32  |    |
|                            | 胸骨分節異常  |       | 4             | 0           | 1               | 1           | 0   |    |
|                            | 内臓異常    | 検査胎児数 | 雄             | 45          | 38              | 13          | 41  | 10 |
|                            |         |       | 雌             | 50          | 26              | 14          | 34  | 2  |
|                            |         | 口蓋裂   |               | 1           | 3               | 0           | 0   | 1  |
|                            |         | 鼻中隔不全 |               | 1           | 2               | 0           | 0   | 0  |
| 第三脳室異常                     |         |       | 0             | 0           | 0               | 1           | 0   |    |
| 右眼不全                       |         | 0     | 1             | 0           | 0               | 0           |     |    |

(a) : 帝王切開群

(b) : 自然分娩群

結論 : 以上の結果により、本検体を妊娠中のマウスに飼料混入投与した場合の母動物、胎児および新生児に対する無毒性量は、24 mg/kg/日以上と判断された。また、本検体の8および24 mg/kg/日投与では胎児に対する催奇形性は認められなかった。

(資料 毒-42)

(8) モリネート原体のウサギを用いた強制経口投与による催奇形性試験

試験機関：Stauffer Chemical Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1985年

検 体：原体(純度98.8%)

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、26～29週齢  
平均体重約4.1 kg、妊娠雌16～17匹

投与期間：妊娠から帝王切開出産または自然分娩出産時まで。検体投与は妊娠7日目から19日目まで13日間にわたり行った。

方 法：本検体をコーン油に溶解し、0、2、20および200 mg/kgの用量で、妊娠7日の体重に基づいて、妊娠7日から19日目まで13日間1日1回経口投与した。投与液量は0.5 mL/kgとした。

試験項目：

親動物：一般症状を毎日観察した。妊娠0、7、14、21、29日目に体重を測定し、各測定区について、また試験期間を通じての体重増加量を算出した。摂餌量は体重と同一時期に測定した。試験期間中の死亡または屠殺動物は、可能なかぎり死因を調べた。流産した動物は屠殺し、剖検するとともに生殖器官について詳細に検査した。  
妊娠29日目に体重測定後屠殺し、子宮を摘出し重量を測定後、母動物の腹胸腔内の諸組織について肉眼的病理検査を行った。さらに肝、腎、脾、副腎、卵巢、また子宮および胎盤の重量を測定した。  
卵巢および子宮内部について黄体、吸収胚、着床に関する観察・検査を行った。

児動物：子宮から摘出後、生死を判定した。死亡胎児の外表検査は行ったが、統計処理からは除外した。生存胎児は体重を測定し、外表異常の観察をした。体重が各同腹群内の平均値の3/4以下の動物は小胎児とみなした。また、腹胸腔内および頭蓋内の諸組織を観察し性別の判定を行い発育および骨格異常に関する検査も行った。

結果：親動物

|                |  |                       |     |                |                  |
|----------------|--|-----------------------|-----|----------------|------------------|
| 投与量 (mg/kg/日)  |  | 0                     | 2   | 20             | 200              |
| 交尾確認動物数        |  | 16                    | 16  | 16             | 17               |
| 不妊動物数          |  | 0                     | 1   | 3              | 0                |
| 死亡数            |  | 0                     | 0   | 1 <sup>a</sup> | 0                |
| 流産動物数          |  | 1                     | 1   | 1              | 4                |
| 帝王切開動物数        |  | 5                     | 14  | 11             | 13               |
| 一般症状           | 上記流産以外の各所見の発生頻度に各群間で差はみられなかった(一般症状所見①) |                       |     |                |                  |
| 体重             | 有意差なし                                  |                       |     |                |                  |
| 体重増加量 (g)      | 1, 2, 4週目                              | 有意差なし                 |     |                |                  |
|                | 第3週目                                   | -75                   | 7.6 | -15            | ↓270             |
| 摂餌量            | 有意差なし                                  |                       |     |                |                  |
| 肉眼的病理検査        | 各所見の発生頻度に各群間で差はみられなかった(肉眼的病理所見②)       |                       |     |                |                  |
| 臓器重量 (絶対および相対) | 肝                                      |                       |     |                | ↑絶 120<br>↑相 119 |
|                | 他                                      | 副腎、腎、脾、卵巣、子宮、胎盤に有意差なし |     |                |                  |
| 妊娠動物当たり        | 黄体数                                    | 10.3                  | 9.9 | 10.1           | 9.7              |
|                | 着床数                                    | 8.7                   | 8.6 | 10.0           | 9.7              |
|                | 生存胎児数                                  | 7.7                   | 8.3 | ↑9.7           | 9.7              |
|                | 死亡胎児数                                  | 0.0                   | 0.1 | 0.0            | 0.0              |
|                | 吸収胚数 初期                                | 0.6                   | 0.0 | 0.2            | 0.3              |
|                | 中期                                     | 0.0                   | 0.0 | 0.0            | 0.0              |
|                | 後期                                     | 0.4                   | 0.2 | 0.1            | 0.2              |

数値は対照群に対する変動率(%) (臓器重量)

体重増加量↑↓: P<0.05(検定法不明)

a: 妊娠27日に死亡。剖検では死因とすべきものはみられなかった。

①一般症状所見: 前歯欠損、着色眼脂、眼脂、下痢、口唇からの赤色物排出、赤色尿、後肢裂傷、前後肢痂皮

②肉眼的病理所見: 腎: 皮質一髓質結合組織周縁部黄褐色化、暗色化、被膜表面透明囊/肝: 暗褐色化、淡色化、脂肪肝/肺: 肺泡褐色巣/卵巣: 脂肪組織または被膜表面透明囊胞/脾: 周縁部紫色巣/胃: 腺部粘膜陷凹巣、大量または少量の被毛/膀胱: 赤色液貯留/頸部: 擦過傷

児動物

| 投与量 (mg/kg/日)                             | 0                                       | 2                       | 20                                       | 200                     |
|---|---|-------------------------|--|-------------------------|
| 胎児重量 (g)                                  | 40                                      | 38                      | 36                                       | 39                      |
| 胎盤重量 (g)                                  | 7.5                                     | 6.8                     | 6.4                                      | 7.4                     |
| 性比(雌の割合) (%)                              | 46                                      | 45                      | 50                                       | 45                      |
| 尾椎骨骨化/生存児                                 | 14.5                                    | 14.3                    | 14.6                                     | 14.6                    |
| 検査動物数                                     | 115                                     | 116                     | 107                                      | 96                      |
| 外表異常(第3度以上 <sup>a</sup> )                 |   | 二分脊椎(1)                 |  |                         |
| 内部異常(第3度以上 <sup>a</sup> )<br>Wilson法により検査 | 網膜異常(7)<br>後頭葉の嚢胞性拡張(6)<br>後頭葉の拡張(2)    | 網膜異常(1)<br>後頭葉の嚢胞性拡張(5) | 網膜異常(5)<br>後頭葉の嚢胞性拡張(3)<br><br>嗅覚球の縮小(3) | 網膜異常(3)<br>後頭葉の嚢胞性拡張(4) |
| Staple法により検査                              | 脳側室の拡張(1)<br>脊椎の嚢胞性拡張(1)<br>心膜内に液体貯留(1) | 心膜内に液体貯留(2)             |  |                         |
| 骨格検査(第3度以上 <sup>a</sup> )                 | 脊椎欠損(1)                                 | 二分脊椎(1)                 | 脊椎欠損(1)                                  | 脊椎欠損(1)<br>肋骨癒合         |

( ) 数字は例数

a: 異常の等級について

第1度: 通常対照群で生ずるかまたは人為的と考えられるような変化

第2度: 既知の催奇形性物質で増加する変化または背景となるデータが未知の場合の変化。

通常、変異個体または発育の遅れを示唆するような変化は、第1度および第2度に含まれる。第1度または第2度の異常は、正常な生活過程を阻害しない。

第3度: 正常な生理学的作用を阻害するが、致死性ではない。この等級での異常は障害がそれ以上に強まるかまたは重大な傷病となる可能性は少ない。

第4度: 致死性の明らかな奇形を有する場合

母動物: 母動物の一般症状には、特に用量に関連して所見の増加は認められなかった。

妊娠末期の流産が200 mg/kg/日投与群で4例みられ、対照群を含むその他の各群でも各1例ずつみられた。薬物投与の影響と考えられた。

母動物の体重については妊娠期間および投与期間を通じて各投与群とも対照群に比べ、統計学的に有意な差は認められなかった。しかし、200 mg/kg/日投与

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

群における妊娠14～21日間の体重増加量には、有意な低下が認められた。この体重増加量の差は上述の流産例の体重成績を含めたためであった。また、同群では肝の絶対および相対重量に有意な増加が認められた。

児動物；200 mg/kg/日投与群で胸骨分節不完全骨化および第15肋骨の短小化などのわずかな増加がみられた。これらの異常は母動物に対する毒性の二次的な影響と考えられた。

結 論：以上の結果より、本検体を妊娠ウサギに強制経口投与した場合の母動物および胎児に対する無毒性量は、いずれも20 mg/kg/日と判断される。  
また、毒性学的影響がみられる200 mg/kg/日投与群においても催奇形性は認められなかった。

## 11. 発達神経毒性

(資料 毒-43)

モリネート原体のラットを用いた次世代神経毒性試験

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体純度：原体 (純度 %)

供試動物：Alpk:APfSD 系妊娠雌ラット、1 群 30 匹、投与開始時約 12 週齢

投与期間：P 世代；妊娠 7 日から哺育 11 日までの期間

(試験期間；1995 年 7 月 17 日～1995 年 10 月 26 日)

投与方法：検体を 0、20、75、300 ppm の濃度で粉末基礎飼料に混入し、妊娠 7 日から哺育 11 日まで自由に摂食させた。対照群、投与期間以外の期間および離乳後の F1 世代には粉末基礎飼料のみを同様に摂食させた。

用量設定根拠：

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

母動物：

一般状態および死亡率；全試験期間に全動物の生死を含む詳細な状態観察（自律神経機能、痙攣、振戦、異常運動機能、異常行動、異常姿勢、歩行異常、反復運動および一般毒性徴候など）を毎日行った。

交配および妊娠の確認；交配は同系の雄と一晚同居させ、翌朝膣垢中の精子により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠 1 日とした。

体重；全動物の体重を妊娠 1、7、10、13、16、19 および 22 日、哺育 1、4、7、10、13、16、19、22、25 および 29 日に測定した。また、妊娠 1 日の体重に基づいて補正体重を算出した。

摂餌量；全動物の摂餌量は、妊娠 1～4、4～7、7～10、10～13、16～19 および 19～22 日、哺育 1～4、4～7、7～10、10～12、12～13、13～16、16～19、19～22、22～25 および 25～29 日に測定した。

繁殖成績；妊娠期間、出生率、同腹児体重、児動物体重を測定した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

肉眼的病理検査；死亡動物を含む全動物について剖検を行い、死亡動物については着床痕の検査も行った。

児動物；

一般検査；詳細な状態観察を分娩後1～5日の間は毎日、それ以降は体重測定時および神経行動学的試験実施前に行った。体重は分娩後5、12、18、22日および29日（離乳）から57日までの間は週に1回の頻度で測定し、試験終了前（63日）にも測定し、補正体重も算出した。

発育分化；全雌動物の膈開口を29日以降毎日観察し、全雄動物の包皮分離を43日以降毎日観察し、それぞれが認められた時の週齢を評価した。

神経行動学的検査；以下の自発運動量、学習および記憶試験、聴覚性驚愕試験を実施した。

自発運動量；各同腹児から雌雄各1匹を選抜し、分娩後14、18、22日および60日に自発運動量を測定した。自発運動量は自動活動記録装置を用いて5分間隔で10回測定した。

学習および記憶試験；各同腹児から雌雄各1匹を選抜し、分娩後21日および59日に学習試験を実施し、その3日後である分娩後24日および62日に記憶試験を実施した。学習および記憶試験は、Y型水迷路を用いて、適切な1箇所には非常はしごを設置し、はしごを見つけるのに要した時間を6回評価した。21および59日の2回の学習試験に使用したはしごの位置は変更したが、学習後の記憶試験のはしごの位置は学習試験と同じ位置とした。またそれぞれの試験の直後、水迷路の直線水路を用いて遊泳能を1回評価した。

聴覚性驚愕試験；各同腹児から雌雄各1匹を選抜し、分娩後23および61日に自動記録装置を用いて実施した。試験は、バックグラウンドノイズレベル（約35 dB）を維持した条件下で5分間の馴化後、各ラットを合計50試行に供した（約110 dB；40 msec 持続時間；10秒の中間試行間隔；100 msec の記録時間帯）。10試行の各ブロック（各試験日にセッション当たり10試行の5ブロック）における平均反応振幅および最大振幅までの時間を測定した。

病理学的検査；分娩後12日に各同腹児から雄あるいは雌1匹を選抜し、最高1群雌雄各12匹を屠殺し、以下の検査に供した。さらに63日に同様に最高1群雌雄各20匹を選抜し、以下の検査に供した。

肉眼的病理検査；死亡動物を含む全動物について剖検を行ったが、分娩後18日までに死亡または切迫屠殺した動物については実施しなかった。



脳重量、長さおよび幅；分娩後 12 および 63 日には最高で 1 群雌雄各 12 匹について二酸化炭素の暴露によって屠殺し、脳を直ちに摘出し、10%中性緩衝ホルマリンナトリウムに浸漬固定した。少なくとも 24 時間の間隔をおいた後、脳を取り出して脳重量、脳の長さおよび幅を測定した。分娩後 63 日にはさらに最高で 1 群雌雄各 8 匹を屠殺し、前述と同様の方法で処理および測定したが、脳は固定しなかった。脳の長さは嗅球の吻端から脳の尾方端（切断）までとし、幅は大脳半球の最大幅とした。

病理組織学的検査；分娩後 12 日に 1 群雌雄各 6 匹から摘出した脳をパラフィン包埋し、薄切後ヘマトキシリンおよびエオジン染色して検鏡した。また、分娩後 63 日には 1 群雌雄各 8 匹の児動物をバルビツール酸系睡眠薬による深麻酔下で推定体重にほぼ等しい量の改変 Karnovsky 固定剤で約 100 mmHg の圧力で約 20 分間灌流し、脳重量および採寸後、脳および腓腹筋はパラフィン包埋し、薄切後ヘマトキシリンおよびエオジン染色して検鏡した。後根神経節および脊髄神経根が付着した腰部および頸部脊髄の組織片は、脱灰して同様に処理した。残りの組織はアルルダイトで包埋し、トルイジンブルーで染色した。なお、20 および 75 ppm 投与群については脳のみを検査した。以下に採取した組織について記載する。

前脳、大脳、中脳、小脳、橋および延髄を含む脳を 7 分割した横断面を検査した。

頸部 (C3-C6) 脊髄および腰部 (L1-L4) 脊髄の横断面を検査した。

脊髄神経根および後根神経節は C3-C6 および L1-L4 レベルから採取し、ガッセル神経節は三叉神経から採取して検査した。

坐骨神経の横断面および縦断面ならびに腓腹神経および脛骨神経の横断面を検査した。

腓腹筋のサンプルは横断面を検査した。

#### 肉眼的異常組織：

形態計測解析；分娩後 12 および 63 日に病理組織学的検査に供した児動物から摘出した下記の組織について高さ、長さ、幅および厚さを測定し、対体重比および補正值も算出した。

