

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意

(1) ファンタジスタ顆粒水和剤 (40%顆粒水和剤)

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
- 2) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので、散布の際は手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。

(2) ファンベル顆粒水和剤 (イミノクタジンアルベシル酸塩 (15%)・ピリベンカルブ (10%) 水和剤)

- 1) 粉末は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 3) 散布の際は農薬用マスク、手袋、不浸透性防除衣などを着用するとともに保護クリームを使用すること。
作業後は直ちに身体を洗い流し、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 5) かぶれやすい体質の人は作業に従事しないようにし、施用した作物等との接触を避けること。
- 6) 夏期高温時の使用を避けること。

(3) ファンタジスタ顆粒水和剤 (18.7%フロアブル)

- 1) 誤飲などのないよう注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

2. 解毒法及び治療法

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

3. 製造時、使用時等における事故例

なし

VIII. 毒性

1. 原体

資料番号	試験の種類 期間	供試生物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ または無毒性量	試験機関 (報告年)	記載頁
毒性-1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	300, 2000 mg/kg	LD ₅₀ : 300-2000 mg/kg		VII-8
毒性-2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000 mg/kg	LD ₅₀ : ♂♀ >2000 mg/kg		VII-9
毒性-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	4.91 mg/l	LD ₅₀ : ♂♀ >4.91 mg/L		VII-10
毒性-32 [GLP]	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	貼付	0.5 g/動物	刺激性なし		VII-12
毒性-33 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1 g/動物	軽度の刺激性		VII-13
毒性-4 [GLP]	皮膚感作性 (M&K法) 2日間観察	モル モット	♂10	皮内注射: 5%液 0.1 ml 塗布: 50%液 惹起塗布: 10, 25%液		感作性なし		VII-15
毒性-5	急性神経毒性	急性経口毒性試験および90日間反復経口投与毒性試験において神経毒性を示す所見が見られず、かつ、コリンエステラーゼ活性阻害作用はないため、本試験を省略した。						VII-17
毒性-6	急性遅発性 神経毒性	有効成分が「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ活性阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当することから試験を省略した。						VII-18
毒性-7 [GLP]	90日間反復経口 投与毒性 +28日間回復性	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 200, 800, 3200 ppm	無毒性量: ♂ 200 ppm (11.6 mg/kg) ♀ 800 ppm (53.3 mg/kg) 回復性あり		VII-19
毒性-8 [GLP]	発がん性予備 90日間観察	マウス	♂10 ♀10	混餌	0, 100, 600, 3600 ppm	無毒性量: ♂♀ 100 ppm (♂13.3 mg/kg) (♀15.0 mg/kg)		VII-32
毒性-9 [GLP]	90日間反復経口 投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	経口 (アレル 封入)	0, 10, 30, 90 mg/kg	無毒性量: ♂ 10 mg/kg ♀ 10 mg/kg		VII-38
毒性-10	21日間反復 経皮投与毒性	急性経皮毒性試験の結果が「強い経皮毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、本試験を省略した。						VII-45
毒性-11	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果が「強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当することから、本試験を省略した。						VII-46
毒性-12	反復経口投与 神経毒性	90日間反復経口投与毒性試験において神経毒性を示す所見が見られず、かつ、コリンエステラーゼ活性阻害作用はないため、本試験を省略した。						VII-47
毒性-13	28日間反復経口投 与遅発性神経毒性	急性遅発性神経毒性試験の実施が必要な化合物に該当しないため、本試験を省略した。						VII-48
毒性-14 [GLP]	1年間反復経口 投与毒性	ラット	♂20 ♀20	混餌	0, 100, 500, 2500 ppm	無毒性量: ♂ 100 ppm (3.97 mg/kg) ♀ 500 ppm (25.5 mg/kg)		VII-49
毒性-15 [GLP]	1年間反復経口 投与毒性	イヌ	♂4 ♀4	経口 (アレル 封入)	0, 5, 17.5, 60 mg/kg	無毒性量: ♂ 5 mg/kg ♀ 5 mg/kg		VII-58
毒性-16 [GLP]	発がん性 104週間観察	ラット	♂50 ♀50	混餌	0, 100, 500, 2500 ppm	無毒性量: ♂♀ 500 ppm (♂18.1 mg/kg) (♀ 21.7 mg/kg) 催腫瘍性なし		VII-65

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

資料番号	試験の種類 期間	供試生物	1群 当り 供試数	投与方法	投与量	無毒性量 または試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
毒性-17 [GLP]	発がん性 78週間観察	マウス	♂52 ♀52	混餌	0, 100, 300, 1000 ppm	無毒性量： ♂ 100 ppm (10.5 mg/kg) ♀ 300 ppm (30.1 mg/kg) 催腫瘍性なし		VI-81
毒性-18 [GLP]	繁殖毒性 2世代	ラット	♂24 ♀24	混餌	0, 120, 600, 3000 ppm	一般毒性；120 ppm (親動物・児動物とも) ♂ F0: 8.2, F1: 9.8 mg/kg ♀ F0: 9.4, F1: 10.9 mg/kg 繁殖能力；3000 ppm ♂ F0: 204, F1: 252 mg/kg ♀ F0: 228, F1: 276 mg/kg 繁殖影響なし		VI-96
毒性-19 [GLP]	催奇形性 14日間投与	ラット	♀24	経口	0, 30, 100, 300 mg/kg	母動物；100 mg/kg 胎児；300 mg/kg 催奇形性なし		VI-115
毒性-20 [GLP]	催奇形性 22日間投与	ウサギ	♀25	経口	0, 15, 40, 100 mg/kg	母動物；40 mg/kg 胎児；40 mg/kg 催奇形性なし		VI-120
毒性-21 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	ネズミチフス菌： TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌：WP2uvrA		<i>In vitro</i> 0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate		代謝活性化の有無に かかわらず陰性		VI-126
毒性-22 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター 肺由来細胞		<i>In vitro</i> (実験1) 代謝活性化の非存在下：0, 3.13, 6.25, 9.38, 12.5 µg/ml 代謝活性化の存在下：0, 6.25, 12.5, 25, 37.5 µg/ml (実験2) 代謝活性化の非存在下：0, 0.39, 0.78, 1.57, 2.35 µg/ml 代謝活性化の存在下：0, 6.25, 12.5, 18.75, 25 µg/ml		代謝活性化の有無に かかわらず陽性		VI-129
毒性-23 [GLP]	変異原性 (小核)	マウス 骨髄	♂7	経口	0, 140, 280, 560 mg/kg	陰性		VI-133
毒性-24 [GLP]	生体機能影響	一般状態・行動 への影響	マウス	♂5 ♀5	経口	0, 56.3, 113, 225, 450, 900, 1800 mg/kg	♂ 56.3 mg/kg ♀ 56.3 mg/kg	VII-135
		中枢神経系 自発運動量	マウス	♂6	経口	0, 50, 150, 450 mg/kg	150 mg/kg	
		中枢神経系 抗痙攣作用	マウス	♂6	経口	0, 50, 150, 450 mg/kg	150 mg/kg	
		中枢神経系 体温影響	ラット	♂6	経口	0, 50, 150, 450 mg/kg	50 mg/kg	
		呼吸・循環器系 への影響	ウサギ	♂4	静脈内	0, 1, 10 mg/kg	1 mg/kg	
		消化管系への 影響	マウス	♂6	経口	0, 5, 15, 45, 50, 150, 450 mg/kg	45 mg/kg	
		水・電解質代謝 への影響	ラット	♂6	経口	0, 50, 150, 450 mg/kg	50 mg/kg	

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

資料 番号	試験の種類 期 間	供試 生物	1群 当り 供試数	投与 方法	投与量	試験結果	試験機関 (報告年)	記 載 頁
毒性-25								VI-141
毒性-26								VI-146
毒性-27								VI-149
毒性-28								VI-152
毒性-29								VI-154
毒性-30								VI-156
毒性-31								VI-160

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

2. 代謝分解物

資料番号	試験の種類 期間	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量	LD ₅₀ 、無毒性量または試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
代謝毒-1 [GLP]	KIE-9749 急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	2000 mg/kg	LD ₅₀ : >2000 mg/kg		Ⅷ-164
代謝毒-2-1 [GLP]	KIE-9749 21日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂6 ♀6	混餌	0, 500, 2000, 5000 ppm	♂500 ppm 以上 ♀2000 ppm 以上 で被験物質影響あり		Ⅷ-165
代謝毒-2-2 [GLP]	KIE-9749 90日間 反復経口 投与毒性	ラット	♂10 ♀10	混餌	0, 200, 800, 3200 ppm	無毒性量 : ♂♀ 800 ppm (♂ 48.2 mg/kg) (♀ 54.0 mg/kg)		Ⅷ-170
代謝毒-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	300, 2000 mg/kg	LD ₅₀ : 300-2000 mg/kg		Ⅷ-177
代謝毒-4 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	300, 2000 mg/kg	LD ₅₀ : 300-2000 mg/kg		Ⅷ-178
代謝毒-5 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	300, 2000 mg/kg	LD ₅₀ : 300-2000 mg/kg		Ⅷ-179
代謝毒-6 [GLP]	KIE-9749 変異原性 (復帰変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2uvzA		<i>In vitro</i>	0, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate	代謝活性化の有無 にかかわらず陰性		Ⅷ-180
代謝毒-7 [GLP]	KIE-9749 変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 肺由来細胞		<i>In vitro</i>	代謝活性化の非存在下 : 0, 14.13, 28.27, 56.53, 113.06 µg/ml 代謝活性化の存在下 : 0, 56.53, 113.06, 169.6 µg/ml	代謝活性化の非存在 下で陰性、 存在下で陽性		Ⅷ-183
代謝毒-8 [GLP]	KIE-9749 変異原性 (小核)	マウス骨髄 (♂7)		経口	0, 250, 500, 1000 mg/kg	陰性		Ⅷ-187
代謝毒-9 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2uvzA (pkM101)		<i>In vitro</i>	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化の有無 にかかわらず陰性		Ⅷ-189
代謝毒-10 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2uvzA (pkM101)		<i>In vitro</i>	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化の有無 にかかわらず陰性		Ⅷ-193
代謝毒-11 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	ネズミチフス菌 : TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌 : WP2uvzA (pkM101)		<i>In vitro</i>	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	代謝活性化の有無 にかかわらず陰性		Ⅷ-197

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

3. 原体中混在物

資料 番号	試験の種類 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量	LD ₅₀	試験機関 (報告年)	記載 頁
----------	--------------	----------	-------------	----------	-----	------------------	---------------	---------

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

資料 番号	試験の種類 期間	供試生物	投与 方法	投与量	試験結果	試験期間 (報告年)	記載頁
----------	-------------	------	----------	-----	------	---------------	-----

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

4. 製剤

(1) ファンタジスタ顆粒水和剤

資料番号	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg) または試験結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
ファンタジスタ-1 [GLP]	急性経口毒性 14日間観察	ラット	♀3	強制 経口	♀2000	♀>2000		VII-249
ファンタジスタ-2 [GLP]	急性経皮毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	貼付	♂♀2000	♂♀>2000		VII-250
ファンタジスタ-3	急性吸入毒性	本剤は気化させて施用する薬剤ではないため、使用者が吸入暴露されるおそれはないと考えられるため、試験を省略した。						VII-251
ファンタジスタ-4 [GLP]	皮膚刺激性 14日間観察	ウサギ	♂3	貼付	0.5g/動物	中等度の刺激性		VII-252
ファンタジスタ-5 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1g/動物	軽度の刺激性		VII-254
ファンタジスタ-6 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler法) 30日間観察	モル モット	♂20	貼付	100%懸濁液 0.2 ml/動物	陰性		VII-257