前頭皮質、背側皮質、外側皮質、梨状皮質、海馬、脳梁、視床、小脳の山頂前裂の内顆粒層および分子層、小脳の錐体前裂の内顆粒層および分子層。

表 1 : 試験方法の概要

| 世代 | 期間        | 交配・調整・選抜                             | 観察・検査項目  |
|----|-----------|--------------------------------------|--|
| P  | 妊娠(3週間)   | 雌雄を一晩同居させ、翌朝膈垢中の精子を確認(妊娠1日)          | 詳細な状態観察および生死を毎日。体重および摂餌量は定期的に測定  |
|    | 妊娠7日      | 混餌経口投与開始                             |  |
|    | 出産        |                                      | 繁殖成績の観察: 妊娠期間、出生率、同腹児体重、児動物体重  |
|    | 哺育(29日)   | 分娩後5日目各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合、雌雄計8匹) | 詳細な状態観察は分娩後5日までは毎日、それ以降は体重および神経行動学的検査時に観察  |
|    | 分娩後5日     | 神経行動学的検査用動物の選抜                       | 各同腹児から雌雄各1匹  |
|    | 分娩後11日    | 混餌経口投与終了                             |  |
|    | 分娩後12日    | 病理検査用動物を選抜                           | 1群雌雄各12匹(最大)を脳重量、脳の採寸および剖検した。このうち雌雄各6匹を病理組織学的検査、形態計測解析に供した。  |
| F1 | 分娩後14~62日 |                                      | 神経行動学的検査: 自発運動量(分娩後14、18、22、60日)、学習(分娩後21、59日)および記憶試験(分娩後24、62日)、聴覚性驚愕試験(分娩後23、61日)および遊泳能(分娩後21、24、59、62日) |
|    | 離乳        | 分娩後29日に離乳                            | P世代親動物を屠殺、剖検。<br>F1児動物の膈開口(29日以降毎日)、包皮分離(43日以降毎日)を観察。  |
|    | 分娩後63日    | 病理検査用動物を選抜                           | F1児動物を屠殺。1群雌雄各20匹(最大)脳重量、脳の採寸および剖検した。このうち1群雌雄各8匹を病理組織学的検査、形態計測解析に供した。                                      |

試験結果：母動物およびF1児動物の検査成績を表2～3に示した。

検体摂取量：妊娠期間中および哺育期間中の母動物の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

1日あたり平均検体摂取量

| 投与量 (ppm)          |      | 20  | 75   | 300  |
|--------------------|------|-----|------|------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg/日) | 妊娠期間 | 1.8 | 6.9  | 26.1 |
|                    | 哺育期間 | 2.7 | 10.0 | 36.1 |

母動物：

一般状態および死亡率：試験期間中に検体投与に起因した一般状態変化および死亡は認められなかった。対照群、20 および 75 ppm 群の各 1 匹が死産したため、妊娠 23～24 日に中間屠殺した。

体重：300 ppm 群において、妊娠 10～22 日および分娩後 1～29 日の間で補正体重の有意な減少が認められ、同時期の対照群に対し妊娠期間中は約 7%低下し、哺育期間中は 5～11%低下した。75 ppm 群では妊娠 13～16 日の間で補正体重の有意な減少がみられ、哺育期間中は全期間を通して対照群より僅かに減少し、分娩後 7、13、19 および 22 日に有意差が認められた。20 ppm 群では妊娠期間中に有意差はみられず、哺育期間中は全期間を通して対照群より僅かに減少し、分娩後 7、19、22、25 および 29 日に補正体重の有意な減少がみられた。しかし、20 および 75 ppm 群におけるこれら差異は、妊娠および哺育期間中とも小さな変化であったため、毒性学的意義はないものと考えられた。

摂餌量：300 ppm 群の摂餌量は、嗜好性への影響がみられ、妊娠および哺育期間中とも有意に減少した。20 および 75 ppm 群では検体投与に起因した摂餌量への影響は、妊娠および哺育期間を通してみられなかった。

(申請者注：75 ppm 群では妊娠中に摂餌量の減少はみられなかったが、哺育 13～16 日および 19～22 日に有意な減少がみられ、それぞれ対照群の 7%および 6%の低下であった。また同群の哺育期間中の体重も僅かな減少が認められ、児動物の体重も哺育 22 日に僅かに減少した(対照群より雄で約 5%、雌で約 6%低下)。これらの変化は摂餌量の減少に関連している可能性も考えられるが、いずれもその程度は小さく、また一過性であったことから、毒性学的有意性はないものと考えられる。20 ppm 群では妊娠期間中に一過性の摂餌量の減少がみられたが、この期間中に 75 ppm 群に変化がみられなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられる。)

繁殖成績：300 ppm 群において、出生児の平均体重が有意に減少し、同腹児の平均総体重も対照群よりわずかに減少したが、有意差はみられなかった。妊娠期間、同腹児数、出生児数あるいは死産児数に対する影響はみられなかった。20 およ

び 75 ppm 群では検体投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

児動物；

一般状態および死亡率；分娩後 5 日までの観察において、300 ppm 群に雌児動物の小型化がわずかに増加し、死亡率もわずかに増加した。分娩後 5 日の調整以降、300 ppm 群に死亡率のわずかな増加および紅涙、流涙および小型化の発生率のわずかな増加がみられた。20 および 75 ppm 群では検体投与に起因する一般状態および死亡率の増加はみられなかった。

体重；300 ppm 群の雌雄児動物において、分娩後 5 日から試験終了まで統計学的に有意な平均体重の減少がみられた。最大影響は雌雄児動物とも分娩後 12 日に発現（対照群より雄で約 27%、雌で約 28%減少）し、それ以降は徐々に回復し、試験終了時の平均体重は対照群より約 9~12%低かった。75 ppm 群の雌雄児動物の平均体重も試験期間をとおして時折同時期の対照群より僅かに低下したが、殆どの場合、有意差はみられなかった。最大影響は 22 日に発現し、対照群より雄で約 5%、雌で約 6%減少した。20 ppm 群では、体重に対する影響はみられなかった。

発育分化；300 ppm 群に包皮分離および陰開口までの平均日数が対照群より約 1~2 日遅延した。20 および 75 ppm 群では検体投与の影響はみられなかった。

自発運動量；300 ppm 群の雄児動物において、22 日の検査時の平均自発運動量総運動量の有意な増加がみられたが、同様の変化が他の検査時に存在しなかったため、また投与に関連した影響が同群の雌にみられなかったことから、この変化は偶発的なものであり、投与に関連しないものと判断された。20 および 75 ppm 群では検体投与の影響はみられなかった。

学習および記憶試験；300 ppm 群において、直線水路の遊泳時間が 21 日の検査で増加したが、他の全ての検査では対照群と同等であった。

また 21 日の学習試験中に試行の成功率の僅かな低下が、同群の雌雄児動物における全てのカットオフ時間にみられたが、有意差は殆ど認められなかった。これら差異は、おそらく直線水路でみられた遊泳時間の僅かな増加に関係すると考えられ、学習に対する影響によるものではないと考えられた。24 日の記憶試験中、雄児動物における 3 秒カットオフ時間および雌における全てのカットオフ時間に試行の成功率の僅かな低下がみられたが、有意差は殆どみられなかった。

20 あるいは 75 ppm 群において検体の影響はみられなかった。

59 日の学習および 62 日の記憶試験において、投与に関連した影響はみられな

かった。

成功した試行の割合は、両週齢とも学習段階より記憶段階で有意に増加し、課題に対し学習したことを示していた。

(申請者注：75 ppm 群において、24 日の記憶試験中に雌動物の 6 秒カットオフ時間に試行の成功率の有意な低下がみられたが、それ以外の時間は、対照群とほぼ同等もしくは増加していたため、検体の影響ではないと考えられる。75 ppm 群の 21 日の学習試験および 20 ppm 群の 21 日の学習試験ならびに 24 日の記憶試験における試行の成功率は、ほとんどのカットオフで対照群と同等以上であったため、検体の影響はなかったと考えられる。59 日の学習試験において、20 および 75 ppm 群の雌に有意な減少が散見されたが、300 ppm 群に影響はみられなかったこと、62 日の記憶試験において影響がみられなかったことから、検体の影響ではないと考えられる。)

聴覚性驚愕試験；23 日の試験において、300 ppm 群の雄児動物および 20、75 および 300 ppm 群の雌児動物の群平均驚愕時振幅が有意に低下し、雌のデータは用量反応関係を示した。

61 日の検査では、300 ppm 群の雌児動物においてのみ統計学的に有意な群平均驚愕時振幅の低下がみられた。

最大振幅までに要した群平均時間に関しては、23 日の検査時に 300 ppm 群の雄児動物においてのみ増加し、61 日の検査時では同群の雌児動物において増加した。

脳重量および採寸；300 ppm 投与群の雌雄児動物において、12 日に測定した群平均絶対脳重量および長さは、同投与群の雌児動物における脳の絶対幅と併に同時期の対照群より統計学的に有意に減少した。しかしながら、最終体重で補正した場合、これら動物の脳重量、長さおよび幅は対照群と同等であった。

20 あるいは 75 ppm 投与群の児動物において、12 日の検査における脳重量、長さあるいは幅に影響はみられなかった。

300 ppm 群の雌雄児動物において、63 日に測定した群平均絶対脳重量は、同時期の対照群より統計学的に有意に減少した。しかしながら、最終体重で補正後、雄の脳重量は対照群と同等であったのに対し、雌児動物では同時期の対照群より統計学的に有意に減少したままであった。63 日の検査における 20 あるいは 75 ppm 投与群の児動物の脳重量、長さあるいは幅もしくは 300 ppm 投与群の児動物の脳の長さおよび幅に影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査；いずれの投与群においても検体投与の影響はみられなかった。

形態計測解析；12 日の検査において、300 ppm 群の雌のみに前頭皮質の高さ (2A) お

よび幅 (2B) に僅かな減少がみられ、雌雄に外側皮質 (3B) および梨状皮質 (4B) の厚さの僅かな減少がみられた。さらに雄あるいは雌に小脳の高さ (8H) および長さ (8L)、山頂前裂の内顆粒層 (8PCF1) および分子層 (8PCFM) の厚さおよび/あるいは錐体前裂の内顆粒層 (8PPF1) および分子層 (8PPFM) の厚さの僅かな減少がみられた。75 ppm 群の雄あるいは雌では、小脳の高さ (8H)、山頂前裂の内顆粒層 (8PCF1) の厚さおよび/あるいは錐体前裂の内顆粒層 (8PPF1) および分子層 (8PPFM) の厚さの僅かな減少がみられた。20 ppm 群の動物の小脳に对照群との差異が時折みられたが、これらは概して単独で発生した所見もしくはいかなる傾向も形作らなかったことから、投与に関連しないものと判断された。検体投与群の海馬、脳梁あるいは視床の採寸において、对照群との差異が散見されたが、これらは概して単独で発生した所見もしくはいかなる傾向も形作らなかったことから、投与に関連しないものと判断された。

63 日の検査において、300 ppm 群の雄および/あるいは雌の前頭皮質の高さ (2A) および幅 (2B) の僅かな減少、中線から海馬 (3D および 4G) までの長さにおける僅かな減少がみられた。これら動物の皮質あるいは海馬において、投与に起因すると判断された他の変化はみられなかった。さらに、小脳の長さ (8L) の僅かな減少および山頂前裂の内顆粒層 (8PCF1) および分子層 (8PCFM) の厚さの僅かな増加もみられた。

300 ppm 群の動物の他の脳領域あるいは 20 もしくは 75 ppm 群の動物の脳の形態計測に変化はみられなかった。梨状皮質の厚さの僅かな減少が、全群の動物のレベル 3C でみられた。しかしながら、明らかな用量反応関係が存在しなかったこと、同様の変化はこの投与群の動物の梨状皮質の他の領域 (例えば 4B あるいは 5B) においてみられなかったため、この所見は投与に起因するものではないと判断された。

以上の結果から、妊娠および哺育中に本剤を混餌投与した場合、300 ppm 群に母体毒性 (体重および摂餌量の減少) が認められ、分娩後 5 日までに児動物の体重減少および死亡率の増加を誘発した。F1 試験中、これら動物の出生児は、死亡率の増加、体重減少、発育分化の指標の発現の遅延、学習/記憶試験における能力低下および聴覚性驚愕試験における驚愕時振幅の減少と最大振幅に達するまでの時間の増加を示した。脳重量、長さおよび幅の減少、脳の皮質、海馬および小脳領域のいくつかの形態計測の減少もこれら児動物において明白であった。しかしながら、全ての影響は試験初期に最も顕著であり、試験終了時に回復していた。これは、影響が可逆性であり、非可逆性の発生神経毒性というよりむしろ発育分化の遅延を表していることを示唆した。75 ppm 群の児動物において、体重、雌の驚愕時振幅および小脳領域のいくつかの形態計測のわずかな減少が試験の初期段階でみられた。20 ppm 群では雌児動物のみに 23 日に実施した聴覚性驚愕試験における驚愕時振幅

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

の減少が認められた。75 および 20 ppm 群の全ての影響は 63 日までに完全に回復した。20 あるいは 75 ppm 群の雌において見られた影響は、発育遅延を示唆する一過性の影響と考えられた。

したがって、本剤を妊娠 7 日から哺育 11 日まで親ラットに投与した場合の児動物に対する無毒性量は、75 ppm（母動物：妊娠期間中；6.9 mg/kg/日、哺育期間中；10.0 mg/kg/日）であると判断される。

表 2 : P 世代母動物の結果概要

| 投与量 (ppm)                 |                    | 0       | 20                        | 75                           | 300                           |
|---------------------------|--------------------|---------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 動物数                       |                    | 30      | 30                        | 30                           | 30                            |
| 一般状態                      |                    | -       | -                         | -                            | -                             |
| 死亡数                       |                    | 0       | 0                         | 0                            | 0                             |
| 中間屠殺 (死産) 数               |                    | 1       | 1                         | 1                            | 0                             |
| 体重 <sup>a)</sup><br>(補正值) | 妊娠中                | -       | -                         | 13、16 日 :<br>有意な減少           | 10~22 日 :<br>有意な減少<br>(最大 7%) |
|                           | 哺育中                | -       | 7、19~29<br>日 : 有意な<br>減少  | 7、13、19、<br>22 日 : 有意<br>な減少 | 1~29 日 :<br>有意な減少<br>(最大 11%) |
| 摂餌量 <sup>b)</sup>         | 妊娠中                | -       | 1-4、7-10<br>日 : 有意な<br>減少 | -                            | 全期間 : 有<br>意な減少<br>(最大 27%)   |
|                           | 哺育中                | -       | -                         | 13-16、<br>19-22 日 :<br>有意な減少 | 全期間 : 有<br>意な減少<br>(最大 25%)   |
| 繁殖<br>成績                  | 出生児数/産児数           | 351/356 | 384/387                   | 383/391                      | 383/391                       |
|                           | 出生児率 (%)           | 98.8    | 99.3                      | 97.8                         | 97.8                          |
|                           | 全生存同腹児を有する<br>母動物数 | 26/29   | 27/29                     | 23/29                        | 24/30                         |
|                           | 平均同腹児数             | 12.1    | 13.2                      | 13.2                         | 12.8                          |
|                           | 平均児動物体重 (g)        | 5.8     | 5.6                       | 5.5                          | ↓5.2                          |
|                           | 同腹児平均総体重 (g)       | 68.4    | 73.3                      | 72.3                         | 65.8                          |
| 肉眼的病理検査                   |                    | -       | -                         | -                            | -                             |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

a) : 20 ppm 群 ; p<0.05 ; 分娩後 7、19、22 日、p<0.01 ; 分娩後 25、29 日

75 ppm 群 ; p<0.05 ; 妊娠 13 日、分娩後 7、13、22 日、p<0.01 ; 妊娠 16 日、分娩後 19 日

300 ppm ; p<0.05 ; 分娩後 1 日、p<0.05 ; 妊娠 10~22 日および分娩後 4~29 日

b) : 20 ppm 群 ; p<0.05 ; 妊娠 1-4 日、p<0.01 ; 妊娠 7-10 日

75 ppm 群 ; p<0.05 ; 分娩後 13-16 および 19-22 日

300 ppm 群 ; p<0.05 ; 妊娠 1-4 日および分娩後 4-7 日、p<0.01 ; 妊娠 7 日以降、分娩後 1-4 日および 7 日以降



表 3 : F1 世代児動物の結果概要

| 投与量 (ppm) |           |        | 0    | 20                | 75                | 300   |    |
|-----------|-----------|--------|------|-------------------|-------------------|-------|----|
| 一般状態      | 調整前*      | 死亡児動物数 | 雄    | 9                 | 4                 | 17    | 8  |
|           |           |        | 雌    | 13                | 7                 | 15    | 4  |
|           |           | 喰殺児動物数 | 雄    | 3                 | 0                 | 0     | 0  |
|           |           |        | 雌    | 5                 | 0                 | 0     | 0  |
|           |           | 不明児動物数 | 雄    | 19                | 27                | 19    | 53 |
|           |           |        | 雌    | 24                | 35                | 34    | 51 |
|           | 切迫殺児動物数   | 雄      | 0    | 5                 | 0                 | 0     |    |
|           |           | 雌      | 0    | 5                 | 0                 | 0     |    |
|           | 小型化       | 雄      | 3    | 2                 | 3                 | 3     |    |
|           |           | 雌      | 6    | 10                | 11                | 18    |    |
|           | 調整後*      | 死亡児動物数 | 雄    | 0                 | 0                 | 1     | 1  |
|           |           |        | 雌    | 0                 | 0                 | 1     | 3  |
|           |           | 不明児動物数 | 雄    | 3                 | 1                 | 0     | 9  |
|           |           |        | 雌    | 1                 | 0                 | 1     | 8  |
| 切迫殺児動物数   |           | 雄      | 1    | 0                 | 0                 | 1     |    |
|           |           | 雌      | 0    | 0                 | 0                 | 2     |    |
| 紅涙        |           | 雄      | 1    | 0                 | 0                 | 4     |    |
|           |           | 雌      | 1    | 0                 | 0                 | 6     |    |
| 流涙        | 雄         | 1      | 0    | 0                 | 3                 |       |    |
|           | 雌         | 0      | 0    | 0                 | 3                 |       |    |
| 小型化       | 雄         | 2      | 0    | 1                 | 7                 |       |    |
|           | 雌         | 0      | 0    | 1                 | 7                 |       |    |
| 体重        | 雄         | -      | -    | -                 | ↓全期間：<br>(最大 27%) |       |    |
|           | 雌         | -      | -    | 分娩後 22、<br>63 日：↓ | ↓全期間：<br>(最大 28%) |       |    |
| 発育分化      | 包皮分離 (日齢) |        | 45.2 | 45.2              | 45.7              | ↑47.4 |    |
|           | 膈開口 (日齢)  |        | 35.4 | 35.2              | 35.4              | ↑36.4 |    |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

\* : 分娩後 5 日に調整

表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm) |            |            |        | 0 | 20  | 75   | 300   |      |
|-----------|------------|------------|--------|---|-----|------|-------|------|
| 神経行動学的検査  | 自発運動量      | 分娩後<br>18日 | 16-20分 | 雄 | -   | -    | ↑177  | -    |
|           |            |            |        | 雌 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            | 21-25分 | 雄 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            |        | 雌 | -   | ↓52  | -     | -    |
|           |            |            | 46-50分 | 雄 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            |        | 雌 | -   | ↓33  | -     | -    |
|           |            | 分娩後<br>22日 | 16-20分 | 雄 | -   | -    | -     | ↑139 |
|           |            |            |        | 雌 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            | 26-30分 | 雄 | -   | -    | -     | ↑158 |
|           |            |            |        | 雌 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            | 31-35分 | 雄 | -   | -    | -     | ↑146 |
|           |            |            |        | 雌 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            | 36-40分 | 雄 | -   | -    | -     | -    |
|           |            |            |        | 雌 | -   | ↓58  | -     | -    |
|           | 41-45分     |            | 雄      | - | ↓54 | -    | -     |      |
|           |            |            | 雌      | - | -   | -    | -     |      |
|           | 46-50分     |            | 雄      | - | -   | -    | ↑164  |      |
|           |            |            | 雌      | - | -   | -    | -     |      |
|           | 総運動量       | 雄          | -      | - | -   | ↑135 |       |      |
|           |            | 雌          | -      | - | -   | -    |       |      |
|           | 分娩後<br>60日 | 1-5分       | 雄      | - | -   | -    | -     |      |
|           |            |            | 雌      | - | -   | ↓86  | ↓87   |      |
|           |            | 31-35分     | 雄      | - | -   | -    | -     |      |
|           |            |            | 雌      | - | -   | ↓86  | -     |      |
|           | 遊泳試験       | 分娩後<br>21日 | 雄      | - | -   | -    | (125) |      |
|           |            |            | 雌      | - | -   | -    | ↑180  |      |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

( )内の数値は参考値

表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm) |            |              |              |   | 0   | 20   | 75  | 300 |
|-----------|------------|--------------|--------------|---|-----|------|-----|-----|
| 神経行動学的検査  | 学習試験       | 分娩後<br>21日   | カットオフ<br>6秒  | 雄 | -   | -    | -   | ↓46 |
|           |            |              |              | 雌 | -   | -    | -   | -   |
|           |            |              | カットオフ<br>8秒  | 雄 | -   | -    | -   | -   |
|           |            |              |              | 雌 | -   | ↑136 | -   | -   |
|           |            |              | カットオフ<br>10秒 | 雄 | -   | -    | -   | -   |
|           |            |              |              | 雌 | -   | -    | -   | ↓75 |
|           | 分娩後<br>59日 | カットオフ<br>5秒  | 雄            | - | -   | -    | -   |     |
|           |            |              | 雌            | - | -   | ↓72  | -   |     |
|           |            | カットオフ<br>9秒  | 雄            | - | -   | -    | -   |     |
|           |            |              | 雌            | - | -   | ↓86  | -   |     |
|           |            | カットオフ<br>10秒 | 雄            | - | -   | -    | -   |     |
|           |            |              | 雌            | - | ↓90 | ↓87  | -   |     |
|           | 記憶試験       | 分娩後<br>24日   | カットオフ<br>3秒  | 雄 | -   | -    | -   | ↓44 |
|           |            |              |              | 雌 | -   | -    | -   | -   |
|           |            |              | カットオフ<br>6秒  | 雄 | -   | -    | -   | -   |
|           |            |              |              | 雌 | -   | -    | ↓86 | ↓81 |
|           |            |              | カットオフ<br>7秒  | 雄 | -   | -    | -   | -   |
|           |            |              |              | 雌 | -   | -    | -   | ↓85 |
| 聴覚性驚愕試験   | 驚愕時<br>振幅  | 分娩後<br>23日   | 1-10<br>反復   | 雄 | -   | -    | -   | ↓65 |
|           |            |              |              | 雌 | -   | ↓78  | ↓75 | ↓48 |
|           |            |              | 11-20<br>反復  | 雄 | -   | -    | -   | ↓63 |
|           |            |              |              | 雌 | -   | ↓75  | ↓67 | ↓44 |
|           |            |              | 21-30<br>反復  | 雄 | -   | -    | -   | ↓64 |
|           |            |              |              | 雌 | -   | -    | ↓76 | ↓50 |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

表3：F1世代児動物の結果概要（つづき）

| 投与量 (ppm) |             |             |             |             | 0 | 20   | 75   | 300  |      |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|------|------|------|------|
| 神経行動学的検査  | 聴覚性驚愕試験     | 驚愕時振幅       | 分娩後<br>23日  | 31-40<br>試行 | 雄 | -    | -    | -    | ↓65  |
|           |             |             |             | 雌           | - | ↓73  | ↓74  | ↓44  |      |
|           |             |             | 41-50<br>試行 | 雄           | - | -    | -    | ↓65  |      |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓43  |      |
|           |             |             | 分娩後<br>61日  | 11-20<br>試行 | 雄 | -    | -    | -    | -    |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓74  |      |
|           |             | 21-30<br>試行 | 雄           | -           | - | -    | -    |      |      |
|           |             |             | 雌           | -           | - | -    | ↓69  |      |      |
|           |             | 最大振幅までの時間   | 分娩後<br>23日  | 11-20<br>試行 | 雄 | -    | -    | -    | ↑111 |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | -    |      |
|           |             |             | 分娩後<br>61日  | 11-20<br>試行 | 雄 | -    | -    | -    | -    |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↑116 |      |
|           | 21-30<br>試行 |             |             | 雄           | - | -    | -    | -    |      |
|           | 雌           |             |             | -           | - | -    | ↑114 |      |      |
|           | 31-40<br>試行 | 雄           | -           | -           | - | -    |      |      |      |
|           |             | 雌           | -           | -           | - | ↑114 |      |      |      |
|           | 41-50<br>試行 | 雄           | -           | -           | - | -    |      |      |      |
|           |             | 雌           | -           | -           | - | ↑112 |      |      |      |
| 病理学的検査    | 脳重量         | 分娩後<br>12日  | 絶対          | 雄           | - | -    | -    | ↓89  |      |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓85  |      |
|           |             | 分娩後<br>63日  | 絶対          | 雄           | - | -    | -    | ↓93  |      |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓94  |      |
|           |             |             | 補正          | 雄           | - | -    | -    | -    |      |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓96  |      |
|           | 脳の長さ        | 分娩後<br>12日  | 絶対          | 雄           | - | -    | -    | ↓93  |      |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓93  |      |
|           | 脳の幅         | 分娩後<br>12日  | 絶対          | 雄           | - | -    | -    | -    |      |
|           |             |             |             | 雌           | - | -    | -    | ↓94  |      |
|           | 肉眼的病理検査     |             |             |             | 雄 | -    | -    | -    | -    |
|           |             |             |             |             | 雌 | -    | -    | -    | -    |

注) 統計学的解析法：SAS法 ↑↓；p<0.05、↑↑；p<0.01

-：特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率（%）

表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm) |          |            |       | 0  | 20 | 75 | 300  |   |       |
|-----------|----------|------------|-------|----|----|----|------|---|-------|
| 病理学的検査    | 病理組織学的検査 |            |       | 雄  | -  | -  | -    | - |       |
|           |          |            |       | 雌  | -  | -  | -    | - |       |
|           | 形態計測解析   | 分娩後<br>12日 | 2A(B) | 絶対 | 雄  | -  | -    | - | (98)  |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | ↓87   |
|           |          |            |       | 補正 | 雄  | -  | -    | - | (99)  |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (91)  |
|           |          |            | 2B(B) | 絶対 | 雄  | -  | -    | - | (93)  |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (93)  |
|           |          |            |       | 補正 | 雄  | -  | ↓91  | - | (95)  |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (100) |
|           |          |            | 3A(B) | 絶対 | 雄  | -  | -    | - | -     |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | ↑111 | - | -     |
|           |          |            | 3B(B) | 絶対 | 雄  | -  | -    | - | (96)  |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (95)  |
|           |          |            |       | 補正 | 雄  | -  | -    | - | (98)  |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (100) |
|           |          |            | 4A(B) | 絶対 | 雄  | -  | ↓87  | - | -     |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | -     |
|           |          |            |       | 補正 | 雄  | -  | ↓87  | - | -     |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | -     |
|           |          |            | 4B(B) | 絶対 | 雄  | -  | -    | - | ↓86   |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (90)  |
|           |          |            |       | 補正 | 雄  | -  | -    | - | ↓87   |
|           |          |            |       |    | 雌  | -  | -    | - | (90)  |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

( )内の数値は参考値

略語の説明 : 2A(B) ; レベル 2 の前頭皮質の高さ (平均)、2B(B) ; レベル 2 の前頭皮質の幅 (平均)、3A(B) ; レベル 3 の背側皮質の厚さ (平均)、3B(B) ; レベル 3 の外側皮質の厚さ (平均)、4A(B) ; レベル 4 の背側皮質の厚さ (平均)、4B(B) ; レベル 4 の梨状皮質の厚さ (平均)

表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm)                  |                            |                        | 0      | 20     | 75     | 300  |     |       |       |   |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|--------|--------|--------|------|-----|-------|-------|---|
| 病<br>理<br>学<br>的<br>検<br>査 | 形<br>態<br>計<br>測<br>解<br>析 | 分<br>娩<br>後<br>12<br>日 | 5A(B)  | 絶<br>対 | 雄      | -    | -   | ↓89   | -     |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | -     | -     |   |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄      | -    | -   | ↓88   | -     |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | -     | -     |   |
|                            |                            |                        | 5C     | 補<br>正 | 雄      | -    | -   | ↓90   | -     |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | ↓90 | -     | -     |   |
|                            |                            |                        |        | 5D(B)  | 絶<br>対 | 雄    | -   | ↓85   | -     | - |
|                            |                            |                        |        |        |        | 雌    | -   | -     | -     | - |
|                            |                            |                        | 補<br>正 |        | 雄      | -    | ↓85 | -     | -     |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | -     | -     |   |
|                            |                            |                        | 8H     | 絶<br>対 | 雄      | -    | -   | (92)  | (91)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | (93)  | (94)  |   |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄      | -    | -   | (91)  | (93)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | (93)  | (100) |   |
|                            |                            |                        | 8L     | 絶<br>対 | 雄      | -    | -   | -     | (91)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | -     | (94)  |   |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄      | -    | -   | -     | (93)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | -     | (123) |   |
|                            |                            |                        | 8PCF1  | 絶<br>対 | 雄      | -    | -   | (110) | (88)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | (84)  | (82)  |   |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄      | -    | -   | (110) | (88)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | (85)  | (92)  |   |
|                            |                            |                        | 8PCFM  | 絶<br>対 | 雄      | -    | -   | -     | (93)  |   |
|                            |                            |                        |        |        | 雌      | -    | -   | -     | (75)  |   |
| 補<br>正                     | 雄                          | -                      |        | -      | -      | (97) |     |       |       |   |
|                            | 雌                          | -                      |        | -      | -      | (91) |     |       |       |   |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↑ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