(2) ファンタジスタフロアブル

資料番号	試験の種類 期間	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg) または試験結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
ファンタジスタ -10 [GLP]	急性経口毒性 14日間観察	ラット	♀5	強制 経口	♀300, 2000	♀300-2000		VII-259
ファンタジスタ -11 [GLP]	急性経皮毒性 15日間観察	ラット	♂5 ♀5	貼付	♂♀2000	♂♀>2000		VII-261
ファンタジスタ -12	急性吸入毒性	本剤は気化させて施用する薬剤ではないため、使用者が吸入暴露されるおそれはないと考えられるため、試験を省略した。						VII-262
ファンタジスタ -13 [GLP]	皮膚刺激性 72日間観察	ウサギ	♂3	貼付	0.5 ml/動物	刺激性なし		VII-263
ファンタジスタ -14 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂3	点眼	0.1 ml/動物	刺激性なし		VII-264
ファンタジスタ -15 [GLP]	皮膚感作性 (Buehler法) 30日間観察	モル モット	♀20	貼付	原液 0.2 ml/動物	陰性		VII-266

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

1. 原体

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験 (毒性等級法)

(資料 毒性-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Sprague-Dawley CD (CrI:CD (SD) IGS BR) 系雌ラット、8~12 週齢、

体重: 166~212 g、 1 群 3 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 被験物質を落花生油 BP に懸濁し、300 mg/kg または 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。
投与前に動物を絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を投与後 30 分、1, 2, 4 時間、その後は 1 日 1 回、14 日間観察した。
被験物質投与直前、試験 7 日および 14 日に体重測定を行った。観察期間終了時に全生存動物を屠殺して肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	300, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間および終了時間	4 時間~1 日
症状発現時間および消失時間	2 時間~2 日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

2000 mg/kg 群で認められた全身毒性症状は円背位、下痢、および多尿であった。300 mg/kg 群では全身毒性症状は認められなかった。

死亡動物の剖検で認められた異常は、肺の赤色化、肝臓暗色化または肝臓退色斑、腎臓暗色化、胃粘膜上皮剥離および/または出血、前胃上皮剥離、ならびに小腸および大腸出血であった。試験終了時に屠殺した動物の剖検では異常は認められなかった。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験 (限界試験)

(資料 毒性-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ビリベンカルブ原体

供試動物: Sprague-Dawley CD (CrI:CD (SD) IGS BR) 系雌雄ラット、8~12 週齢、

体重: 雄 221~256 g、雌 215~242 g、 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 被験物質を蒸留水で湿らせ、刈毛した背部皮膚 (全体表面積の約 10%) に均等に塗布した。

外科用ガーゼを塗布部位に載せ、自己粘着性包帯で半閉塞貼付した。24 時間の暴露期間中は動物をケージに個別に收容した。24 時間の接触終了後、注意深く包帯を取り外し、蒸留水で湿らせた脱脂綿で塗布部およびその周囲の被毛を拭き、残った被験物質を取り除いた。試験期間の残りの期間は動物を集団飼育に戻した。

観察・検査項目: 投与後 30 分、2 および 4 時間、その後は 1 日 1 回 14 日間、死亡または毒性症状について動物を観察した。被験物質投与直前、試験 7 日および 14 日に体重測定を行った。

包帯除去後、その後は 1 日 1 回 14 日間、一次刺激性の有無について塗布部を観察し、Draize の採点基準に従って採点した。

試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

全身毒性症状は認められず、体重も順調に増加した。剖検所見において異常は認められなかった。また、塗布部位の皮膚に刺激性変化は認められなかった。

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

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 毒性-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Sprague-Dawley CrI: CD® (SD) IGS BR 系ラット、約 8~12 週齢、

体重: 雄 305~326 g、雌 239~265 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

暴露方法: 粉じん発生装置を用いて検体のダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。暴露空気をガラスフ
ァイバーフィルターを用いて捕集し、高速液体クロマトグラフィーにより実際濃度を求めた。

暴露条件:

目標濃度 (mg/L)	5.0
実際濃度 (mg/L)	4.91
粒子径分布* Cut point	平均累積分布 (%)
9.0 μm	95.1
6.5 μm	74.0
3.7 μm	37.7
1.6 μm	12.5
1 μm	5.15
0.33 μm	0.813
空気力学的質量中位径 (μm)	3.38
呼吸可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%)	58.3
チャンバー内容積 (L)	30
チャンバー内通気量 (L/分)	45
暴露条件	ダスト、4 時間、鼻部暴露

* Marple Personal Cascade Impactor により 3 回測定した平均値

観察・検査項目: 暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重を暴露前並びに暴露後 7
及び 14 日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/L)	4.91
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄とも>4.91
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	曝露中1時間～曝露後3日
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	<4.91
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄とも 4.91

全動物が観察期間終了時まで生存した。

暴露に関連した症状として、暴露期間中に呼吸数増加が高頻度で認められた。暴露終了直後に全動物が呼吸数増加を呈し、雄1例で呼吸雑音が認められた。同所見が曝露後1時間にも継続して認められた。曝露後1日に全動物で呼吸数増加及び円背位が認められ、雄1例で立毛が、雌2例で頭部周囲赤色/褐色汚れが認められた。動物は迅速に回復し、曝露後3日に全動物で症状が消失した。

全動物で観察期間中に通常の体重増加が認められた。

肉眼的病理検査ではいずれの動物にも異常は認められなかった。

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

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギに対する皮膚刺激性試験

(資料 毒性-32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質：ピリベンカルブ原体

供試動物：ニュージーランド白色系ウサギ（雄3羽）、体重：2214～2827 g/動物、週齢10週

試験期間：72 時観察

試験方法：被験物質 0.5 g を、ガーゼパッチにのせ、蒸留水で湿らせた後、剪毛したウサギの皮膚に乗せて閉塞貼付した。貼付 4 時間後にガーゼパッチおよび被験物質を除去した。

試験項目：投与日及び投与 72 時間後に体重を測定した。皮膚反応について、被験物質除去後 1、24、48、72 時間後に Draize の方法に従い紅斑、痂皮、及び浮腫の程度を評価した。

結 果：

動物 番号	項目	最高 値	被験物質除去後の経過時間毎の評点				24～72 時間の 平均点
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
00900	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
00899	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
00942	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0

試験期間を通じて皮膚反応は見られなかった。

一般状態や体重増加に異常は見られなかった。

以上から、本被験物質はウサギ皮膚に対し GHS の判定において区分外であり、刺激性は無いと判断された。

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

2) ウサギに対する眼刺激性試験

(資料 毒性-33)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質：ピリベンカルブ原体

供試動物：ニュージーランド白色系ウサギ (雄 3 羽)、週齢 11 週間、体重：2948～3033 g/動物

試験期間：72 時間観察

試験方法：被験物質 0.1 g を 3 匹のウサギの左眼に投与した。投与直後数秒間被験物質がこぼれないように眼を閉じさせた。

試験項目：投与後 1, 24, 48, 72 時間後まで角膜、虹彩、結膜について観察した。各動物の一般状態は毎日観察した。また、投与日及び 72 時間後に各動物の体重を測定した。

結果：評点は以下の通り。

項目	最高 評点	投与後経過時間における評点				24～72 時間の平均		
		1 hr	24 hr	48 hr	72 hr			
動物 番号 00876	角膜	程度	4	0	0	0	0	0.00
	混濁	面積	4	0	0	0	0	—
	虹彩		2	0	0	0	0	0.00
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	0.33
		浮腫	4	1	0	0	0	0.00
		分泌物	3	3	0	0	0	0.00
動物 番号 00878	角膜	程度	4	0	0	0	0	0.00
	混濁	面積	4	0	0	0	0	—
	虹彩		2	0	0	0	0	0.00
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	1.00
		浮腫	4	1	1	1	0	0.67
		分泌物	3	3	2	1	0	1.00
動物 番号 00896	角膜	程度	4	0	0	0	0	0.00
	混濁	面積	4	0	0	0	0	—
	虹彩		2	0	0	0	0	0.00
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	0.33
		浮腫	4	1	1	0	0	0.33
		分泌物	3	3	1	0	0	0.33
合計※		330	36	18	6	0	—	
平均 (MTS) ※		110	12.0	6.0	2.0	0.0	—	

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

※申請者算出値：各動物ごとに、角膜の評点の積×5+虹彩の評点×5+結膜の評点の和×2を計算し、3匹の総和を合計点とし、動物数3で除した値を平均とする。

全例に、投与1時間後から結膜の反応が認められた。これらは72時間後に全て消失した。
なお、一般状態および体重推移の点では異常は認められなかった。

各動物について、24, 48, 72時間の結膜の評点平均を算出したところ、2匹以上の動物でクライテリアを満たさないことから、本被験物質は欧州規制1272/2008号の判定基準では眼刺激性区分外となった。
なお、Kay&Calandraの採点法では、最高評点が1時間後の12.0で、48時間後の評点が2.0(>0)であることから、軽度刺激性となった。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 毒性-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Dunkin Hartley 白色モルモット、8~12 週齢、体重: 300~332 g、
処置群雄 10 匹、対照群雄 5 匹

観察期間: 惹起処理後 48 時間

試験方法: [Magnusson と Kligman の Maximisation 法]

投与量設定根拠:

皮内感作; 1 匹の刈毛した肩甲部に被験物質を 5%w/w の濃度 (媒体: 落花生油 BP) で皮内注射 (0.1 mL/注射部位) した。注射部位の紅斑の程度を注射後約 24, 48, 72 時間及び 7 日に評価した結果、軽度から中等度の皮膚刺激性のみが認められ、全身の忍容性が良好であったため、5%w/w を皮内感作濃度とした。

塗布感作; 2 匹 (7 日前に Freund's Complete Adjuvant を皮内注射) の刈毛した側腹部の皮膚に被験物質を 5, 10, 25, 及び 50%w/w の濃度 (媒体: 落花生油 BP) で 48 時間閉塞適用した。適用後約 1, 24, 及び 48 時間に紅斑及び浮腫の程度を評価した結果、50%w/w の最大適用濃度で軽度から中等度の皮膚刺激性のみが認められ、全身の忍容性が良好であったため、50%w/w を塗布感作濃度とした。

塗布惹起; 2 匹の刈毛した側腹部の皮膚に被験物質を 5, 10, 25, 及び 50%w/w の濃度 (媒体: 落花生油 BP) で 24 時間閉塞適用した。適用後約 1, 24, 及び 48 時間に紅斑及び浮腫の程度を評価した結果、25%w/w 以下の濃度で皮膚刺激性が認められなかったため、25 及び 10%w/w を塗布惹起濃度とした。

皮内感作; 肩甲部を刈毛し、下記の注射剤を用いて 3 対の皮内注射 (0.1 mL/部位) を行った。

- | | |
|-----|---|
| 処置群 | 1) Freund's Complete Adjuvant と蒸留水の 1 : 1 混合物 |
| | 2) 落花生油 BP を媒体とする検体の 5%w/w 調製液 |
| | 3) Freund's Complete Adjuvant と蒸留水の 1 : 1 混合物を媒体とする被験物質の 5%w/w 調製液 |
| 対照群 | 1) Freund's Complete Adjuvant と蒸留水の 1 : 1 混合物 |
| | 2) 落花生油 BP |
| | 3) Freund's Complete Adjuvant と蒸留水の 1 : 1 混合物を媒体とする落花生油 BP の 50%混合物 |

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

塗布感作；皮内注射後 7 日に肩甲部を再び刈毛し、被験物質を 50%w/w の濃度（媒体：落花生油 BP）で肩甲部の皮膚に 48 時間閉塞適用した。対照群は同様に処置し、落花生油 BP を 48 時間閉塞適用した。

塗布惹起；最終感作の 2 週間後に両側腹部を刈毛し、被験物質を 25 及び 10%w/w の濃度（媒体：落花生油 BP）でそれぞれ右側腹部及び左側腹部の皮膚に 24 時間閉塞適用した。

観察項目；惹起後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫について採点した。

結果：

群	惹起	供試動物数	感作反応動物数				陽性率 (%)	
			24 時間		48 時間			
			紅斑の評点 ^{1,2} 0/±/1/2/3/*	浮腫の評点 ³ 0/1/2/3/4*	紅斑の評点 ^{1,2} 0/±/1/2/3/*	浮腫の評点 ³ 0/1/2/3/4*		
被験物質	処置群	25%被験物質	10	9/0/0/1/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	0
		10%被験物質	10	9/0/1/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	10/0/0/0/0/0	
	対照群	25%被験物質	5	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	—
		10%被験物質	5	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	
陽性対照 [#]	処置群	50% 2-MBT	10	0/0/4/6/0/0	5/4/1/0/0/0	2/0/4/0/0/4	6/0/0/0/0/4	80
		25% 2-MBT	10	0/0/4/6/0/0	7/3/0/0/0/0	2/0/4/1/0/3	7/0/0/0/0/3	
	対照群	50% 2-MBT	5	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	—
		25% 2-MBT	5	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	5/0/0/0/0/0	

*：同系統モルモットを用いて Magnusson と Kligman の Maximisation 法による陽性対照試験を定期的に実施している。2003 年 1 月 21 日～2003 年 2 月 14 日に実施した試験の結果を記載している。

*：別の反応（落屑など）があり、採点できない。

2-MBT：2-mercaptobenzothiazole

被験物質処置群の 1 例で惹起後 24 時間に 25 及び 10%w/w の塗布惹起部位に一過性の反応が認められたが、惹起後 48 時間に明らかな反応はなく、接触感作性によるものではなかった。対照群ではいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、被験物質の皮膚感作性は陰性であると判断される。

参考文献

- 1 OECD Test Guideline 406, 1992
- 2 Method B6 Skin Sensitisation of Commission Directive 96/54/EC
- 3 Draize, JH (1997) "Dermal and Eye Toxicity Tests" In: Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances, National Academy of Sciences, Washington DC, p31.

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

(4) 急性神経毒性

(資料 毒性-5)

ラット急性経口毒性試験における一般状態の観察結果およびラット 90 日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察結果等で、神経毒性の疑いのある症状または神経組織への影響はみられていない。ラットで胃液分泌亢進がみられたが、この亢進はアトロピン投与により抑制されないことから、本剤にはコリンエステラーゼ活性阻害作用はないと考えられる。また、本剤は分子内にカルバミン酸メチルエステルを有するものの、既知の神経毒性物質との化学構造的な相関はない。従って、13 生産 3986 号記 3 (2) ⑦アの記載に基づき、本試験は省略できるものと考えられる。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

(資料 毒性-6)

ラットでみられた胃液分泌亢進はアトロピン投与により抑制されないことから、本剤にはコリンエステラーゼ活性阻害作用はないと考えられる。一方、急性経口毒性試験における一般状態の観察では、遅発性変化はみられなかった。したがって、本剤は「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当するため、13 生産第 3986 号記 3 (2) ⑧イの記載に基づき、本試験を省略した。

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

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒性-7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD)]、主群: 1 群雌雄各 10 匹、衛星群: 1 群雌雄各 6 匹 (対照群及び高用量群のみ)、開始時 5 週齢 (体重範囲: 雄 141~175 g、雌 124~152 g)

投与期間: 13 週間 (雄: 2004 年 8 月 5 日~2004 年 11 月 4 日、雌: 2004 年 8 月 12 日~2004 年 11 月 11 日)

投与方法: 被験物質を 0, 200, 800, 及び 3200 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は 1~2 週間に 1 回調製した。13 週間投与終了後、衛星群には被験物質投与を行わない 4 週間の回復期間を設けた。

用量設定根拠:

以上の結果に基づき、本試験の投与量を 0, 200, 800, 及び 3200 ppm とした。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

投与期間中及び回復期間中に死亡例はなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

投与に関連した異常は認められなかった。

詳細な状態の観察; 投与開始前及び投与期間中に週 1 回、主群の全動物を対象として以下の項目を観察した。

ケージ内 [興奮、鎮静、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)]、ハンドリング [取り扱い難さ、筋緊張の変化 (亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔

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

径の変化（散瞳、縮瞳）、流涎、流涙、分泌物（鼻孔、耳孔、臍などからの分泌物）、眼球突出、体温の変化（上昇、下降）、呼吸異常音、被毛の変化（外陰部湿潤）、皮膚及び可視粘膜の変化（充血）、オープンフィールド〔跳躍、旋回、痙攣、歩行異常（運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など）、自発運動（亢進、低下）、身づくろい動作（頻度）、立ち上がり姿勢（頻度）、呼吸（促迫、緩徐）、発声、立毛、排尿（回数）、排便（回数）、異常姿勢（腹臥、横臥など）、異常行動（後ずさり、常同行動、自傷行為など）〕

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

詳細な状態の観察

検査時期 (週)	性別	雄				雌				
		投与量 (ppm)		0	200	800	3200	0	200	800
2	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	排尿 スコア 0	10	9	10	6					
	スコア 1	0	1	0	4					
	スコア 2	0	0	0	0					
	スコア 3	0	0	0	0	*				
3	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	立ち上がり姿勢									
	スコア 0					8	9	2	6	
	スコア 1					2	1	8	4	
	スコア 2					0	0	0	0	
スコア 3					0	0	0	0	*	

統計学的有意差：*：p<0.05（Dunnett型のノンパラメトリックな多重比較法）

排尿 スコア 0：なし、1：1～2回、2：3～4回、3：5回以上

立ち上がり姿勢 スコア 0：なし、1：数回、2：頻回（観察時間の約半分）、3：持続的（観察時間のほとんどすべて）

3200 ppm 群の雄で投与 2 週目にオープンフィールドでの排尿回数について、800 ppm 群の雌で投与 3 週目にオープンフィールドでの立ち上がり姿勢の回数について、対照群との間に有意差が認められたが、いずれも単発的であり、偶発的なものと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

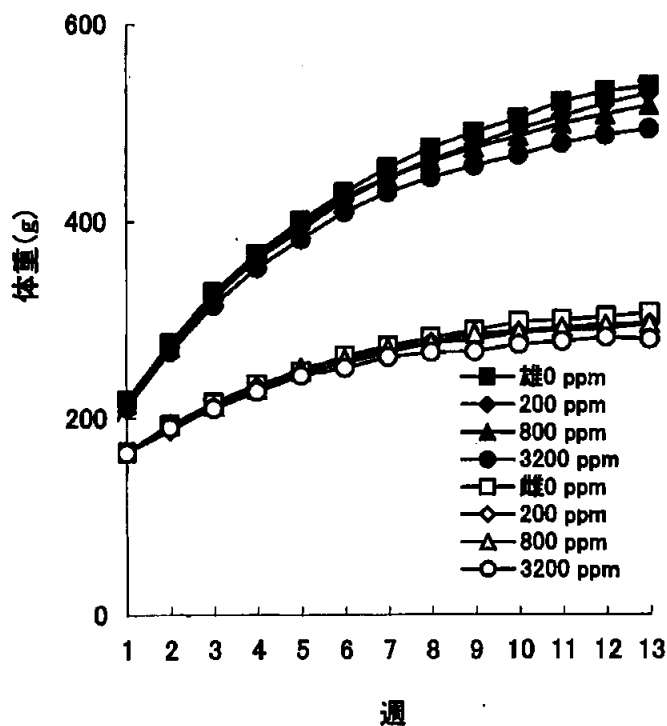
機能検査；投与 11 週目に主群の全動物を対象として以下の項目を検査した。

自発運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射）

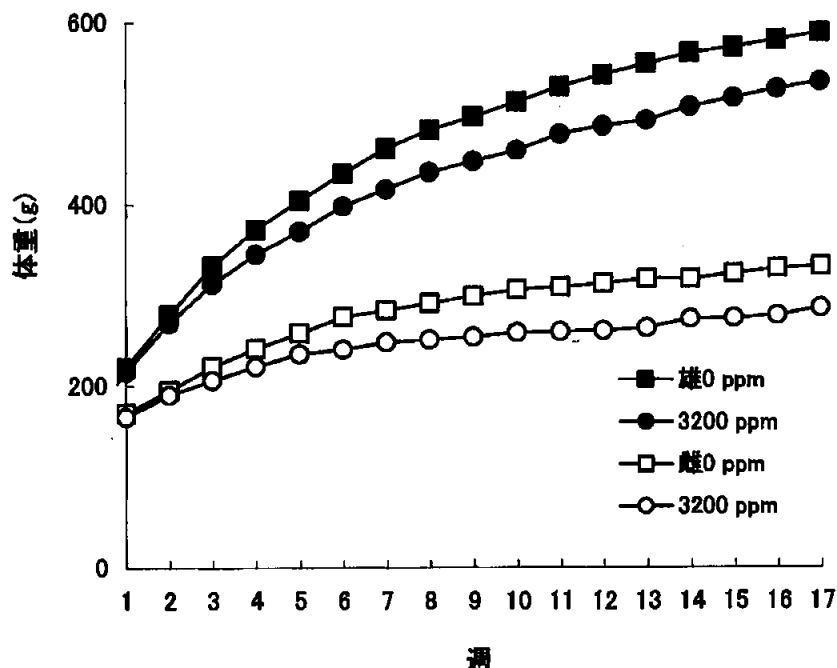
いずれの投与群の雌雄でも有意な変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前並びに投与期間中及び回復期間中に週1回、主群及び衛星群の全動物を対象として体重を測定した。有意差検定は主群でDunnettの多重比較法またはDunnett型のノンパラメトリックな多重比較法を用い、衛星群でStudentのtまたはAspin-Welchの検定を用いた。体重変化を次図に示す。

体重変化（主群）



体重変化 (衛星群)



投与期間中

主群と衛星群ともに 3200 ppm 群の雌雄において、対照群との間の体重差が投与期間の進行につれて徐々に広がり、低体重傾向を示した。統計学的有意差は衛星群のみで認められ、雄で投与 5, 7, 10, 及び 13 週目に、雌で 3~13 週目に認められた。

800 及び 200 ppm 群の雌雄では体重の推移は対照群と同様であった。

回復期間中

回復期間を通じて衛星群の 3200 ppm 群の雄で体重は対照群と比較して低値傾向を示し、雌で有意な低値を示したが、回復期間中の体重増加量は 3200 ppm 群の雌雄ともに対照群の値を上回り (雄: 対照群の 123%、雌: 対照群の 157%)、回復傾向が示された。

摂餌量; 投与期間中及び回復期間中に週 1 回、主群及び衛星群の全動物を対象として摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比較して統計学的有意差または傾向の認められた週を次表に示す。

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

摂餌量 (主群)

検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	800	3200	200	800	3200
1			▼80			▼80
2						97
3						91
4						95
5			97			94
6			98			90
7			94			95
8			95			88
9			91			87
10			96			93
11			94			98
12			96			98
13			93			98

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較法または Dunnett 型のノンパラメトリックな多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

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

摂餌量 (衛星群)

検査時期 (週)	投与量 : 3200 ppm		検査時期 (週)	投与量 : 3200 ppm	
	雄	雌		雄	雌
1	▼83	▼79	9	89	▼75
2	97	▽93	10	89	▼81
3	95	▽87	11	93	▽82
4	96	▼81	12	87	▽79
5	87	▼80	13	86	▽83
6	88	▼73	15		93
7	87	▼82	16		88
8	91	▼75	17		94

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \nabla$: $p < 0.01$ (Student の t または Aspin-Welch の検定)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

投与期間中

主群と衛星群ともに 3200 ppm 群の雌雄で投与 1 週目に摂餌量が有意かつ顕著な低値を示し、
 その後も投与期間をほぼ通じて摂餌量が低値傾向を示した。

800 及び 200 ppm 群の雌雄では摂餌量は対照群と同程度であった。

回復期間中

衛星群の 3200 ppm 群の雄で摂餌量は対照群と同程度であったが、雌では低値傾向を示した。

食餌効率について、対照群と比較して傾向の認められた週を次表に示す。

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

食餌効率 (主群)

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	800	3200	200	800	3200
1~13			94	93	93	93

食餌効率 (衛星群)

検査時期 (週)	投与量 : 3200 ppm	
	雄	雌
1~13	94	86
14~17	125	163

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

食餌効率の有意差検定は行わなかった。

投与期間中

主群と衛星群ともに 3200 ppm 群の雌雄で投与期間中の総平均食餌効率が低値を示した。

800 及び 200 ppm 群の雌でも総平均食餌効率が軽度な低値を示したが、これらの投与群では体重及び摂餌量に明瞭な変化が認められなかったため、毒性学的に意義はないと考えられた。