( )内の数値は参考値

略語の説明 : 5A(B) ; レベル 5 の背側皮質の厚さ(平均)、5C ; レベル 5 の視床の幅、5D(B) ; レベル 5 の海馬の歯状回の幅(平均)、8H ; 小脳の高さ、8L ; 小脳の長さ、8PCF1 ; 山頂前裂の内顆粒層の厚さ、8PCFM ; 山頂前裂の分子層の厚さ

表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm)                  |                            |                        |        | 0      | 20  | 75   | 300  |       |      |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|--------|--------|-----|------|------|-------|------|
| 病<br>理<br>学<br>的<br>検<br>査 | 形<br>態<br>計<br>測<br>解<br>析 | 分<br>娩<br>後<br>12<br>日 | 8PPF1  | 絶<br>対 | 雄   | -    | -    | (92)  | (75) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | (84)  | (72) |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄   | -    | -    | (93)  | (72) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | (85)  | (91) |
|                            |                            |                        | 8PPFM  | 絶<br>対 | 雄   | -    | -    | (89)  | (68) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | ↓68   | ↓47  |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄   | -    | -    | (89)  | (68) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | ↓69   | (61) |
|                            |                            | 分<br>娩<br>後<br>63<br>日 | 2A(B)  | 絶<br>対 | 雄   | -    | -    | -     | (93) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | -     | (99) |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄   | -    | -    | -     | ↓90  |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | -     | (98) |
|                            |                            |                        | 2B(B)  | 絶<br>対 | 雄   | -    | -    | -     | (95) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | -     | (95) |
|                            |                            |                        |        | 補<br>正 | 雄   | -    | -    | -     | (93) |
|                            |                            |                        |        |        | 雌   | -    | -    | -     | (95) |
|                            |                            | 3C(B)                  | 絶<br>対 | 雄      | -   | (86) | (92) | (90)  |      |
|                            |                            |                        |        | 雌      | -   | ↓88  | ↓88  | ↓89   |      |
|                            |                            |                        | 補<br>正 | 雄      | -   | (86) | (92) | (92)  |      |
|                            |                            |                        |        | 雌      | -   | ↓87  | ↓88  | (91)  |      |
|                            |                            | 3D(B)                  | 絶<br>対 | 雄      | -   | -    | -    | (75)  |      |
|                            |                            |                        |        | 雌      | -   | -    | -    | (100) |      |
|                            |                            |                        | 補<br>正 | 雄      | -   | -    | -    | (76)  |      |
|                            |                            |                        |        | 雌      | -   | -    | -    | (98)  |      |
| 4A(B)                      | 絶<br>対                     | 雄                      | -      | -      | ↓90 | -    |      |       |      |
|                            |                            | 雌                      | -      | ↓88    | ↓92 | -    |      |       |      |
|                            | 補<br>正                     | 雄                      | -      | -      | ↓92 | -    |      |       |      |
|                            |                            | 雌                      | -      | ↓88    | ↓92 | -    |      |       |      |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

( ) 内の数値は参考値

略語の説明 : 8PPF1 ; 錐体前裂の内顆粒層の厚さ、8PPFM ; 錐体前裂の分子層の厚さ、2A(B) ; レベル 2 の前頭皮質の高さ (平均)、2B(B) ; レベル 2 の前頭皮質の幅 (平均)、3C(B) ; レベル 3 の梨状皮質の厚さ、3D(B) ; レベル 3 の中線から海馬までの長さ (平均)、4A(B) ; レベル 4 の背側皮質の厚さ (平均)

表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm)                  |                            |                        |       | 0      | 20 | 75   | 300 |      |       |
|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------|--------|----|------|-----|------|-------|
| 病<br>理<br>学<br>的<br>検<br>査 | 形<br>態<br>計<br>測<br>解<br>析 | 分<br>娩<br>後<br>63<br>日 | 4B(B) | 絶<br>対 | 雄  | -    | -   | -    | (99)  |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | -    | (92)  |
|                            |                            |                        |       | 補<br>正 | 雄  | -    | -   | -    | (98)  |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | -    | (93)  |
|                            |                            |                        | 4E    | 補<br>正 | 雄  | -    | -   | -    | -     |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | ↑107 | -     |
|                            |                            |                        | 4G(B) | 絶<br>対 | 雄  | -    | -   | -    | ↓82   |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | ↑125 | (88)  |
|                            |                            |                        |       | 補<br>正 | 雄  | -    | -   | -    | (83)  |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | ↑128 | (95)  |
|                            |                            |                        | 5A(B) | 絶<br>対 | 雄  | -    | -   | -    | -     |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | ↑109 | -     |
|                            |                            |                        |       | 補<br>正 | 雄  | -    | -   | -    | -     |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | ↑109 | -     |
|                            |                            |                        | 5B(B) | 絶<br>対 | 雄  | -    | -   | -    | (95)  |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | -    | (105) |
|                            |                            |                        |       | 補<br>正 | 雄  | -    | -   | -    | (96)  |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | -    | (101) |
|                            |                            |                        | 8L    | 絶<br>対 | 雄  | -    | -   | -    | (98)  |
|                            |                            |                        |       |        | 雌  | -    | -   | -    | ↓94   |
| 補<br>正                     | 雄                          | -                      |       | -      | -  | (98) |     |      |       |
|                            | 雌                          | -                      |       | -      | -  | ↓93  |     |      |       |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

( )内の数値は参考値

略語の説明 : 4B(B) ; レベル 4 の梨状皮質の厚さ (平均)、4E : レベル 4 の視床の幅、4G(B) : レベル 4 の中線から海馬までの長さ (平均)、5A(B) ; レベル 5 の背側皮質の厚さ (平均)、5B(B) ; レベル 5 の梨状皮質の厚さ (平均)、8L ; 小脳の長さ



表 3 : F1 世代児動物の結果概要 (つづき)

| 投与量 (ppm)                  |                            |                            |       | 0      |   | 20 |   | 75 |   | 300   |  |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|--------|---|----|---|----|---|-------|--|
| 病<br>理<br>学<br>的<br>検<br>査 | 形<br>態<br>計<br>測<br>解<br>析 | 分<br>娩<br>後<br><br>63<br>日 | 8PCF1 | 絶<br>対 | 雄 | -  | - | -  | - | (107) |  |
|                            |                            |                            |       |        | 雌 | -  | - | -  | - | (112) |  |
|                            |                            |                            |       | 補<br>正 | 雄 | -  | - | -  | - | (111) |  |
|                            |                            |                            |       |        | 雌 | -  | - | -  | - | (108) |  |
|                            |                            |                            | 8PCFM | 絶<br>対 | 雄 | -  | - | -  | - | (106) |  |
|                            |                            |                            |       |        | 雌 | -  | - | -  | - | (114) |  |
|                            |                            |                            |       | 補<br>正 | 雄 | -  | - | -  | - | (110) |  |
|                            |                            |                            |       |        | 雌 | -  | - | -  | - | (113) |  |

注) 統計学的解析法 : SAS 法 ↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 特記すべき所見なし

表中の数値は対照群値に対する百分率 (%)

( )内の数値は参考値

略語の説明 : 8PCF1 ; 山頂前裂の内顆粒層の厚さ、8PCFM; 山頂前裂の分子層の厚さ

12. 変異原性

(資料 毒-44)

(1) モリネート原体の細菌を用いた変異原性試験

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1977年

検 体：原体(純度 %)

①DNA修復試験(Rec-assay)

方 法：枯草菌、*Bacillus subtilis*の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、DNAの損傷の誘発性を検定した。溶媒としてDMSOを用いた。検体の1、5、10、25、50、100%液をディスク当たり0.02 mL処理した(200、1000、2000、5000、10000、20000 µg/ディスク)。

結 果：次表に示した。

検体投与群ではH-17株とM-45株の間にほとんど生育阻止域の差を認めなかった。一方、陽性対照のマイトマイシンCでは、両株の間に顕著な生育阻止の差を生じ、陰性対照として用いたカナマイシンでは両株に同程度の生育阻止を認めた。

| 供試化合物              | 濃 度<br>(µg/ディスク) | 阻止域 (mm) |      | 差 (mm) |
|--------------------|------------------|----------|------|--------|
|                    |                  | H-17     | M-45 |        |
| 対 照<br>(DMSO)      | -                | 0        | 0    | 0      |
|                    |                  | 0        | 0    | 0      |
| 検 体                | 200              | 0        | 0    | 0      |
|                    |                  | 0        | 0    | 0      |
|                    | 1000             | 0        | <1   | <1     |
|                    |                  | 0        | <1   | <1     |
|                    | 2000             | 1        | 1    | 0      |
|                    |                  | 0.5      | 1    | 0.5    |
|                    | 5000             | 1        | 2    | 1      |
|                    |                  | 1.5      | 1.5  | 0      |
|                    | 10000            | 1        | 1.5  | 0.5    |
|                    |                  | 1        | 1.5  | 0.5    |
|                    | 20000            | 1        | 1.5  | 0.5    |
|                    |                  | 1        | 1.5  | 0.5    |
| 陰性対照<br>(カナマイシン)   | 10               | 3.5      | 5    | 1.5    |
|                    |                  | 4        | 6    | 2      |
| 陽性対照<br>(マイトマイシンC) | 0.1              | 1.5      | 11   | 9.5    |
|                    |                  | 1.5      | 11   | 9.5    |

結 論：以上の結果、本検体はDNA損傷の誘発性がないものと判断される。

②復帰変異試験 (Ames test)

方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌、*Salmonella typhimurium*、トリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下および非存在下で Amesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し用いた。最高溶解濃度である3000 µg/プレート を最高濃度とした。

結 果 :

| 供試化合物       | 濃度<br>(µg/プレート) | S-9mix<br>の有無<br>有:+<br>無:- | 復帰変異コロニー数/プレート |        |        |          |        |        |
|-------------|-----------------|-----------------------------|----------------|--------|--------|----------|--------|--------|
|             |                 |                             | 塩基置換型          |        |        | フレームシフト型 |        |        |
|             |                 |                             | TA100          | TA1535 | WP2hcr | TA98     | TA1537 | TA1538 |
| DMSO        | -               | -                           | 143            | 17     | 29     | 24       | 6      | 10     |
| 検 体         | 10              | -                           | 167            | 10     | 22     | 26       | 7      | 5      |
|             | 50              | -                           | 162            | 8      | 20     | 24       | 7      | 8      |
|             | 100             | -                           | 164            | 13     | 17     | 22       | 6      | 12     |
|             | 500             | -                           | 133            | 9      | 15     | 31       | 10     | 11     |
|             | 1000            | -                           | 136            | 14     | 20     | 22       | 6      | 9      |
|             | 3000            | -                           | *              | *      | 11     | *        | *      | *      |
| DMSO        | -               | +                           | 113            | 13     | 21     | 31       | 6      | 12     |
| 検 体         | 10              | +                           | 114            | 10     | 26     | 28       | 7      | 18     |
|             | 50              | +                           | 104            | 10     | 26     | 20       | 11     | 10     |
|             | 100             | +                           | 128            | 13     | 15     | 23       | 7      | 13     |
|             | 500             | +                           | 132            | 12     | 23     | 24       | 4      | 11     |
|             | 1000            | +                           | 102            | 12     | 21     | 23       | 6      | 12     |
|             | 3000            | +                           | *              | *      | 22     | *        | *      | *      |
| 2-アミノアントラセン | 10              | -                           | 212            | 14     | /      | 39       | 21     | 16     |
|             | 10              | +                           | >2000          | 546    | /      | >2000    | 338    | >2000  |
| AF-2        | 0.05            | -                           | 758            | /      | /      | /        | /      | /      |
|             | 0.10            |                             | /              | /      | 395    | /        | /      |        |
|             | 0.25            |                             | /              | 1363   | /      | /        | /      |        |
| β-ブロムオラクトン  | 50              | -                           | /              | 1666   | /      | /        | /      |        |
| 9-アミノアクリジン  | 200             | -                           | /              | /      | /      | 100000   | /      |        |
| 2-ニトロフルオレン  | 50              | -                           | /              | /      | /      | /        | 3000   |        |

\* : 菌株の生育阻止を認める。(結果の数値は2連の平均値で示した)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

検体処理区では代謝活性系の有無にかかわらず、最高濃度である3000 µg/プレートにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、β-プロピオラクトン、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレンでは対照と比較して顕著な復帰変異コロニー数の増加を認めた。また2-アミノアントラセンはS-9mixを加えることにより活性化され、TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株に顕著な復帰変異を誘起した。

結 果：以上の結果、本検体は代謝活性化酵素系の有無にかかわらず、復帰変異誘発性はないと判断される。

③復帰変異試験(宿主経由試験)

方 法：予備試験に基づき投与量を下記の通り定め、マウス用胃ゾンデを用い、体重10g当たり0.1 mLの割合で強制経口投与した。陽性対照としてはDMN(ジメチルニトロソアミン)50 mg/kgを1回経口投与した。2回目の検体投与直後、対数期の *Salmonella typhimurium* ヒステジン要求性株G46 ( $5.1 \times 10^8$ 個/mL) 2 mLをマウス腹腔内に注入した。処理3時間後に各群のマウスを頸椎脱臼で屠殺し、1/15 Mリン酸緩衝液(pH7.0) 2 mLを腹腔内に注入し、滅菌注射筒を用いて腹腔内菌液を回収した。生存菌数の測定には $1/3 \times 10^{-6}$ 希釈液を0.1 mL、復帰変異菌数の測定には回収液0.4 mLを軟寒天液に加え、各3枚ずつ最小寒天培地に展開した。37°Cで2日間培養後、復帰変異コロニー数および生存菌数を計数した。

結 果：

| 供 試<br>化合物                    | 投与量×回数<br>(mg/kg) | 復帰変異菌数<br>/mL | 生存菌数<br>× $10^8$ /mL | 復帰変異菌数/<br>生存菌数× $10^8$ /mL | 平均値±S. D.  |
|-------------------------------|-------------------|---------------|----------------------|-----------------------------|------------|
| 対 照<br>(コーン油)                 | -                 | 12.5          | 38.3                 | 0.33                        | 0.38±0.20  |
|                               |                   | 20.8          | 41.6                 | 0.59                        |            |
|                               |                   | 25.8          | 35.8                 | 0.72                        |            |
|                               |                   | 10.0          | 56.9                 | 0.18                        |            |
|                               |                   | 12.5          | 47.8                 | 0.26                        |            |
|                               |                   | 16.7          | 53.8                 | 0.31                        |            |
| 検 体                           | 30×2              | 10.8          | 41.3                 | 0.26                        | 0.32±0.14  |
|                               | 30×2              | 8.3           | 40.5                 | 0.21                        |            |
|                               | 30×2              | 14.2          | 30.3                 | 0.47                        |            |
|                               | 30×2              | 20.0          | 37.8                 | 0.53                        |            |
|                               | 30×2              | 11.7          | 45.1                 | 0.26                        |            |
|                               | 30×2              | 8.3           | 41.4                 | 0.20                        |            |
| 検 体                           | 100×2             | 21.7          | 50.1                 | 0.43                        | 0.23±0.12  |
|                               | 100×2             | 10.0          | 53.1                 | 0.19                        |            |
|                               | 100×2             | 9.2           | 33.2                 | 0.28                        |            |
|                               | 100×2             | 12.5          | 57.7                 | 0.22                        |            |
|                               | 100×2             | 10.0          | 93.3                 | 0.11                        |            |
|                               | 100×2             | 8.3           | 57.2                 | 0.15                        |            |
| 陽性対照<br>(ジメチルニ<br>トロソア<br>ミン) | 50                | 3260          | 67.4                 | 48.4                        | 73.4±31.0* |
|                               | 50                | 1980          | 38.4                 | 51.6                        |            |
|                               | 50                | 3240          | 53.0                 | 61.1                        |            |
|                               | 50                | 3163          | 57.0                 | 55.5                        |            |
|                               | 50                | 4800          | 47.5                 | 101.1                       |            |
|                               | 50                | 7100          | 57.7                 | 123.1                       |            |

\* : p<0.01で有意な増加を示す

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

検体投与群では対照群と比較して復帰変異菌数の有意な増加は認められなかったが、陽性対照として用いたDMSO投与群では顕著な復帰変異菌数の増加が認められた。

結 論：以上の結果、本検体は宿主経由による復帰変異性誘発性はないと判断される。

(資料 毒-45)

(2) モリネート原体の細菌を用いた復帰突然変異試験

試験機関：ICI Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検 体：原体(純度 %)

投与方法：ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA98、TA1538 およびTA100株)を用いてラットの肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下(+)および非存在下(-)で、MaronおよびAmesらの方法(Mutation Research 1983、1131、173-215)により、検体の変異原性の有無を検定した。検体および陽性対照薬剤はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した。検体は5菌株とも最高5000 µg/プレートの濃度で2回試験を行い、さらにTA1535およびTA1537の2菌株については0.32~0.2 µg/プレートの濃度でも試験を行った。S-9mixは、あらかじめAroclor1254を投与したラットから調製した。

試験結果：結果を表1~表3に示した。

検体はS-9mixの有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても再現性のある復帰変異コロニー数の有意な増加を引き起こさなかった。試験2のS-9mix存在下で、TA1535およびTA1537の2菌株に、低濃度で試験した場合に、軽度の復帰変異コロニー数の増加がみられたが、これらは1回目の試験ではみられず、これらの菌株を用いて実施した試験3においても再現されなかった。一方、本試験の陽性対照として用いたN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)、アクリジン変異原(ICR 191)、4-ニトロ-0-フェニレンジアミン(4-NOP)およびダウノルピシンはS-9mix非存在下で、また、2-アミノアントラセン(2-AA)はS-9mix存在下で、それぞれ復帰変異コロニー数を顕著に増加させた。

結 論：本試験条件下で、本検体は細菌に対して変異原性をもたないと判断される。

表1：試験1

| 薬 剤            | 濃 度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S-9mix<br>の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート(平均値) |        |                   |                  |                   |
|----------------|--------------------------------------|---------------|---------------------|--------|-------------------|------------------|-------------------|
|                |                                      |               | 塩基対置換型              |        | フレームシフト型          |                  |                   |
|                |                                      |               | TA100               | TA1535 | TA98              | TA1537           | TA1538            |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | -                                    | -             | 67.6                | 10.4   | 19.0              | 7.5 <sup>c</sup> | 8.2               |
| 検 体            | 1.6                                  | -             | 69.0                | 13.7   | 17.3              | 11.3             | 11.3              |
|                | 8                                    | -             | 66.3                | 9.7    | 14.0              | 6.7              | 8.0               |
|                | 40                                   | -             | 67.0                | 10.3   | 17.7              | 7.0              | 7.3               |
|                | 200                                  | -             | 66.3                | 13.3   | 18.0              | 5.7              | 8.7               |
|                | 1000                                 | -             | 62.0                | 8.7    | 13.3              | 5.0              | 6.7               |
|                | 5000                                 | -             | 7.3                 | 0.3    | 3.7               | 0.0              | 0.0               |
| MNNG           | 1.0                                  | -             | 147.5               | 109.0  |                   |                  |                   |
|                | 2.0                                  | -             | 3072.5              | 2129.0 |                   |                  |                   |
|                | 5.0                                  | -             | 6010.0              | 8069.5 |                   |                  |                   |
| ICR191         | 0.5                                  | -             |                     |        |                   | 78.0             |                   |
|                | 1.0                                  | -             |                     |        |                   | 154.0            |                   |
|                | 2.0                                  | -             |                     |        |                   | 517.0            |                   |
| 4-NOP          | 1.0                                  | -             |                     |        |                   |                  | 154.0             |
|                | 2.0                                  | -             |                     |        |                   |                  | 198.5             |
|                | 5.0                                  | -             |                     |        |                   |                  | 775.5             |
| ダウノルピシン        | 0.2                                  | -             |                     |        | 76.5              |                  |                   |
|                | 0.5                                  | -             |                     |        | 402.5             |                  |                   |
|                | 1.0                                  | -             |                     |        | 1092.5            |                  |                   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | -                                    | +             | 72.4                | 8.0    | 23.3 <sup>c</sup> | 8.4              | 17.2              |
| 検 体            | 1.6                                  | +             | 68.0                | 11.3   | 15.7              | 8.0              | 15.7              |
|                | 8                                    | +             | 71.3                | 9.7    | 17.7              | 9.0              | 11.0              |
|                | 40                                   | +             | 65.7                | 10.3   | 16.0              | 8.0              | 13.0 <sup>c</sup> |
|                | 200                                  | +             | 64.7                | 13.3   | 20.7              | 4.0              | 10.0              |
|                | 1000                                 | +             | 82.7                | 8.7    | 19.3              | 3.7              | 9.0               |
|                | 5000                                 | +             | 2.7                 | 0.3    | 3.0               | 0.0              | 0.0               |
| 2-AA           | 0.2                                  | +             | 146.0               |        | 51.5              |                  | 104.0             |
|                | 0.5                                  | +             | 561.5               | 44.0   | 274.0             | 19.5             | 441.5             |
|                | 1.0                                  | +             | 939.0               | 110.5  | 574.0             | 37.5             | 857.0             |
|                | 2.0                                  | +             |                     | 183.5  |                   | 114.0            |                   |

c：細菌汚染がみられたプレートあり

MNNG：N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA：2-アミノアントラセン

溶媒は5連の平均値

検体は3連の平均値

MNNG、ICR191、4-NOP、ダウノルピシン、2-AAは2連の平均値



表2：試験2

| 薬 剤            | 濃度<br>( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) | S-9mix<br>の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート(平均値) |                   |                   |                   |                   |
|----------------|-------------------------------------|---------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                |                                     |               | 塩基対置換型              |                   | フレームシフト型          |                   |                   |
|                |                                     |               | TA100               | TA1535            | TA98              | TA1537            | TA1538            |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | -                                   | -             | 86.2                | 17.0              | 27.8              | 8.8               | 8.6               |
| 検 体            | 1.6                                 | -             | 85.7                | 15.0 <sup>c</sup> | 32.5 <sup>c</sup> | 10.3              | 10.3              |
|                | 8                                   | -             | 86.7                | 11.0              | 36.0              | 8.0               | 10.3              |
|                | 40                                  | -             | 82.0                | 10.0              | 31.5 <sup>c</sup> | 9.0               | 11.5 <sup>c</sup> |
|                | 200                                 | -             | 87.3                | 12.7              | 33.3              | 6.0               | 6.3               |
|                | 1000                                | -             | 87.0                | 14.7              | 28.7              | 7.7               | 8.7 <sup>c</sup>  |
|                | 5000                                | -             | 15.3                | 0.0               | 0.0               | 0.0               | 0.0               |
| MNNG           | 1.0                                 | -             | 178.5               | 19.0              |                   |                   |                   |
|                | 2.0                                 | -             | 1813.5              | 770.0             |                   |                   |                   |
|                | 5.0                                 | -             | 4952.0              | 6543.0            |                   |                   |                   |
| ICR191         | 0.5                                 | -             |                     |                   |                   | 55.5              |                   |
|                | 1.0                                 | -             |                     |                   |                   | 80.5              |                   |
|                | 2.0                                 | -             |                     |                   |                   | 295.5             |                   |
| 4-NOP          | 1.0                                 | -             |                     |                   |                   |                   | 79.0              |
|                | 2.0                                 | -             |                     |                   |                   |                   | 140.5             |
|                | 5.0                                 | -             |                     |                   |                   |                   | 491.5             |
| ダウノルピシン        | 0.2                                 | -             |                     |                   | 130.5             |                   |                   |
|                | 0.5                                 | -             |                     |                   | 548.5             |                   |                   |
|                | 1.0                                 | -             |                     |                   | 1508.0            |                   |                   |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | -                                   | +             | 86.8                | 7.6               | 18.4              | 7.8               | 15.8              |
| 検 体            | 1.6                                 | +             | 78.7                | 23.3              | 24.7              | 15.3              | 14.3              |
|                | 8                                   | +             | 85.0 <sup>c</sup>   | 11.0 <sup>c</sup> | 20.0              | 12.0 <sup>c</sup> | 14.0              |
|                | 40                                  | +             | 79.7                | 9.7               | 26.0 <sup>c</sup> | 9.7               | 11.3              |
|                | 200                                 | +             | 85.0 <sup>c</sup>   | 9.5 <sup>c</sup>  | 14.3              | 7.7               | 10.7              |
|                | 1000                                | +             | 90.3                | 11.0              | 15.7              | 6.0               | 14.0              |
|                | 5000                                | +             | 3.0                 | 1.0               | 0.0               | 0.0               | 0.0               |
| 2-AA           | 0.2                                 | +             | 161.5               |                   | 51.5              |                   |                   |
|                | 0.5                                 | +             | 391.5               | 37.5              | 120.5             | 22.0              | 55.5              |
|                | 1.0                                 | +             | 1003.5              | 81.5              | 393.5             | 39.0              | 123.5             |
|                | 2.0                                 | +             |                     | 137.0             |                   | 119.0             | 509.5             |

c：細菌汚染がみられたプレートあり

MNNG：N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-AA：2-アミノアントラセン

溶媒は5連の平均値

検体は3連の平均値

MNNG、ICR191、4-NOP、ダウノルピシン、2-AAは2連の平均値

表3：試験3

| 薬 剤            | 濃 度<br>( $\mu\text{g}/\text{p}$<br>レート) | S-9mix<br>の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート(平均値) |        |          |        |        |
|----------------|---|---------------|---------------------|--------|----------|--------|--------|
|                |   |               | 塩基対置換型              |        | フレームシフト型 |        |        |
|                |   |               | TA100               | TA1535 | TA98     | TA1537 | TA1538 |
| 溶媒対照<br>(DMSO) |   | +             |                     | 15.2   |          | 4.8    |        |
| 検 体            | 0.032                                   | +             |                     | 14.0   |          | 7.3    |        |
|                | 0.08                                    | +             |                     | 11.7   |          | 9.3    |        |
|                | 0.16                                    | +             |                     | 8.7    |          | 8.3    |        |
|                | 0.4                                     | +             |                     | 11.3   |          | 5.7    |        |
|                | 0.8                                     | +             |                     | 11.3   |          | 7.3    |        |
|                | 2.0                                     | +             |                     | 10.0   |          | 3.0    |        |
| 2-AA           | 0.5                                     | +             |                     | 31.5   |          | 12.0   |        |
|                | 1.0                                     | +             |                     | 68.5   |          | 20.0   |        |
|                | 2.0                                     | +             |                     | 95.0   |          | 67.0   |        |

2-AA：2-アミノアントラセン

溶媒は5連の平均値

検体は3連の平均値

2-AAは2連の平均値

(資料 毒-46)

(3) モリネート原体のマウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験

試験機関：Stauffer Chemical Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1984年

検 体：原体(純度 % )

試験方法：チミジンキナーゼ遺伝子座がヘテロ(TK+/-)のL5178Yマウスリンパ腫細胞を用い、*in vitro*で、AROCLOR 1254を前処理したラットの肝より調製した薬物代謝酵素系(S-9mix)の存在下(+)および非存在下(-)で検体の変異原性の有無を検定した。突然変異の評価は、トリフルオロチミジン添加培養液中で増殖できるTK-/-遺伝子型の出現を指標として判定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した。各試験は軟寒天プレートを用いて、1濃度当たり1連制で一連の濃度範囲の検体について実施した。処理時間は4時間、発現時間は2日とした。1試験では発現時間を4日に延長した。代謝活性化系(S-9mix)非存在下では、最高0.28  $\mu\text{L}/\text{mL}$ の濃度の検体を用いて2回の異なる試験を実施し、代謝活性化系(S-9mix)存在下では最高0.10  $\mu\text{L}/\text{mL}$ の検体を用いて4回の異なる試験を実施した。

試験結果：結果を表1に示した。

S-9mix非存在下で2回の試験を実施した。検体の最高濃度は、1回目の試験では細胞の相対生存率を55%に減少させる0.20  $\mu\text{L}/\text{mL}$ であり、2回目の試験では細胞の相対生存率を23%に減少させる0.28  $\mu\text{L}/\text{mL}$ であった。その結果、溶媒対照群に比べて突然変異誘発頻度の有意な増加は認められなかった。

S-9mix存在下では4回の異なる試験を実施した(これらの1試験では、通常の2日間の発現時間後に評価し、延長した4日間の発現時間後にも評価を行った)。3回の試験はラット肝S9を用いて行い、1回の試験はマウスの肝S9を用いて行った。検体はS-9mix存在下では非存在下よりも強い毒性を示したため、S-9mix存在下では0.10  $\mu\text{L}/\text{mL}$ を最高濃度として試験を行った。その結果、比較的強い細胞毒性を示す濃度(約10%の相対生存率を示す濃度)で、突然変異誘発頻度の軽度の増加(溶媒対照群の2~2.5倍)がみられた。

本試験の陽性対照物質は、全ての試験において予期した反応を示し、本試験系の感度およびS-9mixの薬物代謝能が証明された。

結 論：本試験条件下で、モリネートはマウスリンパ腫細胞L5178Yに対して、S-9mix存在下で弱い突然変異誘発性を有すると結論される。

表1：マウスリンパ腫細胞L5178Yを用いた遺伝子突然変異試験成績

| 薬 剤                | 濃 度<br>( $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) | S-9mixの有<br>無 (+/-) | 試験番号         |                                      |              |                                      |
|--------------------|------------------------------------|---------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
|                    |                                    |                     | 第1回          |                                      | 第2回          |                                      |
|                    |                                    |                     | 細胞生存率<br>(%) | 突然変異誘<br>発頻度<br>( $\times 10^{-6}$ ) | 細胞生存率<br>(%) | 突然変異誘<br>発頻度<br>( $\times 10^{-6}$ ) |
| DMSO <sup>1)</sup> | 10                                 | -                   | 100          | 50                                   | 100          | 26                                   |
| 検 体                | 0.0125                             | -                   | 112          | 45                                   |              |                                      |
|                    | 0.0250                             | -                   | 96           | 43                                   |              |                                      |
|                    | 0.0500                             | -                   | 79           | 32                                   |              |                                      |
|                    | 0.1000                             | -                   | 62           | 34                                   |              |                                      |
|                    | 0.2000                             | -                   | 55           | 24                                   | 32           | 24                                   |
|                    | 0.2200                             | -                   |              |                                      | 38           | 25                                   |
|                    | 0.2400                             | -                   |              |                                      | 28           | 25                                   |
|                    | 0.2600                             | -                   |              |                                      | 33           | 20                                   |
| 0.2800             | -                                  |                     |              | 23                                   | 30           |                                      |
| EMS <sup>2)</sup>  | 0.50                               | -                   | 63           | 496                                  | 42           | 525                                  |
| DMSO <sup>1)</sup> | 10                                 | +                   | 100          | 37                                   |              |                                      |
| 検 体                | 0.02                               | +                   | 77           | 30                                   |              |                                      |
|                    | 0.04                               | +                   | 53           | 40                                   |              |                                      |
|                    | 0.06                               | +                   | 21           | 53                                   |              |                                      |
|                    | 0.08                               | +                   | 9            | 103                                  |              |                                      |
|                    | 0.10                               | +                   | 6            | 92                                   |              |                                      |
| DMN <sup>3)</sup>  | 0.05                               | +                   | 18           | 331                                  |              |                                      |