800 及び 200 ppm 群の雄では総平均食餌効率は対照群と同程度であった。

回復期間中

衛星群の 3200 ppm 群の雌雄で回復期間中の総平均食餌効率は対照群よりも高値を示し、回復傾向が示された。

被験物質摂取量；投与期間中の主群の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

平均被験物質摂取量 (主群)

投与量 (ppm)		200	800	3200
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.6	45.9	184
	雌	13.4	53.3	201

衛星群の 3200 ppm 群で認められた平均被験物質摂取量は主群での値と大差なく、雄で 181 mg/kg/day、雌で 199 mg/kg/day であった。

血液学的検査；投与終了後に主群の全動物を対象として、エーテル麻酔下で後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、網赤血球内ヘモグロビン含量、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]

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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	800	3200	200	800	3200
血色素量			▼95			▽97
ヘマトクリット値			▼95			
PT		▽96	▼95			
APTT		▼93	▽94			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnettの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものを。

3200 ppm 群の雌雄で血色素量及び/または雄でヘマトクリット値の減少が認められ、軽度の貧血が示唆された。

3200 及び 800 ppm 群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。これらの所見は毒性試験において時に認められる所見であるが、その毒性学的意義が不明である。本試験においても、短縮の程度が軽度であったことも考慮し、毒性学的意義はないと判断した。

従って、800 及び 200 ppm 群の雌雄では毒性学的意義のある変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血し、得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	200	800	3200	200	800	3200
総ビリルビン			▼78		▼73	▼55
トリグリセライド			▼48			▽43
クレアチニン					▽88	▽90

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnettの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

3200 ppm 群の雌雄で総ビリルビン及びトリグリセライドが減少し、3200 ppm 群の雌でクレアチニンが減少した。

800 ppm 群の雌で総ビリルビン及びクレアチニンが減少した。

21日間反復経口投与毒性試験において5000及び2500 ppm 群の雌雄で類似する変動が認められていることから、上記の変動は被験物質投与に関連して生じたと考えられた。トリグリセライドの減少は、3200 ppm 群の雌雄で肝臓に組織学的変化(肝細胞肥大)が認められているため、肝臓機能の変化に伴い生じたと推察されるが、トリグリセライドが低値を示すことは少なく甲状腺機能亢進症、慢性副腎機能不全や重症の肝疾患の際等に観察されるという。しかし、本試験の投与動物にそのような内分泌障害や重篤な肝実質障害等が生じていなかったことは明瞭であり、トリグリセライド減少の毒性学的意義は乏しいと判断した(註1)。また、総ビリルビン(註2)及びクレアチニンの減少についても、病理組織学的検査を含む他検査の変化との関連がないため、毒性学的意義はないと判断した。

従って、すべての投与群の雌雄で毒性学的意義のある変化はなかった。

申請者註1：トリグリセライドの減少は、後述のマウス90日間反復投与発がん性予備試験(毒性-8)およびラット1年間反復投与毒性試験(毒性-14)の両方で肝臓重量の増加および肝細胞肥大を伴って観察されたことから、被験物質投与に起因する変化と考えられた。しかし、本報告書作成時点ではこれに関連した組織変化はなく、加えて、この所見の毒性学的意義の有無について明確な基準がないことから、「毒性学的意義は乏しい」とされた。

申請者註2：総ビリルビン濃度の減少は、薬物代謝酵素を誘導するフェノバルビタールの投与時に、総ビリルビン濃度の減少と鉄欠乏に起因すると推測される貧血が同時に生じることが報告されている。ビリベンカルブは、薬物代謝酵素を誘導することが明らかとなっており(資料毒性-25)、この減少は、フェノバルビタール投与時に観察される変化に類似していたことから、同様の機序で発生した可能性も推察された。しかし、詳細については不明である。一般的に考えられているとおり、総ビリルビン濃度の減少には毒性学的意義はないものと判断された。

尿検査：投与13週目に主群の全動物を対象として以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿色、尿量、尿沈渣

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

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

眼科学的検査；投与開始前に主群の全動物を対象として、投与 13 週目に主群の対照群及び 3200 ppm 群の全動物を対象として検査した。

投与 13 週目の検査において異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後に主群の全動物を対象として、回復期間終了後に衛星群の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺（両側）、心臓、胸腺、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

対照群と比較して統計学的有意差または傾向の認められた項目を次表に示す。

臓器重量（投与終了後）

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	800	3200	200	800	3200
肝臓	絶対重量			111			▲118
	体重比		△106	▲123			▲130
甲状腺	絶対重量			△120			
	体重比			▲131			
腎臓	体重比			△110			▲114
脾臓	体重比						▲124
下垂体	体重比			△117			
副腎	体重比			△118			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

臓器重量（回復期間終了後）

検査項目		投与量：3200 ppm	
		雄	雌
脳	体重比		▲121
下垂体	絶対重量	▽87	
心臓	絶対重量		▽89
肝臓	絶対重量		▽89
脾臓	絶対重量	▽85	▽86
副腎	体重比		△121

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Student の t または Aspin-Welch の検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

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

投与終了後

3200 ppm 群の雌雄と 800 ppm 群の雄で肝臓の絶対及び/または体重比重量が増加または増加傾向を示し、3200 ppm 群の雄で甲状腺の絶対及び体重比重量が増加し、3200 ppm 群の雌で脾臓の体重比重量が増加した。これらの変化は投与による変化と考えられた(註 3)。

その他にも 3200 ppm 群の雌雄でいくつかの臓器の体重比重量が対照群よりも有意に増加したが、低体重に伴って生じた非特異的な変動であると判断した。

800 ppm 群の雌と 200 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

申請者註 3 : 3200 ppm 群の雌の体重比重量の増加は、90 日間試験の雄動物および 1 年間試験の雌雄動物において脾臓褐色色素沈着減少が認められ、脾臓重量が減少傾向を示したこと、ラットを用いて実施されたその他のピリベンカルブ投与試験において脾臓重量増加は観察されなかったこと、明らかな鉄欠乏性貧血状態で脾臓重量が減少すること、などを考慮して、脾臓病理所見および貧血所見と関連した変動とは考え難く、偶発的所見として捉えるのが妥当であろうと考えられた。

回復期間終了後

3200 ppm 群の雌雄でいくつかの臓器の絶対及び体重比重量について対照群との間に有意差が認められたが、いずれも低体重に伴う変動と考えられた。

投与終了後に認められた被験物質投与に基づくと推測される臓器重量の変動は回復期間終了後には認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与終了後に主群の全動物を対象として、回復期間終了後に衛星群の全動物を対象として検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

肉眼的病理検査 (投与終了後)

性別	雄				雌			
	0	200	800	3200	0	200	800	3200
投与量 (ppm)	0	200	800	3200	0	200	800	3200
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
十二指腸 : 腔拡張	0	0	0	▲9	0	0	0	▲10
肝臓 : 暗調化	0	0	0	0	0	0	0	△5

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

投与終了後

3200 ppm 群の雌雄で十二指腸腔拡張の発生頻度が増加し、3200 ppm 群の雌で肝臓暗調化の発生頻度が増加した。

800 及び 200 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

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

回復期間終了後

投与終了後に 3200 ppm 群の雌雄で認められた変化を含めて、被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；主群の対照群及び 3200 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋、及び延髄）、脊髄（頸部、胸部、及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精囊（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、腫、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

主群の 200 及び 800 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、脾臓、十二指腸、及び肉眼的異常部位

衛星群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、脾臓、十二指腸、及び肉眼的異常部位

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

病理組織学的検査（投与終了後）

性別	雄				雌			
	0	200	800	3200	0	200	800	3200
投与量 (ppm)	0	200	800	3200	0	200	800	3200
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓：びまん性肝細胞肥大	0	0	0	▲10	0	0	0	0
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	▲10
脾臓：褐色色素（ヘモジデリン） 沈着減少	1	0	0	▲10	0	0	0	△4
十二指腸：腔拡張	0	0	0	▲7	0	0	0	▲7

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

投与終了後

3200 ppm 群の雄全例で肝臓にびまん性肝細胞肥大が、3200 ppm 群の雌全例で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、3200 ppm 群の雌雄で十二指腸腔拡張及び脾臓褐色色素沈着減少の発生頻度が増加した。十二指腸について、上皮細胞増殖活性亢進の有無を検討するため、LSAB 免疫組織化学染色法により増殖細胞核抗原（PCNA）染色を施し、PCNA 標識率を算出した結果、細胞増殖活性の上昇は認められなかった。

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

800 及び 200 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

回復期間終了後

肝臓、脾臓、及び十二指腸に関して病理組織学的検査を行ったが、投与終了後に 3200 ppm 群の雌雄で認められた組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、3200 ppm 群の雌雄で低体重、摂餌量の減少、食餌効率の低下、軽度の貧血、肝臓、甲状腺、及び/または脾臓重量の増加（註 4）、並びに肝臓、十二指腸、及び脾臓に肉眼的及び/または病理組織学的変化が認められ、800 ppm 群の雄で肝臓重量の増加が認められたことから、無毒性量は雄で 200 ppm (11.6 mg/kg/day)、雌で 800 ppm (58.8 mg/kg/day) であると判断される。

また、13 週間の投与終了後に 4 週間の回復期間をおくと、投与期間中に認められた低体重及び食餌効率の低下は回復傾向を示し、投与後に認められた臓器重量の変化並びに肉眼的及び病理組織学的変化は消失することが示された。

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

2) マウスを用いた 90 日間反復経口投与発がん性予備試験

(資料 毒性-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質；ピリベンカルブ原体

供試動物：ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1)、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢 (体重範囲；雄 30.4~34.8 g、雌 22.9~27.7 g)

投与期間：13 週間 (雄：2004 年 8 月 9 日~2004 年 11 月 8 日、雌：2004 年 8 月 9 日~2004 年 11 月 9 日)

投与方法：被験物質を 0, 100, 600, 及び 3600 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は 1~3 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

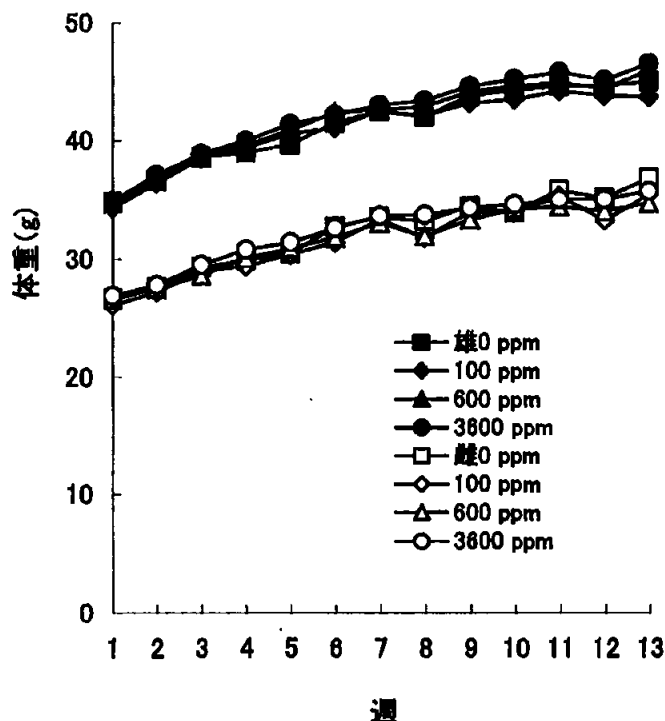
投与期間中に死亡例はなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。さらに、触診を含む詳細な観察を週 1 回行った。

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前及び投与期間中に週 1 回、全動物の体重を測定した。有意差検定は Dunnett の多重比較法または Dunnett 型のノンパラメトリックな多重比較法を用いた。体重変化を次図に示す。

体重変化



すべての投与群の雌雄で体重の推移は対照群と同様であった。

摂餌量；投与期間中に週 1 回、全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

摂餌量

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3600	100	600	3600
13				▽87		▽87

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較法または Dunnett 型のノンパラメトリックな多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

3600 及び 100 ppm 群の雌で投与 13 週目に摂餌量が有意に減少したが、一時的な変動であり、これらの動物の体重の推移は対照群と同様であり、加えて、明らかな用量依存性がなかったことから、偶発的なものと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