1) DMSO (溶媒対照)

2) エチルメタンサルホン酸 (S-9mix非存在下における陽性対照)

3) N-ニトロソジメチルアミン (S-9mix存在下における陽性対照)

表1：マウスリンパ腫細胞L5178Yを用いた遺伝子突然変異試験成績(つづき)

| 薬 剤                | 濃 度<br>( $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) | S-9mixの有<br>無(+/-) | 試験番号         |                                      |              |                                      |
|--------------------|------------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
|                    |                                    |                    | 第3回          |                                      | 第4回*         |                                      |
|                    |                                    |                    | 細胞生存率<br>(%) | 突然変異誘<br>発頻度<br>( $\times 10^{-6}$ ) | 細胞生存率<br>(%) | 突然変異誘<br>発頻度<br>( $\times 10^{-6}$ ) |
| DMSO <sup>1)</sup> | 10                                 | +                  | 100          | 49                                   | 100          | 8                                    |
| 検 体                | 0.01                               | +                  | 118          | 34                                   | 81           | 10                                   |
|                    | 0.02                               | +                  | 101          | 28                                   | 49           | 13                                   |
|                    | 0.03                               | +                  | 61           | 35                                   | 10           | 15                                   |
|                    | 0.04                               | +                  | 33           | 40                                   | 1            | 50                                   |
|                    | 0.05                               | +                  | 5            | 92                                   | 1            | 55                                   |
| DMN <sup>2)</sup>  | 0.05<br>(0.1*)                     | +                  | 36           | 250                                  | 3            | 429                                  |

1) DMSO (溶媒対照)

2) N-ニトロソジメチルアミン (S-9mix存在下における陽性対照)

\*：第4回試験ではマウス肝S9を用い、DMNの濃度は0.1  $\mu\text{L}/\text{mL}$ とした。

表1：マウスリンパ腫細胞L5178Yを用いた遺伝子突然変異試験成績(つづき)

| 薬 剤                | 濃 度<br>( $\mu\text{L}/\text{mL}$ ) | S-9mixの有<br>無(+/-) | 試験番号         |                                      |              |                                      |
|--------------------|------------------------------------|--------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------------|
|                    |                                    |                    | 第5回(発現時間2日)  |                                      | 第5回(発現時間4日)  |                                      |
|                    |                                    |                    | 細胞生存率<br>(%) | 突然変異誘<br>発頻度<br>( $\times 10^{-6}$ ) | 細胞生存率<br>(%) | 突然変異誘<br>発頻度<br>( $\times 10^{-6}$ ) |
| DMSO <sup>1)</sup> | 10                                 | +                  | 100          | 16                                   | 100          | 24                                   |
| 検 体                | 0.03                               | +                  | 106          | 16                                   |              |                                      |
|                    | 0.04                               | +                  | 67           | 25                                   | 77           | 26                                   |
|                    | 0.05                               | +                  | 52           | 25                                   | 41           | 25                                   |
|                    | 0.06                               | +                  | 22           | 37                                   | 25           | 26                                   |
|                    | 0.07                               | +                  | 13           | 36                                   | 12           | 54                                   |
|                    | 0.08                               | +                  | 7            | 56                                   | 8            | 49                                   |
|                    | 0.09                               | +                  |              |                                      | 4            | 54                                   |
|                    | 0.10                               | +                  |              |                                      | 0.4          | 138                                  |
| DMN <sup>2)</sup>  | 0.05                               | +                  | 25           | 263                                  | 34           | 186                                  |

1) DMSO (溶媒対照)

2) N-ニトロソジメチルアミン (S-9mix存在下における陽性対照)

(資料 毒-47)

(4) モリネート原体のマウスリンパ腫細胞を用いた細胞遺伝学的試験

試験機関：Stauffer Chemical Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1983年

検 体：原体(

)

①染色体異常試験および②姉妹染色分体交換試験

方 法：L5178Y-3.7.2マウス白血病細胞を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化酵素系(アロクロール1254で誘導したS-9mix)の存在または非存在下で、Lebowitz等(1977年)の方法に準じて、検体の染色体異常誘発性および姉妹染色分体交換誘発性を試験した。

検体の溶解にはDMSOを用いた。陽性対照としてEMS(エチルメタンサルホネート)およびDMN(ジメチルニトロソアミン)を用いた。両試験ともに予備細胞毒性試験の結果に基づき、活性化酵素系の非存在下では0.2 μL/mL、活性化酵素系の存在下では0.04 μL/mLを最高検体濃度とした。

結 果：

①染色体異常試験

| 供 試<br>化合物     | 濃 度<br>(μL<br>/mL) | S-9mix<br>の有無<br>無:- | 細胞<br>数 | 染色体異常<br>発生数                   |          | 染色体異常を示<br>した細胞数およ<br>び割合(%) |          | 細胞<br>分裂<br>指数 |
|----------------|--------------------|----------------------|---------|--------------------------------|----------|------------------------------|----------|----------------|
|                |                    |                      |         | 構造的<br>異常                      | 数的<br>異常 | 構造的<br>異常                    | 数的<br>異常 |                |
| 培地対照           | -                  | -                    | 50      | 1TB、1T                         | 0        | 2(4)                         | 0(0)     | 7.6            |
|                |                    |                      | 50      | 0                              | 0        | 0(0)                         | 0(0)     | 8.4            |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | -                  | -                    | 50      | 1T                             | 0        | 1(2)                         | 0(0)     | 7.0            |
|                |                    |                      | 50      | 0                              | 1AP      | 0(0)                         | 1(2)     | 6.8            |
| 検 体            | 0.00125            | -                    | 50      | 0                              | 1AP      | 0(0)                         | 1(2)     | 7.8            |
|                | 0.0025             | -                    | 50      | 1TB                            | 0        | 1(2)                         | 0(0)     | 7.2            |
|                | 0.0050             | -                    | 50      | 2T                             | 0        | 1(2)                         | 0(0)     | 7.8            |
|                | 0.0100             | -                    | 50      | 0                              | 0        | 0(0)                         | 0(0)     | 7.8            |
|                | 0.0200             | -                    | 50      | 1F                             | 0        | 1(2)                         | 0(0)     | 9.6            |
| 陽性対照<br>(EMS)  | 0.5000             | -                    | 50      | 1F、2AF、<br>6TB、11T、<br>4TR、2CR | 1AP      | 16(32)                       | 1(2)     | 11.2           |

(染色体異常記号解)

TB=chromatid break(染色分体切断)、TD=chromatid deletion(染色分体欠失)、

F=fragment(染色体断片)、AF=acentric fragment(無動原体染色体断片)、

T=translocation(転座)、TR=triradial(三放射染色体)、QR=quadriradial(四放射

染色体)、CR=complex rearrangement(複雑な再結合)、AP=aneuploidy(異数体)

EMS:エチルメタンサルホネート

①染色体異常試験（つづき）

| 供試化合物          | 濃度<br>( $\mu$ L<br>/mL) | S-9mix<br>の有無<br>有:+ | 細胞<br>数 | 染色体異常<br>発生数                 |          | 染色体異常を示<br>した細胞数およ<br>び割合(%) |          | 細胞<br>分裂<br>指数 |
|----------------|-------------------------|----------------------|---------|------------------------------|----------|------------------------------|----------|----------------|
|                |                         |                      |         | 構造的<br>異常                    | 数的<br>異常 | 構造的<br>異常                    | 数的<br>異常 |                |
| 培地対照           | -                       | +                    | 50      | 0                            | 0        | 0(0)                         | 0(0)     | 8.0            |
|                |                         | +                    | 50      | 0                            | 0        | 0(0)                         | 0(0)     | 5.8            |
| 溶媒対照<br>(DMSO) | -                       | +                    | 50      | 0                            | 1AP      | 0(0)                         | 0(0)     | 8.8            |
|                |                         | +                    | 50      | 0                            | 0        | 0(0)                         | 0(0)     | 9.2            |
| 検体             | 0.0025                  | +                    | 50      | 0                            | 2AP      | 0(0)                         | 0(0)     | 6.0            |
|                | 0.0050                  | +                    | 50      | 1T、1TB                       | 0        | 1(2)                         | 2(4)     | 7.2            |
|                | 0.0100                  | +                    | 50      | 0                            | 0        | 1(2)                         | 0(0)     | 7.8            |
|                | 0.0200                  | +                    | 50      | 0                            | 0        | 0(0)                         | 0(0)     | 11.0           |
|                | 0.0400                  | +                    | 50      | 0                            | 0        | 1(2)                         | 0(0)     | 12.2           |
| 陽性対照<br>(DMN)  | 0.0500                  | +                    | 50      | 3TB、2TD、4F、2T<br>9TR、3QR、1CR | 1AP      | 20(40)                       | 1(2)     | 10.0           |

(染色体異常記号解)

TB=chromatid break(染色分体切断)、TD=chromatid deletion(染色分体欠失)、  
F=fragment(染色体断片)、AF=acentric fragment(無動原体染色体断片)、  
T=translocation(転座)、TR=triradial(三放射染色体)、QR=quadriradial(四放射  
染色体)、CR=complex rearrangement(複雑な再結合)、AP=aneuploidy(異数体)  
DMN:ジメチルニトロソアミン

本検体はアロクロール1254で誘導したS-9mix代謝活性化酵素系の存在下、非  
存在下において溶媒対照に比較して染色体異常の増加を示さなかった。一方、  
陽性対照として用いたEMSはS-9代謝活性化酵素系の非存在下で、DMNはS-9mix  
代謝活性化酵素系の存在下で陰性対照に比較して染色体異常の増加が認めら  
れた。

以上の結果、本検体の染色体異常誘発性は陰性であると判断される。

②姉妹染色分体交換試験

| 供試化合物       | 濃度 (μL/mL) | S-9mixの有無<br>有：+<br>無：- | 細胞数 (a) | 染色体数 (b) | 姉妹染色分体交換数 (c) | (c)/(b) | (c)/(a) |
|-------------|------------|-------------------------|---------|----------|---------------|---------|---------|
| 培地対照        | -          | -                       | 40      | 1584     | 403           | 0.25    | 10.1    |
|             |            | -                       | 40      | 1580     | 398           | 0.25    | 10.0    |
| 溶媒対照 (DMSO) | -          | -                       | 40      | 1592     | 364           | 0.23    | 9.1     |
|             |            | -                       | 40      | 1568     | 338           | 0.22    | 8.5     |
| 検体          | 0.0125     | -                       | 40      | 1582     | 355           | 0.22    | 8.9     |
|             | 0.0250     | -                       | 40      | 1589     | 269           | 0.17    | 6.7     |
|             | 0.0500     | -                       | 40      | 1601     | 288           | 0.18    | 7.2     |
|             | 0.1000     | -                       | 40      | 1573     | 373           | 0.24    | 9.3     |
|             | 0.2000     | -                       | 40      | 1571     | 352           | 0.22    | 8.8     |
| 陽性対照 (EMS)  | 0.5000     | -                       | 40      | 1598     | 1971          | 1.23    | 49.3*   |
| 培地対照        | -          | +                       | 40      | 1585     | 408           | 0.26    | 10.2    |
|             |            | +                       | 40      | 1574     | 354           | 0.22    | 8.9     |
| 溶媒対照 (DMSO) | -          | +                       | 40      | 1566     | 264           | 0.17    | 6.6     |
|             |            | +                       | 40      | 1585     | 423           | 0.27    | 10.6    |
| 検体          | 0.0025     | +                       | 40      | 1577     | 452           | 0.29    | 11.3*   |
|             | 0.0050     | +                       | 40      | 1571     | 362           | 0.23    | 9.1     |
|             | 0.0100     | +                       | 40      | 1588     | 316           | 0.20    | 7.9     |
|             | 0.0200     | +                       | 40      | 1578     | 370           | 0.23    | 9.3     |
|             | 0.0400     | +                       | 40      | 1575     | 326           | 0.21    | 8.2     |
| 陽性対照 (DMN)  | 0.0500     | +                       | 40      | 1581     | 2122          | 1.34    | 53.1*   |

EMS: エチルメタンサルホネート

DMN: ジメチルニトロソアミン

\* : P<0.001 (Student's t-test) で有意差を認める。

本検体はアロクロール1254で誘導したS-9mix代謝活性化酵素系の非存在下で、陰性対照に比較して姉妹染色分体交換の増加を誘発しなかった。S-9mix代謝活性化酵素系の存在下で最低用量0.0025 μL/mLにおいて、有意差の認められる増加があったが、これは陰性対照の分散が大きかったためであり、再現性、用量依存性は認められずS-9mix代謝活性化酵素系の存在下でも検体による姉妹染色分体交換の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いたEMSは活性化酵素系の非存在下で、DMNは活性化酵素系の存在下で明らかに陰性対照に比較して姉妹染色分体交換の増加が認められた。したがって、姉妹染色



本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

分体交換試験における本検体の変異原性は陰性と考えられる。

結論：以上の結果、本検体は染色体異常誘発性および姉妹染色分体交換誘発性を指標にした細胞遺伝学的試験では、肝代謝活性化酵素系の存在下、非存在下において変異原性は、陰性と判断された。

(資料 毒-48)

(5) モリネート原体のヒトリンパ球における細胞遺伝学的試験(染色体異常)

試験機関: ICI Central Toxicology laboratory (英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検 体: 原体(純度 %)

リンパ球: 健康な非喫煙者の男女各1名(供血者1および2)から培養開始日に採血により得られた末梢血リンパ球を用いた。RPMI-1640培養液中でリンパ球の培養を行い、細胞分裂を行うようにフィトヘモアグルチニンを添加した。