食餌効率はすべての投与群の雌雄で対照群と同程度であった。

被験物質摂取量；投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

平均被験物質摂取量

投与量 (ppm)		100	600	3600
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	13.3	76.8	463
	雌	15.0	90.8	531

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、エーテル麻酔下で後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網赤血球数、網赤血球内ヘモグロビン含量、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3600	100	600	3600
MCHC					▲103	

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

600 ppm 群の雌で平均赤血球血色素濃度が有意に増加したが、用量依存性はなく、偶発的なものと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血し、得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチニン、尿酸窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	600	3600	100	600	3600
GPT						▲183
尿素窒素						△125
総蛋白			▽94			
グロブリン			▼93			
血糖		▲119				
トリグリセライド			▼33			▼26
総ビリルビン	▽80	▼80	▼70	▽75	▼75	▼63

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

3600 ppm 群の雄でグルタミン酸ビリルビン酸トランスアミナーゼが有意に増加した。本変化は肝臓重量の増加及び病理組織学的所見と対応しており、被験物質投与によって生じた肝障害に伴う変化と考えられた。また、3600 ppm 群の雌雄でトリグリセライドが有意に減少し、3600 ppm 群の雌で尿素窒素が有意に増加した。

すべての投与群の雌雄で総ビリルビンが有意に減少した。ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験(資料 毒性-7)でも同様の変化が観察されていることから、本変化は被験物質投与の影響である可能性が考えられた。しかし、病理組織学的検査を含む他検査の変化との関連がないため、毒性学的意義はないと判断した。

その他にもいくつかの項目で対照群との間に有意差が散見されたが、軽微であり、雌雄間で同様の傾向が認められないこと、あるいは用量依存性がないことから、偶発的所見であると判断した。

従って、600及び100 ppm 群の雌雄では毒性学的意義のある変化はなかった。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺(両側)、心臓、胸腺、肝臓、腎臓(両側)、脾臓、副腎(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、卵巣(両側)、子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	600	3600	100	600	3600
肝臓	絶対重量		▲120	▲138			▲159
	体重比		▲118	▲133		▲120	▲161

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

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

3600 及び 600 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対及び/または体重比重量が増加した。
100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

肉眼的病理検査

性別	雄				雌			
	0	100	600	3600	0	100	600	3600
投与量 (ppm)	0	100	600	3600	0	100	600	3600
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
十二指腸：腔拡張	0	0	0	3	0	0	0	▲6
肝臓：暗調化	0	0	0	▲10	0	0	△5	▲10

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

3600 ppm 群の雌雄と 600 ppm 群の雌で肝臓の暗調化の発生頻度が有意に増加した。

3600 ppm 群の雌雄で十二指腸の腔拡張が認められた。ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) でも同様の変化が観察されていることから、本変化は被験物質投与の影響と考えられた。

600 ppm 群の雄と 100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 3600 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

脳 (大脳、小脳、橋、及び延髄)、脊髄 (頸部、胸部、及び腰部)、坐骨神経 (片側)、下垂体、胸腺、甲状腺 (両側)、上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓、骨及び骨髓 (胸骨及び片側大腿骨)、リンパ節 (頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺 (顎下腺及び舌下腺)、食道、胃 (前胃及び腺胃)、肝臓、胆嚢、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺 (気管支を含む)、腎臓 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、前立腺、精囊 (両側)、凝固腺 (両側)、卵巣 (両側)、子宮 (角部及び頸部)、瞳、眼球 (網膜及び視神経を含む、両側)、ハーダー腺 (両側)、下腿三頭筋 (片側)、膝関節 (片側)、皮膚 (腰背部)、乳腺 (腹部、雄は相当部位)、肉眼的異常部位

100 及び 600 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。
肝臓、十二指腸、肉眼的異常部位

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

病理組織学的検査

性別	雄				雌			
	0	100	600	3600	0	100	600	3600
投与量 (ppm)	0	100	600	3600	0	100	600	3600
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓：単細胞性肝細胞壊死	0	0	0	2	0	0	0	▲6
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	0	0	▲10	0	0	0	▲10	0
肝臓：びまん性肝細胞肥大	0	0	0	▲10	0	0	0	▲10
十二指腸：腔拡張	0	0	0	2	0	0	0	△4

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

3600 ppm 群の雌雄全例で肝臓のびまん性肝細胞肥大が認められ、600 ppm 群の雌雄全例で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大の分布が 3600 ppm 群と 600 ppm 群で異なっているが、このような差異は投与量の上昇に伴い、肥大の分布が拡大したためと考えられ、本質的には同一種の病変であると判断した。また、3600 ppm 群の雌雄で肝臓の単細胞性肝細胞壊死が観察された。同病変の程度は僅かに雌で強く、さらに、雌では同病変の発生頻度が有意に増加したことから、肝臓の器質的障害は雌においてより重度であると推察された。

3600 ppm 群の雌雄で十二指腸の腔拡張が認められた。なお、十二指腸の拡張部位は「胃との境界以降 4~6 cm の腸管」であった。ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) でも同様の変化が観察されていることから、本変化は被験物質投与の影響と考えられた。十二指腸について、3600 ppm 群の雌雄における上皮細胞増殖活性亢進の有無を検討するため、LSAB 免疫組織化学染色法により増殖細胞核抗原 (PCNA) 染色を施し、PCNA 標識率を算出した。その結果、細胞増殖活性は雄で有意に増加し、雌で統計学的有意差はないものの増加傾向を示した [雄：対照群 42.1%、3600 ppm 群 44.3%、雌：対照群 44.4%、3600 ppm 群 47.9%、p<0.05 (Student の t 検定または Aspin-Welch の検定)]。

100 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 90 日間反復経口投与発がん性予備試験における影響として、3600 及び 600 ppm 群の雌雄で肝臓重量の増加及び肝臓の肉眼的および/または病理組織学的変化が認められるとともに、3600 ppm 群の雌雄ではさらに血液生化学的変化並びに十二指腸の肉眼的及び病理組織学的変化が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm (雄：13.3 mg/kg/day、雌：15.0 mg/kg/day) であると判断される。

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

3) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 毒性-9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ビリベンカルブ原体

供試動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹

開始時 6 ヶ月齢 (体重範囲; 雄 9.0~10.0 kg、雌 8.0~9.7 kg)

投与期間: 13 週間 (2005 年 7 月 12 日~2005 年 10 月 10~13 日)

投与方法: 被験物質を 10, 30, 及び 90 mg/kg/day の投与量でゼラチンカプセルに封入し、1 日 1 回、週 7 日、13 週間にわたって反復経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを同様に投与した。

用量設定根拠:

以上の結果に基づき、明らかな毒性変化が得られることを期して本試験の高用量として 90 mg/kg/day を設定し、用量-反応相関性に関するデータ及び無毒性量を把握するために、公比を 3 として 30 及び 10 mg/kg/day を設けた。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡例はなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

90 mg/kg/day 群の雌雄で投与期間を通じて嘔吐が頻発し、雄で 1, 2, 3 及び 7 週目に、雌で 1~4, 7, 9, 及び 10 週目に全例で嘔吐が認められた。また、90 mg/kg/day 群の雌雄で軟便及び水糞便が投与期間を通じて頻発した。

30 mg/kg/day 群の雌雄各 3 例で投与 1 週目に嘔吐が認められたが、投与 2 週目以降では 1 また

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

は2匹に散発的に認められるのみであった。また、30 mg/kg/day 群の雌雄で軟便及び水様便が投与期間を通じて散見された。

10 mg/kg/day では被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

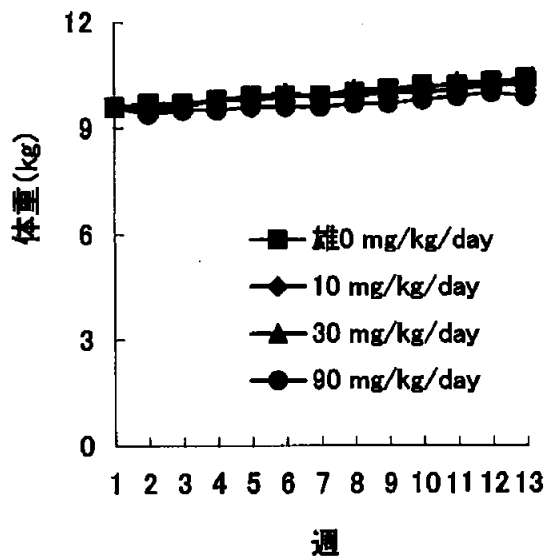
詳細な状態の観察；投与開始前及び投与期間中に週1回、以下の項目について観察した。

ホームケージ [姿勢、呼吸、身づくろいの頻度、常同行動の有無、振戦の有無、筋のひきつりの有無、痙攣の有無]、オープンフィールド [飼育ケージから取り出す時の容易さ、眼瞼下垂の程度、眼球突出の有無、被毛の状態、立毛の有無、排尿 (回数も計測した)、排便 (回数も計測した)、下痢の有無、警戒性、立ち上がり姿勢、異常歩行、発声、耳介反射、角膜反射、触反応、疼痛反応]、ハンドリング [受動性、流涎の有無、流涙の有無、分泌物の有無、皮膚及び可視粘膜の色の程度、瞳孔径、腹筋緊張度]

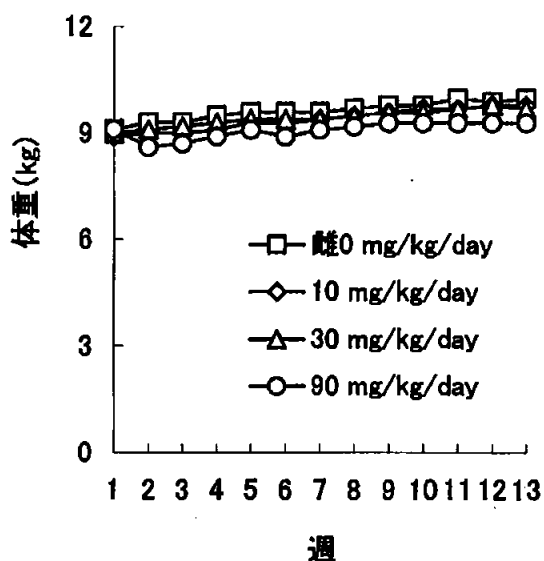
被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前及び投与期間中に週1回、全動物の体重を測定した。体重及び体重増加量について Dunnett の多重比較検定を行った。体重変化を次図に示す。

体重変化 (雄)



体重変化 (雌)



すべての投与群の雌雄で投与期間を通じて体重について対照群との有意差は認められなかった。90 mg/kg/day 群の雌で投与 1~6 週目及び 1~13 週目の体重増加量が有意に減少した（それぞれ対照群の-40%及び 22%、ともに $p < 0.05$ ）。

90 mg/kg/day 群の雄及び 30 及び 10 mg/kg/day 群の雌雄では体重増加量について対照群との差は認められなかった。

摂餌量；投与期間を通じて摂餌量を毎日記録した。

すべての投与群の雌雄で投与期間を通じて対照群との有意差は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前並びに投与 6 及び 13 週目に全動物を対象として前肢静脈より採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球百分比、網状赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

剖検時に胸骨骨髓の骨髓塗抹標本をライト・ギムザ染色により作製し保存した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

血液学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		10	30	90	10	30	90
血小板数	13				▽68		
APTT	6					▼82	▽86
	13			▽81			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

いくつかの項目で対照群と比較して有意な変化が認められたが、これらの変化に用量依存性がないか、あるいは投与期間を通じた一貫した傾向がないことから、投与との関連はないと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄にも投与に関連した変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血し、得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ、クレアチンキナーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、尿酸窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		10	30	90	10	30	90
リン脂質	13						△118
カリウム	13						▲107

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

90 mg/kg/day 群の雌で 13 週目にリン脂質及びカリウムの増加が認められた (リン脂質：291 mg/dL、カリウム：4.54 mmol/L)。これらの変化は同研究所の背景データの範囲内 (リン脂質：242~320 mg/dL、カリウム：4.15~4.74 mmol/L) であることから、投与との関連はないと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄にも投与に関連した変化はなかった。