観察期間: 3日間

試験方法: リンパ球は37°Cで44時間培養した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた。代謝活性化系(S-9mix)の非存在下および存在下で24、95、190 µg/mLで培養リンパ球(2連制)に添加した。陽性対照であるマイトマイシンおよびシクロホスファミドはS-9mix非存在下では0.5 µg/mL、S-9mix存在下で50あるいは100 µg/mLの濃度で添加した。S-9mixはあらかじめAROGLOR 1254を投与したラットから調製した。培養は3~4時間行い、その後培養液を遠心して除去し、RPMI-1640を添加した新鮮な培養液と交換した。2名のドナーのリンパ球はいずれも37°Cで72時間の培養時間終了時まで維持した。培養時間(72時間)終了の2時間前にリンパ球にコルセミド処理を行い、細胞分裂を停止させた。培養開始72時間後にリンパ球を高張液(0.075 mol KCl)で処理し、メタノール/氷酢酸固定液(3:1 v/v)で固定した。その後、スライドを作製して10%ギムザ液で染色を行った。検体および関連する溶媒および陽性対照について、有糸分裂指数算出した。いずれのドナーにおいても、24、95および190 µg/mLの濃度で処理した2連制のリンパ球を溶媒対照(2連制)および陽性対照(1連制)と共に染色体異常の分析に用いた。いずれのドナーにおいても、染色体異常検査に用いた検体の最高濃度は、溶媒対照と比較して有意な有糸分裂指数の減少がみられることおよび有糸分裂中期の分析の適合性に基づいて選択した。標本スライドは観察者による偏見を避けるためにコード化し、1培養あたり100個の細胞中期の細胞を染色体異常の発生頻度について観察した。

結 果: 本試験の結果を表1に示した。

検体の最高濃度を処理した群では、溶媒対照と比較して平均有糸分裂指数の有意な減少が男性(S-9mix非存在下で57%、存在下で52%)および女性(S-9mix非存在下で62%、存在下で71%)の両方のドナーでみられた。検体を処理した群ではS-9mixの有無に関わらず、溶媒対照群と比較して統計学的あるいは生物学的に有意な染色体異常を有する細胞の増加はみられなかった。本試験系および

代謝活性化系(S-9mix)の感度は、陽性対照であるマイトマイシンCおよびシクロホスファミドにより誘発された染色体異常の発生頻度の顕著な増加により明確に証明された。

表1：染色体異常試験成績(ドナー1および2)

| 供血者 | 薬 剤              | S-9 mix の有無 | 濃度 (µg/mL) | 検査細胞数 | 異常を有する細胞数 <sup>1)</sup> |    |           |      |         | 異常を有する細胞の割合(%) |            | 有糸分裂指数 |
|-----|------------------|-------------|------------|-------|-------------------------|----|-----------|------|---------|----------------|------------|--------|
|     |                  |             |            |       | キ・ヤツブ                   | 切断 | 断片および点状断片 | 複合損傷 | 分体交換再配列 | 全異常            | キ・ヤツブ以外の異常 |        |
| 1   | DMSO             | -           | -          | 200   | 0                       | 0  | 1         | 0    | 0       | 0.50           | 0.50       | 18.5   |
|     | 検 体              |             | 24         | 200   | 0                       | 1  | 0         | 0    | 0       | 0.50           | 0.5        | 20.5   |
|     |                  |             | 95         | 200   | 0                       | 1  | 0         | 0    | 0       | 0.50           | 0.5        | 17.0   |
|     |                  |             | 190        | 200   | 0                       | 1  | 0         | 0    | 1       | 1.14           | 1.14       | 8.0    |
|     | 陽性対照 (マイトマイシンC)  |             | 0.5        | 50    | 0                       | 2  | 4         | 0    | 2       | 16.00          | 16.0       | 5.0    |
|     | DMSO             | +           | -          | 200   | 1                       | 0  | 0         | 0    | 0       | 1.00           | 0.50       | 14.5   |
|     | 検 体              |             | 24         | 200   | 1                       | 2  | 0         | 0    | 0       | 1.00           | 0.50       | 15.5   |
|     |                  |             | 95         | 200   | 0                       | 1  | 0         | 0    | 0       | 0.00           | 0.00       | 11.0   |
|     |                  |             | 190        | 200   | 0                       | 16 | 0         | 0    | 0       | 0.00           | 0.00       | 7.0    |
|     | 陽性対照 (シクロホスファミド) |             | 50         | 25    | 0                       | 3  | 10        | 0    | 4       | 44.00          | 44.00      | 9.0    |
| 2   | DMSO             | -           | -          | 200   | 0                       | 0  | 2         | 0    | 0       | 1.00           | 1.00       | 17.0   |
|     | 検 体              |             | 24         | 200   | 0                       | 0  | 1         | 0    | 0       | 0.50           | 0.50       | 13.0   |
|     |                  |             | 95         | 200   | 9                       | 1  | 2         | 0    | 0       | 1.50           | 1.50       | 16.5   |
|     |                  |             | 190        | 200   | 7                       | 0  | 0         | 0    | 0       | 0.00           | 0.00       | 6.5    |
|     | 陽性対照 (マイトマイシンC)  |             | 0.5        | 50    | 1                       | 3  | 4         | 0    | 2       | 18.00          | 18.00      | 7.0    |
|     | DMSO             | +           | -          | 200   | 3                       | 0  | 1         | 0    | 0       | 2.00           | 0.50       | 15.0   |
|     | 検 体              |             | 24         | 200   | 6                       | 2  | 1         | 0    | 0       | 4.50           | 1.50       | 10.0   |
|     |                  |             | 95         | 200   | 8                       | 2  | 0         | 0    | 0       | 5.00           | 1.00       | 8.5    |
|     |                  |             | 190        | 171   | 3                       | 0  | 0         | 0    | 0       | 1.75           | 0.00       | 5.0    |
|     | 陽性対照 (シクロホスファミド) |             | 100        | 22    | 0                       | 0  | 9         | 0    | 1       | 40.91          | 40.91      | 2.0    |

1) モリネートおよび溶媒対照の値は、2連制の値の合計値であり、陽性対照群の値は1連制の値

結 論：モリネートは、本試験条件下で *in vitro* の培養ヒトリンパ球に対して、S-9mix の非存在下および存在下で染色体異常誘発性を持たないと考えられる。

(資料 毒-49)

(6) モリネート原体の Maus 骨髄小核における変異原性試験

試験機関：Stauffer Chemical Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1983年

検 体：原体(純度 %)

供試生物：B6C3F<sub>1</sub> マウス成獣、1群雄雌各5匹、開始時体重：18~25 g 6~8週齢

方 法：検体はコーン油に溶解し、雄には0、200、400、600 mg/kg、雌には0、100、200、400 mg/kgの用量で強制経口投与した。投与後24、48、72時間後に屠殺し、各動物から大腿骨を採取し、1000個の多染性赤血球当たりの小核数を数えた。さらに赤血球1000個当たりの多染性赤血球頻度を求め、毒性の指標とした。得られた数値についてKastenbaum-Bowman 検定を実施し、P<0.01水準で溶媒対照より有意に大きい場合、陽性と判定した。陽性対照としてシクロホスファミド(CPA)を雄には50 mg/kg、雌には80、100 mg/kg投与した。

結 果：次表に示した。

多染性赤血球1000個当たりの平均小核数

| 性別 | 投与量<br>(mg/kg) | 屠殺時間    |         |         |     |
|----|----------------|---------|---------|---------|-----|
|    |                | 投与24時間後 | 投与48時間後 | 投与72時間後 |     |
| 雄  | 検 体            | 0       | 1.6     | 4.0     | 2.4 |
|    |                | 200     | 3.0     | 2.6     | 1.8 |
|    |                | 400     | 0.8     | 1.8     | 2.0 |
|    |                | 600     | 2.0     | 6.0     | 2.4 |
|    | CPA            | 50      | 20.0    | 20.8*   | -   |
| 雌  | 検 体            | 0       | 2.7     | 2.4     | 2.6 |
|    |                | 100     | 2.6     | 1.2     | 0.8 |
|    |                | 200     | 2.4     | 0.8     | 2.6 |
|    |                | 400     | 2.4     | 0.2     | 2.4 |
|    | CPA            | 80      | 30.4*   | 26.6*   | -   |
|    |                | 100     | 28.6*   | 37.8*   | -   |

\* : P<0.01 (Kastenbaum-Bowman test)

CPA : シクロホスファミド

投与24、48、72時間後の屠殺時に、雄(200、400、600 mg/kg)および雌(100、200、400 mg/kg)では溶媒対照(0 mg/kg)と比較して小核数の有意な増加は認め

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

られなかった。

結 論：以上の結果、本検体はマウスの骨髄において、小核誘発性はないと判断される。

(資料 毒-50)

(7) モリネート原体の不定期DNA合成誘発試験

試験機関：ICI Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検 体：原体(純度 % )

供試細胞：Alderley Park (Alpk: APfSD) 系成獣雄ラット(体重232~279 g)の肝から2段階の *in situ* コラゲナーゼ灌流法を用いて肝細胞を採取した。 $10^{-9}$ ~ $10^{-2}$  mol (8濃度)の検体を用いて2回の独立した試験を行った。動物を屠殺後、コラゲナーゼ灌流法を用いて肝細胞を単離し、カバースリラプに付着させた。各試験の各用量ごとに3種類の肝細胞を調製した。培養液(未処理対照群)、ジメチルスルホキシド(DMSO、溶媒対照群)、モリネートあるいは6-P-ジメチル-アミノフェニルアゾベンズチアゾール(6BT、陽性対照群)を[3H]チミジン存在下で培養液に添加して17~20時間培養した。次いで細胞を洗浄してラベル放射能および薬剤を除去し、過剰の非標識チミジンを含む培養液中で約24時間培養した。肝細胞を洗浄して固定し、写真用乳剤中に浸漬し、オートラジオグラフィを行った。14日間の露光後に写真用乳剤を現像して細胞を染色した。各試験ごと4濃度の検体を検査した。プレパラート標本は、自動画像解析装置を用いて検査し、核内の放射能標識ラベル数[N]を最も重く標識される細胞質内のラベル数[C]と比較した。結果は直接コンピューターに記録した。正味の核粒子数である[N-C]は不定期DNA合成の指標となる。2~3枚のスライドの100個の細胞について平均の[N-C]を計数した。同時に処理を行った動物で、また独立した反復検定試験で正味の核粒子数が5あるいはそれ以上であり、少なくとも20%の細胞がDNA修復を示すような場合(すなわち正味の核粒子数が5あるいはそれ以上)を陽性とした(この反応は各独立した試験で再現性がなければならない)。

試験結果：結果を表1に示した。

検体を処理した細胞は、試験1および2では $10^{-2}$  molおよび $10^{-3}$  molの濃度で、試験2では $10^{-4}$  molの濃度で有意な細胞毒性がみられ、大部分の細胞で核濃縮がみられたため、不定期DNA合成の検査には不適であった。試験1で $10^{-4}$  mol、試験2で $10^{-5}$  molの検体を処理した細胞でも細胞毒性の証拠がみられたが、不定期DNA合成の検査には適していた。それ故、試験1では $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ および $10^{-7}$  mol、試験2では $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$ および $10^{-8}$  molの濃度の検体を処理した細胞を不定期DNA合成の検査に用いた。

検体を処理した細胞の検査では、正味の核粒子数は0以下であり、修復中の細胞数の有意な増加もみられなかった。同時に試験した陽性対照(6BT)および溶媒対照は予期した反応を示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論：有害な毒性がみられる量を最高用量として試験した場合、本検体は、*in vitro*初代肝細胞において不定期DNA合成を誘発しないものと判断される。

表1：不定期DNA合成試験成績

| 実験         | 薬剤                 | 濃度 (mol)         | 平均核粒子数 (N) | 平均細胞質粒子数 (C) | 実質核粒子数 (平均値±SE) (N-C) | DNA修復中の細胞比率 <sup>a)</sup> (%) |
|------------|--------------------|------------------|------------|--------------|-----------------------|-------------------------------|
| 第1回        | 培養液対照              | -                | 29.54      | 41.23        | -11.69±0.93           | 0                             |
|            | 溶媒対照 (DMSO)        | -                | 26.52      | 35.13        | -8.61±0.72            | 0                             |
|            | 検体                 | 10 <sup>-4</sup> | 28.89      | 41.70        | -12.72±1.31           | 6                             |
|            |                    | 10 <sup>-5</sup> | 27.28      | 35.75        | -8.47±0.86            | 2                             |
|            |                    | 10 <sup>-6</sup> | 21.16      | 28.74        | -7.58±0.68            | 0                             |
|            |                    | 10 <sup>-7</sup> | 25.98      | 25.98        | -9.48±0.83            | 1                             |
| 陽性対照 (6BT) | 5×10 <sup>-7</sup> | 158.57           | 45.25      | 113.0±6.70   | 100                   |                               |
| 第2回        | 培養液対照              | -                | 31.68      | 41.40        | -10.72±0.88           | 0                             |
|            | 溶媒対照 (DMSO)        | -                | 33.96      | 47.22        | -13.26±0.90           | 0                             |
|            | 検体                 | 10 <sup>-5</sup> | 34.22      | 40.47        | -6.25±0.90            | 7                             |
|            |                    | 10 <sup>-6</sup> | 36.59      | 44.15        | -7.56±1.01            | 10                            |
|            |                    | 10 <sup>-7</sup> | 28.72      | 37.19        | -8.47±1.12            | 5                             |
|            |                    | 10 <sup>-8</sup> | 28.50      | 40.64        | -12.14±1.03           | 4                             |
| 陽性対照 (6BT) | 10 <sup>-7</sup>   | 65.91            | 37.02      | 28.89±1.99   | 92                    |                               |

N：核内の放射能標識ラベル数

C：細胞質内のラベル数

a)：実質核粒子数が5以上の細胞数

SE：標準誤差

6BT：6-P-ジメチルアミノフェニルアゾベンズチアゾール



### 13. 生体機能影響

(資料 毒-51)

#### (I) モリネート原体の生体機能に及ぼす影響試験

試験機関：環境保健生物研究センター

報告書作成年：1987年

検 体：原体(純度 %)

#### (1) 中枢神経系に及ぼす影響

##### A. ラットの行動観察

供試動物：Wistar系ラット(体重範囲122～135 g)、1群雄10匹

方 法：検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量でラットに1回強制経口投与を行い、経時的に行動を観察した。

結 果：検体50、150 mg/kg投与群では約30分後に約半数例に瞬きがみられ、特に150 mg/kg投与群では流涙や腹這も散見された。約1時間後には50および150 mg/kgの両群で群居行動の欠如がみられ、約半数例に刺激に対する過敏反応や闘争行動が認められた。闘争行動は50 mg/kg投与群では2時間後、150 mg/kg投与群では3～5時間後には消失した。また150 mg/kg投与群では常同行動(咬みつきおよび舐め)が約半数例認められ、3時間後には尾先端部脱落例が2例みられ、24時間後に、そのうち1例に刺激に対する過敏反応が残った。その他、50 mg/kg投与群で、2～3時間後に耳介の紅潮(2～4/10例)がみられた。

##### B. ウサギの体温に及ぼす影響

供試動物：日本白色種ウサギ(体重範囲2.91～2.57 kg)、1群雄5匹

方 法：検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量でウサギに1回強制経口投与を行い、検体投与前、投与30分、1、2、3時間後に直腸温を測定した。

結 果：検体の15～150 mg/kg投与ではウサギの体温に対して何ら影響は認められなかった。

##### C. ウサギの脳波に及ぼす影響

供試動物：日本白色種ウサギ(体重範囲2.68～3.16 kg)、1群雄3匹

方 法：Sawyerらの脳図譜を参考に、新皮質運動量(MC)、視床下部腹内側核(HVM)、扁桃腺(AMY)、海馬(HIP)から導入される自発脳波を検体(15、50、150 mg/kg)の経口投与3時間後まで測定した。なお、脳波測定と同時にウサギの行動観察をあわせて行った。検体は0.5% CMC-Naに懸濁させた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結果：脳波、症状および行動観察に関して、投与 3 時間後まで各脳波レベルにおけるパターン(波形)の異常は認められなかった。睡眠覚醒周期に対しては 50 mg/kg 投与では脳波において安静時の水準に有意 ( $p < 0.05$ ) な減少がみられた。

(2) 呼吸、循環器系に及ぼす影響

A. ネコの呼吸および循環器系に及ぼす影響

供試動物：雑種ネコ(体重範囲2.80~4.95 kg)、1群雌3匹

方法：ウレタンおよびペントバルビタールナトリウム麻酔下に気管および大腿動脈にカニューレを挿入した後、呼吸、血圧、心拍数、心電図を各々の記録計により記録した。検体は0.5% CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量で予め胃内に留置したカテーテルを介して投与し、投与後3時間まで記録した。

結果：15、150 mg/kg投与群で投与4~17分後より2/3~3/3例の呼吸数の減少が認められ、3時間後に回復した。全投与群において血圧降下が認められ、7/9例は3時間後まで回復は認められなかった。投与2~13分後には各群2/3例ずつ心拍数の低下がみられ、3/6例が3時間後に回復した。これらは作用の程度、発現数に用量依存性がなく、各項目に相関性は認められなかった。心電図については、全投与群で検体の影響と思われる変化は認められなかった。

(3) 自律神経系に及ぼす影響

A. ウサギの瞳孔径に及ぼす影響

供試動物：日本白色種ウサギ(体重範囲2.1~2.4 kg)、1群雄5匹

方法：検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量で経口投与し、投与前、投与30分、1、2、3時間後に瞳孔径を測定した。

結果：観察期間の終了時(投与3時間後)まで著変は認められなかった。

B. 摘出回腸に及ぼす影響

a) ウサギの摘出回腸の自動運動に及ぼす影響

供試動物：日本白色種ウサギ(体重範囲2.2~2.3 kg)、1群雄3匹

方法：ウサギを放血屠殺後、回腸を摘出し、Tyrode液中に懸垂し、自動運動を記録計にて記録した。検体をDMSOに溶解後 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-8}$  g/mLの用量で0.1 mL添加後10分間測定した。

結果：検体を $1 \times 10^{-7}$  g/mL処理群2/3例と $1 \times 10^{-6}$  g/mL処理群3/3例で収縮高の増加がみられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

b) モルモットの摘出回腸の各Agonistに及ぼす影響

供試動物：ハートレー系モルモット(体重範囲335~406 g)、1群雄5匹

方 法：モルモットを脱血屠殺後、回腸を摘出し、Tyrode液中に懸垂し、各Agonist(Ach、Histamine、BaCl<sub>2</sub>)に対する作用を検討した。検体をDMSOに溶解し、 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-7}$ 、 $1 \times 10^{-8}$  g/mLの用量で3分間処理後各Agonistを添加した。

結 果：BaCl<sub>2</sub>収縮に対してのみ全投与群で収縮高の軽度の増加がみられた。

(4) 消化器に及ぼす影響

A. 炭末輸送能に及ぼす影響

供試動物：ddy系マウス(体重範囲23.5~27.4 g)、1群雄10匹

方 法：検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量で1回強制経口投与した後、炭末を経口投与し、30分後の小腸での炭末の移行率を測定した。

結 果：全投与群で炭末輸送能の抑制がみられた。

B. 胃腸粘膜刺激作用

供試動物：Wistar系ラット(体重範囲140~158 g)、1群雄6匹

方 法：検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量で1回強制経口投与した後、6時間目に脱血屠殺し、胃、十二指腸壁の障害程度を肉眼的に観察した。

結 果：50 mg/kg投与群の4/6例、150 mg/kg投与群の1/6例に腺胃部の軽度のびらん、150 mg/kg投与群の3/6例に腺胃部のびらん、点状出血がみられた。

(5) 骨格筋に及ぼす影響

A. 坐骨神経腓腹筋に及ぼす影響

供試動物：Wistar系ラット(体重範囲148~180 g)、1群雄5~6匹

方 法：ラットに検体を15、50、150 mg/kg(0.5% CMC-Naに懸濁)の用量で経口投与し、ウレタン麻酔下に坐骨神経、腓腹筋、標本を作製し、電極を開始、神経には1 msec 5~5.5 V、筋には1 msec 20~50 Vの条件下で交互刺激し、投与後2時間まで筋収縮高を測定した。

結 果：検体投与後2時間まで筋収縮に及ぼす影響は認められなかった。

(6) 血液に及ぼす影響

A. 血液凝固に及ぼす影響

供試動物：Wistar系ラット(体重範囲120~136 g)、1群雄6匹

方 法：検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量で1回強制経口投与を行い、1時間後にエーテル麻酔下にて採血し、クエン酸加血漿を作製し、プロトロンビン時間、活性化トロンボプラスチン時間を測定した。

結 果：検体の影響は認められなかった。

B. 溶血性に及ぼす影響

供試動物：日本白色種ウサギ(体重範囲2.15~2.65 kg)、1群雄3匹

方 法：ウサギの耳静脈より採血し、2%赤血球浮遊液を作製し、 $1 \times 10^{-3}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ 、 $1 \times 10^{-5}$  g/mL濃度の検体と共に2時間インキュベーションした後、分光光度計にて溶血度を比較定量した。

結 果： $1 \times 10^{-3}$  g/mL処理群で97.5%の溶血が認められた。

(7) 腎機能に及ぼす影響

A. 尿量および尿中電解質に及ぼす影響

供試動物：Wistar系ラット(体重範囲102~120 g)、1群雄6匹

方 法：ラットを採尿ケージで個別飼育し、生理食塩水(2.5 mL/100 g体重)を経口投与した後、検体を0.5%CMC-Naに懸濁し、15、50、150 mg/kgの用量で経口投与し、6時間尿を採取し $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 量を測定した。

結 果：50、150 mg/kg投与群で尿量、 $\text{K}^+$ 排泄量の増加、15、150 mg/kg投与群で $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排泄量の増加がみられ、全投与群で用量依存的に $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 比の低下が認められた。

総 括：本検体は中枢神経系に対しては、ラットの行動観察において50 mg/kg以上の投与群で中枢神経の興奮作用と考えられる過敏反応および闘争行動、常同行動(咬みつきおよび舐め)が主に認められた。呼吸、循環器系に対しては、150 mg/kgまで作用は認められなかった。

自立神経系に対しては、摘出回腸の自動運動で $1 \times 10^{-7}$  g/mLより収縮亢進傾向がみられ、また、各Agonist(Ach、Histamine、 $\text{BaCl}_2$ )に対しては、 $\text{BaCl}_2$ による収縮に対してのみ少数例に $1 \times 10^{-8}$  g/mL以上の収縮亢進傾向がみられたが、用量依存性のもではなかった。

消化器系に対しては、15 mg/kg以上の投与群の用量で炭末輸送能の抑制作用、また50 mg/kgで胃粘膜刺激作用が認められた。骨格筋に対しては、150 mg/kg

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

の投与群まで作用は認められず、血液に対しては溶血試験で  $1 \times 10^{-3}$  g/mL でほぼ完全溶血が認められた。腎機能の尿量および電解質に対して、15 mg/kg 以上の投与群で電解質排泄量 ( $\text{Na}^+$ 排泄量、 $\text{Cl}^-$ 排泄量および  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 比)の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-69)

(2) モリネート原体のマウス小腸炭末輸送能試験

モリネート原体の生体機能に及ぼす影響試験 (資料 毒-51) の補遺

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

結論：以上の結果から、先に実施された生体機能に及ぼす影響に関する試験において有意な低下が示された炭末移行率は、150 mg/kg 群でやや低値を示したが対照群の平均値±標準偏差以内であり、変動の範囲内であった。また、無処置群における小腸の全長、炭末移行長および移行率は、対照群とほぼ同程度であったことから、媒体の投与は小腸炭末輸送能に影響を及ぼさないと判断された。したがって、先に実施された生体機能に及ぼす影響に関する試験における小腸炭末輸送能検査成績の再現性は認められず、モリネート原体を ddY 雄マウスに 15、50 および 150 mg/kg の用量で単回経口投与しても小腸炭末輸送能に対して影響を及ぼすとはいえなかった。

モリネートの生体の機能に及ぼす影響<総括表>

| 試験項目<br>(試験動物)                             | 投与<br>経路<br>(溶媒) | 投与量<br>(mg/kg)                    | 動物数<br>/群 | 最小<br>影響量<br>(mg/kg) | 無影響量<br>(mg/kg) | 結果の概要   |
|--|------------------|-----------------------------------|-----------|----------------------|-----------------|---|
| [中枢神経系]<br>(ラット)<br>(行動観察)                 | 経口<br>(CMC-Na)   | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150 | 雄:10      | 50                   | 15              | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:瞬き、群行動の欠如、闘争行動、過敏症、排尿多発、耳介紅潮<br>150 mg/kg:瞬き、流涙、腹這、群居行動の欠如、過敏症、闘争行動、常同行動、排尿多発                   |
| [中枢神経系]<br>(ウサギ)<br>(体温に及ぼす影響)             | 経口<br>(CMC-Na)   | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150 | 雄:5       | なし                   | 150             | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:影響なし<br>150 mg/kg:影響なし  |
| [中枢神経系]<br>(ウサギ)<br>(脳波、睡眠覚醒周期に及ぼす影響)      | 経口<br>(CMC-Na)   | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150 | 雄:3       | 50                   | 15              | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:Restの減少(P<0.05)<br>150 mg/kg:影響なし   |
| [呼吸・循環器系]<br>(ネコ)<br>(呼吸、血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響) | 経口<br>(CMC-Na)   | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150 | 雌:3       | 15                   | なし              | 0 mg/kg:血圧下降、呼吸数増加、心拍数減少<br>15 mg/kg:血圧下降、呼吸数減少、心拍数減少<br>50 mg/kg:血圧下降、呼吸数減少、心拍数減少<br>150 mg/kg:血圧下降、心拍数減少<br>心電図に対する影響なし |

a : 溶媒対照群



| 試験項目<br>(試験動物)  | 投与<br>経路<br>(溶媒)          | 投与量<br>(mg/kg)   | 動物数<br>/群 | 最小<br>影響量<br>(mg/kg)     | 無影響量<br>(mg/kg)          | 結果の概要  |
|---|---------------------------|--|-----------|--------------------------|--------------------------|--|
| [自律神経系]<br>(ウサギ)<br>(瞳孔径に及<br>ぼす影響)                     | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:5       | なし                       | 150                      | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:影響なし<br>150 mg/kg:影響なし   |
| [自律神経系]<br>(ウサギ)<br>(摘出回腸の<br>自動運動に及<br>ぼす影響)           | <i>in vitro</i><br>(DMSO) | 0 <sup>a</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-6</sup><br>(g/mL) | 雄:3       | 10 <sup>-7</sup><br>g/mL | 10 <sup>-8</sup><br>g/mL | 10 <sup>-8</sup> g/mL:影響なし<br>10 <sup>-7</sup> g/mL:収縮高増<br>加<br>10 <sup>-6</sup> g/mL:収縮高増<br>加   |
| [自律神経系]<br>(モルモット)<br>各 Agonist <sup>b</sup> に<br>対する影響 | <i>in vitro</i><br>(DMSO) | 0 <sup>a</sup><br>10 <sup>-8</sup><br>10 <sup>-7</sup><br>10 <sup>-6</sup><br>(g/mL) | 雄:5       | 10 <sup>-8</sup><br>g/mL | なし                       | 10 <sup>-8</sup> g/mL: BaCl <sub>2</sub> で<br>収縮高の軽度増加<br>10 <sup>-7</sup> g/mL: BaCl <sub>2</sub> で<br>収縮高の軽度増加<br>10 <sup>-6</sup> g/mL: BaCl <sub>2</sub> で<br>収縮高の軽度増加<br>他の Agonist で影響 |
| [消化器系]<br>(マウス)<br>(炭末輸送能<br>に及ぼす影<br>響)                | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:10      | 15                       | なし                       | 15 mg/kg:炭末輸送<br>能の抑制 (P<0.01)<br>50 mg/kg:炭末輸送<br>能の抑制 (P<0.01)<br>150 mg/kg:炭末輸送<br>能の抑制 (P<0.01)  |
| [消化器系]<br>(マウス)<br>(炭末輸送能<br>に及ぼす影<br>響、確認試験<br>毒-69)   | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:10      | なし                       | 150                      | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:影響なし<br>150 mg/kg:影響なし   |

a: 溶媒対照群

BaCl<sub>2</sub>: 塩化バリウム

| 試験項目<br>(試験動物)                             | 投与<br>経路<br>(溶媒)          | 投与量<br>(mg/kg)   | 動物数<br>/群 | 最小<br>影響量<br>(mg/kg)     | 無影響量<br>(mg/kg)          | 結果の概要   |
|--|---------------------------|--|-----------|--------------------------|--------------------------|---|
| [消化器系]<br>(ラット)<br>(胃腸粘膜刺<br>激作用)          | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:6       | 50                       | 15                       | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:腺胃部び<br>らん<br>150 mg/kg:腺胃部び<br>らん、点状出血   |
| [骨格筋]<br>(ラット)<br>(坐骨神経腓<br>腹筋に及ぼす<br>影響)  | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:<br>5~6 | なし                       | 150                      | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:影響なし<br>150 mg/kg:影響なし  |
| [血液]<br>(ラット)<br>(血液凝固に<br>及ぼす影響)          | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:6       | なし                       | 150                      | 15 mg/kg:影響なし<br>50 mg/kg:影響なし<br>150 mg/kg:影響なし  |
| [血液]<br>(ウサギ)<br>(溶血に及ぼ<br>す影響)            | <i>in vitro</i><br>(DMSO) | 0 <sup>a</sup><br>10 <sup>-5</sup><br>10 <sup>-4</sup><br>10 <sup>-3</sup><br>(g/mL) | 雄:3       | 10 <sup>-3</sup><br>g/mL | 10 <sup>-4</sup><br>g/mL | 10 <sup>-5</sup> g/mL:影響なし<br>10 <sup>-4</sup> g/mL:影響なし<br>10 <sup>-3</sup> g/mL:97.5%の<br>完全溶血  |
| [腎機能]<br>(ラット)<br>尿量および尿<br>中電解質に及<br>ぼす影響 | 経口<br>(CMC-Na)            | 0 <sup>a</sup><br>15<br>50<br>150  | 雄:6       | 15                       | なし                       | 15 mg/kg:電解質排<br>泄量 (Na排泄量、Cl<br>排泄量、Na/K比)の<br>低下<br>50 mg/kg:電解質排<br>泄量 (Na排泄量、Cl<br>排泄量、Na/K比)の<br>低下<br>150 mg/kg:電解質<br>排泄量 (Na排泄量、<br>Cl排泄量、Na/K比)<br>の低下 |

a: 溶媒対照群