尿検査；投与開始前並びに投与 6 及び 13 週目に全動物で以下の項目を検査した。

濁度、色調、比重、pH、ケトン体、総蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、

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

尿量

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

尿検査

検査時期 (週)	性別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	10	30	90	0	10	30	90
6	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	ケトン体								
	—	3	2	3	0				
	±	1	2	1	2				
	1+	0	0	0	2				
	2+	0	0	0	0				
	3+	0	0	0	0				
					*				
	沈渣中の上皮細胞数								
	—	0	0	0	0				
	±	0	1	0	0				
	1+	0	0	2	4				
	2+	1	1	0	0				
	3+	1	1	1	0				
4+	2	1	1	0					
				*					

統計学的有意差：* : p<0.05 (Dunnnett 型の順位検定)

90 mg/kg/day 群の雄で投与 6 週目にケトン体が増加し、尿沈渣の上皮細胞数が減少したが、13 週目に同様の変化が認められないことから、偶発的なものと判断した。
従って、いずれの投与群の雌雄にも投与に関連した変化はなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 13 週目に全動物で検査した。

被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

心臓、脾臓、胸腺、肝臓 (胆嚢を含む)、腎臓 (左右)、精巣 (左右)、精巣上体 (左右)、前立腺、卵巣 (左右)、子宮、脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む、左右)、副腎 (左右)

臓器重量

検査項目		投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		10	30	90	10	30	90
腎臓 (右)	絶対重量		△118				
腎臓 (左右合計)	絶対重量		△115				
副腎 (左)	絶対重量			▲139			
	体重比			△142			△145
胸腺	絶対重量						▽50
	体重比						▽53

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

いくつかの項目で対照群と比較して有意な変化が認められたが、いずれも関連する病理組織学的変化が認められないことから、被験物質投与による変化ではなく、偶発的なものと判断した。従って、いずれの投与群の雌雄にも投与に関連した変化はなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

心臓、大動脈、脾臓、胸腺、骨髄・骨（胸骨、右大腿骨+膝関節）、顎部（顎下）リンパ節、腸間膜リンパ節、気管、肺（気管支を含む）、咽喉頭、唾液腺（下顎腺+耳下腺）、食道、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸（パイエル氏板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓（胆嚢を含む）、脾臓、腎臓（左右）、膀胱、精巣（左右）、精巣上体（左右）、前立腺、卵巣（左右）、子宮、膈、脳（大脳、小脳、延髄、橋を含む）、脊髄（頸部・胸部・腰部）、脊髄神経節（腰部）、坐骨神経（右）、眼球（左右、網膜及び視神経を含む）、涙腺（左右）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む、左右）、副腎（左右）、骨格筋、皮膚、乳腺、鼻、肉眼的病変部

90 mg/kg/day 群において、雌雄各1匹の副腎に皮質球状帯の肥厚が認められたが、統計学的有意差はなく、類似する変化は他の毒性試験の対照群にもみられることから、偶発性の変化と考えられた。また、同群雄2匹の胃底部に腺細胞の軽微な石灰沈着が観察されたが、統計学的有意差はなく、病変も軽微な変化であること、雌において発生がなかったことから、偶発性の変化と考えられた。その他、同群のみに観察された皮膚の肉芽腫、心臓の動脈炎、下垂体前葉の嚢胞形成及び大脳の上皮細胞過形成は雄あるいは雌の1匹に単発的に発生していることから、自然発生性の所見であると判断される。10及び30 mg/kg/day 群にみられたその他の所見についても、その発生頻度と投与量との関連がなく、何れも偶発所見であると考えられる。従って、何れの投与群の雌雄にも投与に関連した変化はなかった。

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

以上の結果から、本剤のビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、30 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄で嘔吐、軟便、及び水様便が認められ、90 mg/kg/day 群の雌で体重増加量が減少したことから、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/day と判断される。

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

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料 毒性-10)

ラットを用いた急性経皮毒性試験の結果、死亡例や毒性徴候が認められず、ピリベンカルブの他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められなかった。従って、13生産第3986号記3(2)㊦イに基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

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

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料 毒性-11)

ラットを用いた急性吸入毒性試験の結果、死亡例はなく著しい毒性徴候を示さず、ピリベンカルブの他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められなかった。従って、13 生産第 3986 号記 3

(2) ①イに基づき、本試験成績は省略できるものと考えられる。

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

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料 毒性-12)

したがって、13 生産第 3986 号記 3 (2) ⑫アに基づき、本試験成績は省略できる
ものと考えられる。

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

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

(資料 毒性-13)

資料 毒性-6で急性遅発性神経毒性試験成績の提出を省略した。従って、13生産第3986号記3(2)㉓「急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないと認められる場合にあつては、本試験成績の提出を必要としない」に該当する。

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

(11) 慢性毒性および発がん性

1) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒性-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD)], 1 群雌雄各 20 匹、開始時雄 6 週齢、雌 5 週齢 (体重範囲; 雄 172~203 g、雌 111~131 g)

投与期間: 1 年間 (雄: 2005 年 4 月 18 日~2006 年 4 月 17 日、雌: 2005 年 4 月 26 日~2006 年 4 月 25 日)

投与方法: 被験物質を 0, 100, 500, 及び 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、1 年間にわたって随時授食させた。被験物質を混入した飼料は週 1 回調製した。

用量設定根拠: Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD)] を用い、0, 200, 800, 及び 3200 ppm の投与量で実施した 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) の結果、3200 ppm 群の雌雄で低体重、摂餌量の減少、食餌効率の低下、軽度の貧血、肝臓、甲状腺、及び/または脾臓重量の増加、並びに肝臓、十二指腸、及び脾臓に肉眼的及び/または病理組織学的変化が認められ、800 ppm 群の雄で肝臓重量の増加が認められた。

以上の結果に基づき、本試験の投与量を 0, 100, 500, 及び 2500 ppm とした。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

対照群の雌 1 例が 39 週目に死亡した。

雌雄ともいずれの投与群においても死亡・切迫殺動物はなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

投与に関連した異常は認められなかった。

詳細な状態の観察; 投与期間中に週 1 回、全生存動物を対象として以下の項目を観察した。

ケージ内 [興奮、鎮静、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)]、ハンドリング [取り扱い難さ (刺激に対する反応の変化を含む)、筋緊張の変化 (亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、瞳孔径の変化 (散瞳、縮瞳)、流涙、分泌物 (鼻孔、耳孔、腫などからの分泌物)、眼球突出、体温の変化 (上昇、下降)、呼吸異常音、被毛の変化 (外陰

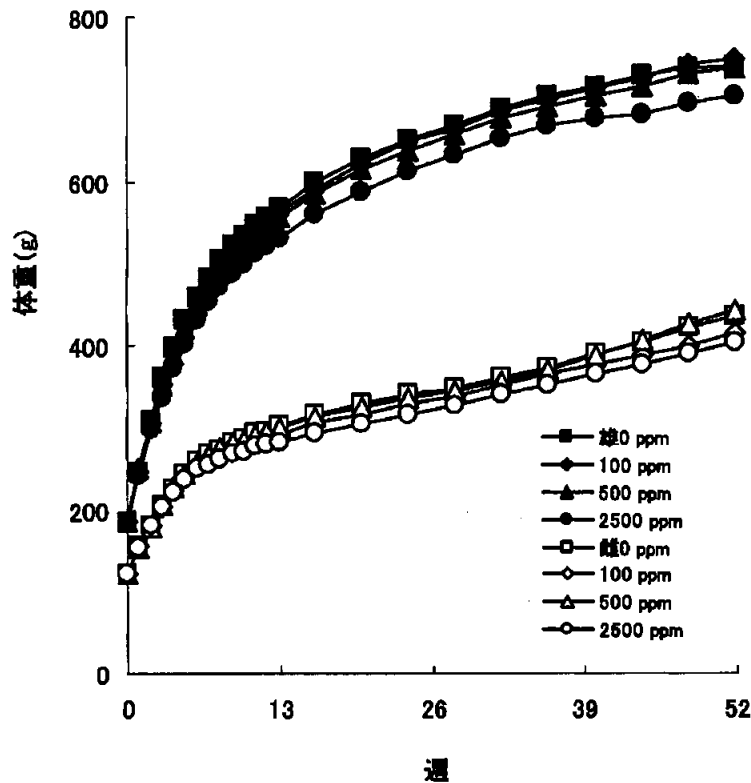
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

部湿潤)、皮膚及び可視粘膜の変化(充血)、ケージ外[跳躍、旋回、痙攣、歩様異常(運動協調性を含み、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など)、自発運動(亢進、低下)、呼吸(促進、緩徐)、発声、立毛、異常姿勢(腹臥、横臥など)、異常行動(後ずさり、常同行動、自傷行為など)]

投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化; 投与開始時、投与開始から13週目までは週1回、16週目に1回、その後投与終了時まで4週に1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。有意差検定はDunnettまたはSteelの多重比較法を用いた。体重変化を次図及び表に示す。

体重変化



2500 ppm 群の雄で投与3週目から、雌で投与6週目から投与終了時まで低体重または低体重傾向を示し、雄で投与3~6週目に、雌で10、13、16、及び20週目に対照群との間に統計学的有意差が認められた。

100 ppm 群の雌でも低体重傾向が認められたが、いずれの測定時期にも対照群との間に統計学的有意差は認められず、用量依存性がないことから、偶発的所見であると判断した。

従って、500及び100 ppm 群の雌雄では検体投与による影響は認められなかった。

体重変化

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
3			▼93			
4			▽93			
5			▽93			
6			▽94			
10						▽94
13						▽94
16						▽93
20						▽92
52	101	99	95	95	102	93

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steelの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

摂餌量；投与開始から13週目までは週1回、16週目に1回、その後投与終了時まで4週に1回の頻度で全生存動物の摂餌量を測定し、投与開始から13週目までの食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

摂餌量

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
1			▼87			▼88
8	▽93					
13			▽92			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steelの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

2500 ppm 群の雌雄で投与1週目に摂餌量が顕著に低下し、忌避に基づく所見であると考えられた。2500 ppm 群の雄では投与13週目にも摂餌量の低下が認められたが、一時的かつ軽度な変化であることから、偶発的変化であると判断した。

100 ppm 群の雄で投与8週目に摂餌量が有意に低下したが、用量依存性はなく、偶発的変化であると判断した。

従って、500及び100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

食餌効率について、対照群と比較して傾向の認められた週を次表に示す。

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

食餌効率

検査時期 (週)	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
	1~13			97	94	

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

食餌効率の有意差検定は行わなかった。

2500 ppm 群の雌雄で投与 13 週目までの総平均食餌効率が低下傾向を示した。

100 ppm 群の雌でも投与 13 週目までの総平均食餌効率が低下傾向を示したが、用量依存性がないことから、偶発的所見であると判断した。

従って、500 及び 100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

被験物質摂取量；投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

平均被験物質摂取量

投与量 (ppm)		100	500	2500
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.97	19.8	103
	雌	5.23	25.5	130

血液学的検査；投与 26 週目及び 52 週間投与終了後に各群雌雄各 10 匹を対象として採血した。投与 26 週目にはエーテル麻酔下で頸静脈から、投与終了後にはエーテル麻酔下で後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、網赤血球数、網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr)、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]、プロトロンビン時間 (投与終了後のみ)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (投与終了後のみ)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
MCV	52			▽96			
CHr	52			▽96			
血小板数	52					▽88	
単球数	52					▽66	

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

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

2500 ppm 群の雄で52週間投与終了後に平均赤血球容積及び網赤血球ヘモグロビン含量が減少した。しかし、同時にヘマトクリット値、血色素量、または赤血球数に変動が認められなかった上に、変動の程度も小さく、また、一方の性で一時期のみに認められた変化であることから、偶発的所見であると判断した。

500 ppm 群の雌で52週間投与終了後に血小板数及び単球数が減少したが、用量依存性はなく、偶発的変化であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血し、得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、クレアチニン、尿酸窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
総コレステロール	26						△126
	52						▲139
トリグリセライド	26						▽48
尿酸窒素	26			△112			
総ビリルビン	52		▼75	▼67			▽75
血糖	52						▽90
アルブミン	52						△106
グロブリン	52			▽93			
総蛋白	26				△106		
ALP	52					▽65	
GGTP	52				▽50		
カリウム	26		△109				

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

2500 ppm 群の雌で26週目及び52週間投与終了後に総コレステロールが増加し、26週目目にトリグリセライドが減少した。総コレステロールの増加は26週目及び52週間投与終了後に連続して観察され、また、トリグリセライドの減少は90日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) でも観察されていることから、いずれも被験物質投与に起因するものと考えられた。

2500 ppm 群の雌雄と500 ppm 群の雄で52週間投与終了後に総ビリルビンが減少した。総ビリルビンの減少は90日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) でも観察されているため、被

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

験物質投与によって生じたのは明らかであったが、病理組織学的検査を含む他検査の変化との関連がないため、毒性学的意義はないと判断した。

その他にもいくつかの項目で対照群との間に有意差が散見されたが、一方の性で一時期のみに認められ、他検査において関連すると思われる所見が認められなかったこと、あるいは用量依存性がないことから、偶発的所見であると判断した。

従って、2500 ppm 群の雄と 500 及び 100 ppm 群の雌雄では毒性学的意義のある変化はなかった。

尿検査；投与 25 及び 51 週目に各群雌雄各 10 匹を対象として以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿色、尿量、尿沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

尿検査-1

検査項目	検査時期(週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
尿比重	25				▼99		

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

尿検査-2

検査時期(週)	性別	雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
25	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	蛋白								
	—	0	0	0	0				
	±	0	0	0	2				
	+	0	4	2	2				
	++	8	5	6	6				
	+++	2	1	2	0				
	++++	0	0	0	0				
					*				

統計学的有意差：*：p<0.05 (Steel の多重比較法)

—：陰性、±：微量、+：軽度、++：中等度、+++：重度、++++：極度

2500 ppm 群の雄で投与 25 週目に蛋白が有意に減少したが、一方の性で一時期のみに認められた変化であることから、偶発的所見であると判断した。

100 ppm 群の雌で投与 25 週目に尿比重が有意に低下したが、用量依存性はなく、偶発的変化であると判断した。

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

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物を対象として、投与 52 週目に対照群及び 2500 ppm 群の全生存動物を対象として検査した。

投与 52 週目の検査において投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後に各群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。
脳、心臓、肝臓、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮、小腸上部（腺胃との境界部から長さ 10 cm の小腸）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
脳	体重比						△116
肝臓	体重比			△114			▲129
腎臓	体重比			▲114			▲121
小腸 ^a	体重比						▲139

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

^a：小腸上部、腺胃境界部から 10 cm の重量

2500 ppm 群の雌雄で肝臓の体重比重量が増加し、2500 ppm 群の雌で小腸上部の体重比重量が増加した。肝臓重量の増加は、対応する肝臓の病理組織学的変化（肝細胞肥大）が雌雄ともに観察されていることから、投与に起因する変化であると考えられた。小腸上部重量の測定は、90 日間反復経口投与毒性試験（資料 毒性-7）において 3200 ppm 群の雌雄で十二指腸腔拡張が観察されたために実施した。表示した如く小腸上部重量は体重比が増加したが、病理組織学的検査に異常は認められなかった。その他に、2500 ppm 群の雌雄で腎臓の体重比重量が増加し、2500 ppm 群の雌で脳の体重比重量が増加したが、これらの所見に関連する病理組織学的変化はなく、低体重に伴う変化であると判断した。

500 及び 100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡動物及び投与終了後の全生存動物を対象として検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

肉眼的病理検査

性別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
脱毛	0	0	1	3	8	3	▼1	3

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

500 ppm 群の雌で脱毛の発生頻度が有意に減少したが、用量依存性はなく、偶発的变化であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 2500 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳 (大脳、小脳、橋、及び延髄)、脊髄 (頸部、胸部、及び腰部)、坐骨神経 (片側)、下垂体、胸腺、甲状腺 (両側)、上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓、骨及び骨髓 (胸骨及び片側大腿骨)、リンパ節 (頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺 (顎下腺及び舌下腺)、食道、胃 (前胃及び腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺 (気管支を含む)、腎臓 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、前立腺、精囊 (両側)、凝固腺 (両側)、卵巣 (両側)、子宮 (角部及び頸部)、腫、眼球 (網膜及び視神経を含む、両側)、ハーダー腺 (両側)、下腿三頭筋 (片側)、膝関節 (片側)、皮膚 (腰背部)、乳腺 (腹部)、肉眼的異常部位

100 及び 500 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、脾臓、甲状腺、十二指腸、及び肉眼的異常部位

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
肝臓	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	びまん性肝細胞肥大	0	0	0	▲20	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	0	0	0	0	▲17
	びまん性肝細胞脂肪化	1	2	△7	▲9	1	1	0	0
脾臓	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	褐色色素沈着減少	0	2	1	▲14	1	0	3	△7
甲状腺	所見/検査動物数	20	20	20	20	20	1*	0	20
	コロイド変性	3	5	4	▲14	0	0	0	0

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

*：肉眼的異常が認められた 1 動物について検査を行なった。

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

2500 ppm 群の雄全例で肝臓にびまん性肝細胞肥大が、2500 ppm 群の雌 20 例中 17 例で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、2500 及び 500 ppm 群の雄でびまん性肝細胞脂肪化の発生頻度が増加した。さらに、2500 ppm 群の雌雄で脾臓の褐色色素沈着減少の発生頻度が増加し、2500 ppm 群の雄で甲状腺コロイド変性の発生頻度が増加した。これらの所見は投与に関連した変化と考えられた(註)。

500 ppm 群の雌及び 100 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

申請者註：コロイド変性の発生頻度の増加および程度は、ピリベンカルブ投与に基づく肝臓での薬物代謝酵素誘導を経由した、濾胞上皮の形態的变化を示さない程度の弱い作用が甲状腺に及んだ結果として発生したものであろうと推察された。しかし、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、肝臓 UDP-GT 等の測定は実施していないため、影響の程度等を明確することはできなかった。本変化は 1 年間試験のみでの発現であり、発がん性試験では濾胞細胞の過形成や腫瘍性変化の頻度に投与の影響は認められなかったことより、甲状腺への影響は弱いものであると推察された。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、2500 ppm 群の雌雄で低体重、食餌効率の低下、血液生化学的变化(雌のみ)、肝臓及び/または小腸上部重量の増加、並びに肝臓、脾臓、及び/または甲状腺に病理組織学的変化が認められ、500 ppm の雄で肝臓に病理組織学的変化が認められた。従って、無毒性量は雄で 100 ppm (3.97 mg/kg/day)、雌で 500 ppm (25.5 mg/kg/day) であると判断される。

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

2) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒性-15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ビリベンカルブ原体

供試動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹

開始時6ヶ月齢(体重範囲; 雄7.9~9.7 kg、雌8.0~9.6 kg)

投与期間: 1年間(2006年3月28日~2007年3月26~29日)

投与方法: 被験物質を5, 17.5, 及び60 mg/kg/dayの投与量でゼラチンカプセルに封入し、1日1回、週7日、1年間にわたって反復経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを同様に投与した。

用量設定根拠: ビーグル犬を用い10, 30, 及び90 mg/kg/dayの投与量で実施した90日間反復経口投与毒性試験(資料 毒性-9)の結果、30 mg/kg/day以上の投与群の雌雄で嘔吐、軟便、及び水様便が認められ、90 mg/kg/day群の雌で体重増加量が減少した。

以上の結果に基づき、明らかな毒性変化が得られることを期して本試験の高用量は60 mg/kg/dayを設定し、用量-反応相関性に関するデータが得られること及び無毒性量把握を期して、公比を約3.5として中間用量及び低用量にそれぞれ17.5及び5 mg/kg/dayを設けた。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡例はなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。

60 mg/kg/day群の雌雄で投与期間を通じて嘔吐が頻発し、雄で1及び30週目に、雌で1週目に全例で嘔吐が認められた。また、60 mg/kg/day群の雌雄で投与期間を通じて軟便がほぼ継続的に発生し、雄で26, 35, 及び48週に全例で軟便が認められた。

17.5 mg/kg/day群の雌雄で投与期間を通じて嘔吐が散見された。また、17.5 mg/kg/day群の雄1例で15週目に軟便が認められ、同投与群の雌で投与期間を通じて軟便が散見された。

60及び17.5 mg/kg/day群の雌雄における嘔吐及び軟便の発生は被験物質投与に関連した変化と考えられた。

5 mg/kg/dayでも雄1例で26週目に、雌1例で12週目に嘔吐が認められたが、偶発的な発生の範囲内と考えられ、被験物質投与との関連性はないと判断した。

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

詳細な状態の観察；投与開始前及び投与期間中に週1回、以下の項目について観察した。

ホームケージ [姿勢、呼吸、身づくろいの頻度、常同行動の有無、振戦の有無、筋のひきつりの有無、痙攣の有無]、オープンフィールド [飼育ケージから取り出す時の容易さ、眼瞼下垂の程度、眼球突出の有無、被毛の状態、立毛の有無、排尿 (回数も計測した)、排便 (回数も計測した)、下痢の有無、警戒性、立ち上がり姿勢、異常歩行、発声、耳介反射、角膜反射、触反応、疼痛反応]、ハンドリング [受動性、流涎の有無、流涙の有無、分泌物の有無、皮膚及び可視粘膜の色の程度、瞳孔径、腹筋緊張度]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

詳細な状態の観察

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)							
		雄				雌			
		0	5	17.5	60	0	5	17.5	60
排尿回数 (平均)	9	0.0	△1.0	0.0	0.0				
立ち上がり回数 (平均)	4	2.5	1.0	△10.3	4.3				
	7					0.3	2.3	△5.5	3.8
	15	1.8	1.8	△6.8	0.8				
	18	0.3	2.0	△5.0	0.5				
	23					0.8	1.0	△5.0	1.5
	24	0.0	0.0	△3.3	0.5				
	27					0.8	0.3	△4.3	0.0
	30					1.3	0.5	△7.3	2.8
	33					0.5	0.3	△3.5	0.8
	35					2.8	1.0	△9.0	2.5
	36					0.0	0.0	▲1.8	0.3
	39	0.5	0.8	△3.8	1.0				
	41	1.3	1.0	▲6.8	0.8	1.3	1.5	△4.3	1.3
	43					0.5	1.0	△4.3	0.8
	44					0.5	0.5	△3.5	0.5
45					0.3	0.5	△4.0	0.5	

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

17.5 mg/kg/day 群の雌雄でオープンフィールドの立ち上がり回数が投与期間中に断続的に有意に増加し、被験物質投与の影響が考えられた。しかし、60 mg/kg/day 群の雌雄に同様の変化はなく、用量依存性がないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

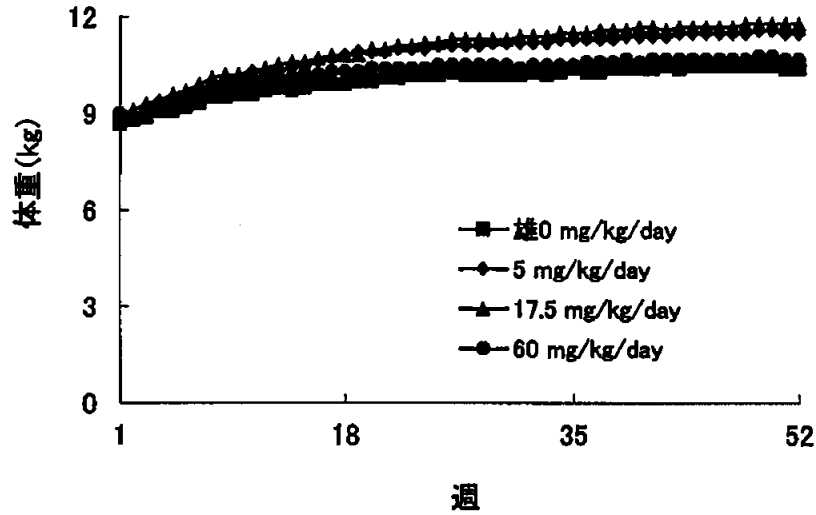
5 mg/kg/day の雄で9週目にオープンフィールドの排尿回数が有意に増加したが、用量依存性はなく、一過性の変化であったことから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による毒性学的異常は認められなかった。

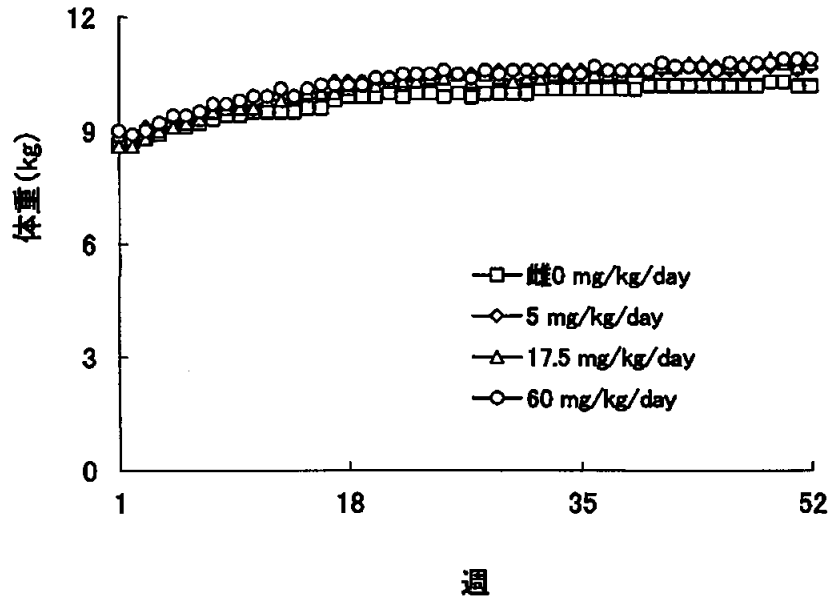
本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

体重変化；投与開始前及び投与期間中に週1回、全動物の体重を測定した。体重及び体重増加量についてDunnettの多重比較検定を行った。体重変化を次図に示す。

体重変化 (雄)



体重変化 (雌)



17.5 mg/kg/day 群の雄の体重が 37 週目に対照群と比較して有意に高値を示したが、単発的であり、用量依存性がないことから、偶発的なものと判断した。

体重増加量について対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

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

体重増加量

検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
	雄			雌		
	5	17.5	60	5	17.5	60
1~26	△150	△144				
1~39	△159	△159				
1~52	△165	△165				

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

17.5及び5 mg/kg/day群の雄で対照群と比較して体重増加量が増加したが、用量依存性はなく、投与に関連した変化とは考えられなかった。

従って、体重及び体重増加量について、いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

摂餌量；投与期間を通じて摂餌量を毎日記録した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

摂餌量

検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
	雄			雌		
	5	17.5	60	5	17.5	60
29					▽79	
30					▽93	

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

17.5 mg/kg/day群の雌で29及び30週目に対照群と比較して摂餌量が減少したが、投与期間を通じた一貫した傾向はなく、用量依存性もないことから、偶発的なものと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

血液学的検査；投与開始前並びに投与13, 26, 及び52週目に全動物を対象として前肢静脈より採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球百分比、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
剖検時に胸骨骨髓の骨髓塗抹標本を作製し保存した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		5	17.5	60	5	17.5	60
赤血球数	13						▽90
MCV	13			▲106			
	26			▲108			
	52			▲107			
MCH	13			△106			△104
	26			▲107			△104
	52			△106			
MCHC	13	▽98					
白血球数	13				△149		
分葉核好中球百分比	52					▼77	
リンパ球百分比	52					▲145	△134
単球百分比	26		▽68		▼54	▽68	
PT	13					△109	
APTT	13						▽79
	26			▽80			▼78
網状赤血球数	26			△143			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

いくつかの項目で対照群と比較して有意な変化が散見されたが、これらの変化は軽微であるか、投与期間を通じた一貫した傾向がないか、あるいは用量依存性がないことから、投与との関連はないと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血し、得られた血漿を用いて以下の項目を検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、クレアチンキナーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、尿酸窒素、クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		5	17.5	60	5	17.5	60
総蛋白	26	▽94		▼90			
	52			▼87			
A/G	26	▲125	△113				
中性脂肪	26					△202	
	52					▲277	
LDH	13		△176				
ALP	52		△188				
カルシウム	52			▽96			
無機リン	13	△117					
クロール	52			△102			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnettの多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

いくつかの項目で対照群と比較して有意な変化が散見されたが、これらの変化は軽微であるか、投与期間を通じた一貫した傾向がないか、あるいは用量依存性がないことから、投与との関連はないと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

尿検査；投与開始前並びに投与13, 26, 及び52週目に全動物で以下の項目を検査した。

濁度、色調、比重、pH、ケトン体、総蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、尿量

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与52週目に全動物で検査した。

いずれの投与群の雌雄でも被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

心臓、脾臓、胸腺、肝臓(胆嚢を含む)、腎臓(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)

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

臓器重量

検査項目		投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		5	17.5	60	5	17.5	60
副腎 (左)	絶対重量					△128	▲130
	絶対重量					▲142	
副腎 (右)	絶対重量					△133	
	体重比						
副腎 (左右合計)	絶対重量					▲135	△126

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

60 及び 17.5 mg/kg/day の雌で副腎重量の増加が認められたが、関連する病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は乏しいと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による毒性学的異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群の雌雄でも被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

心臓、大動脈、脾臓、胸腺、骨髄・骨 (胸骨、右大腿骨+膝関節)、頸部 (頸下) リンパ節、腸間膜リンパ節、気管、肺 (気管支を含む)、咽喉頭、唾液腺 (下顎腺+耳下腺)、食道、胃 (噴門部、胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸 (パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、肝臓 (胆嚢を含む)、脾臓、腎臓 (左右)、膀胱、精巣 (左右)、精巣上体 (左右)、前立腺、卵巣 (左右)、子宮、膈、脳 (大脳、小脳、延髄、橋を含む)、脊髄 (頸部・胸部・腰部)、脊髄神経節 (腰部)、坐骨神経 (右)、眼球 (左右、網膜及び視神経を含む)、涙腺 (左右)、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む、左右)、副腎 (左右)、骨格筋 (右大腿部)、皮膚 (背部)、乳腺、鼻、肉眼的病変部

60 mg/kg/day 群の雄 1 匹及び 17.5 mg/kg/day 群の雌 1 匹に肝臓の胆管過形成が観察された。本病変並びに 60 mg/kg/day 群でのみ観察された頭部皮膚の皮下繊維化、耳下腺の単核細胞浸潤及び下垂体後葉の嚢胞形成は、雄あるいは雌の 1 匹に単発的に発生していることから、自然発生性の所見であると判断される。5 及び 17.5 mg/kg/day 群にみられたその他の所見についても、その発生頻度と投与量との関連がなく、何れも偶発所見であると考えられる。

従って、いずれの投与群の雌雄でも検体投与に関連した変化はなかった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬を用いた 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、17.5 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄で嘔吐及び軟便が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/day と判断される。

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

3) ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 毒性-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD)], 1 群雌雄各 50 匹、開始時雄 6 週齢、雌 5 週齢 (体重範囲; 雄 165~207 g、雌 109~137 g)

投与期間: 2 年間 (雄: 2005 年 4 月 18 日~2007 年 4 月 16 日、雌: 2005 年 4 月 26 日~2007 年 4 月 24 日)

投与方法: 被験物質を 0, 100, 500, 及び 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、2 年間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は 1~2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠: Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD)] を用い、0, 200, 800, 及び 3200 ppm の投与量で実施した 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) の結果、3200 ppm 群の雌雄で低体重、摂餌量の減少、食餌効率の低下、軽度の貧血、肝臓、甲状腺、及び/または脾臓重量の増加、並びに肝臓、十二指腸、及び脾臓に肉眼的及び/または病理組織学的変化が認められ、800 ppm 群の雄で肝臓重量の増加が認められた。

以上の結果に基づき、本試験の投与量を 0, 100, 500, 及び 2500 ppm とした。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

表 1、死亡率

投与量 (ppm)		0	100	500	2500
死亡率(%)	雄	68	52	62	54
	雌	57	56	62	48

統計学的有意差: $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (生命表解析)

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響はなかった。

一般状態; 一般状態を毎日観察した。また、投与期間中に週 1 回、腫瘤の触診及び以下の項目の観察を行った。

ケージ内 [興奮、鎮静、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷

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

行動など]、ハンドリング [取り扱い難さ (刺激に対する反応の変化を含む)、筋緊張の変化 (亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化 (散瞳、縮瞳)、流涎、流涙、分泌物 (鼻孔、耳孔、膣などからの分泌物)、眼球突出、体温の変化 (上昇、下降)、呼吸異常音、被毛の変化 (外陰部湿潤)、皮膚及び可視粘膜の変化 (充血)]、ケージ外 [跳躍、旋回、痙攣、歩様異常 (運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など)、自発運動 (亢進、低下)、呼吸 (促迫、緩徐)、発声、立毛、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた所見を表 2 に示す。

表 2、一般状態

性別	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500	2500
所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
脱毛	26	19	▼12	23	22	29	26	23
四肢の胼胝	38	31	▼22	32	17	20	14	16
尾の腫瘍	12	5	▽3	13	3	1	3	2
斜頸	2	0	2	2	2	8	△10	6

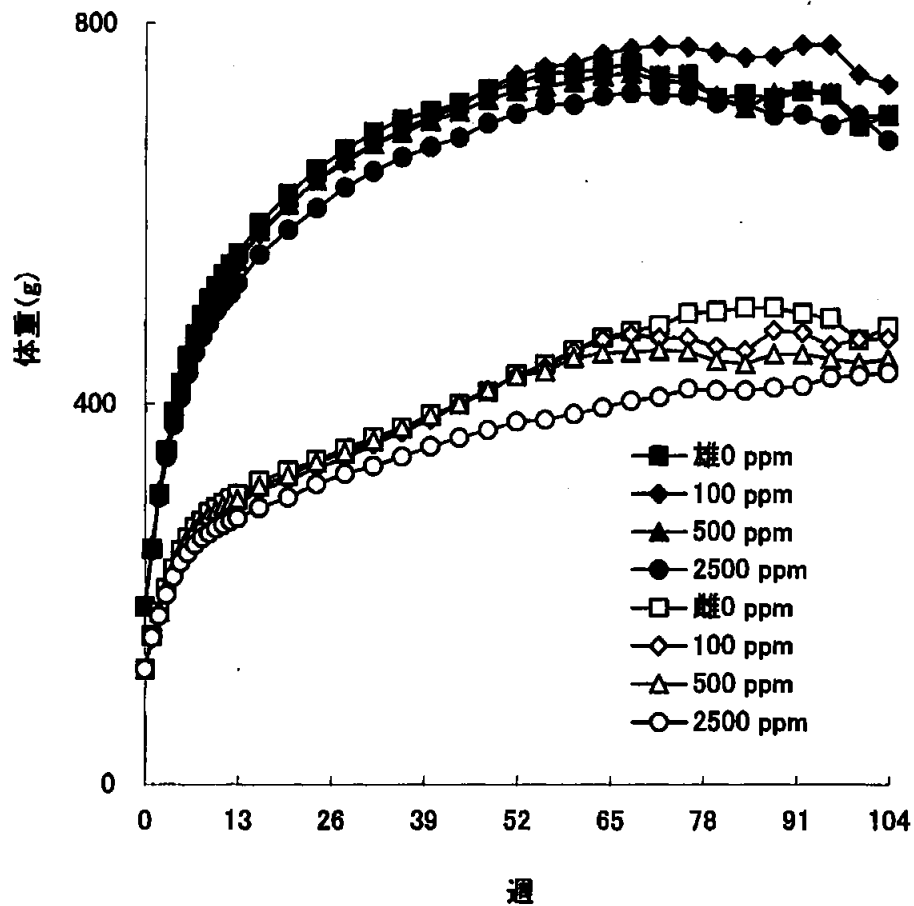
統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Fisher の正確確率検定)

いくつかの所見の発生頻度について対照群との間に有意差が認められたが、用量依存性はなく、投与との関連はないと判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響はなかった。

体重変化：投与開始前、投与開始から 13 週目までは週 1 回、16 週目に 1 回、その後投与終了時まで 4 週に 1 回の頻度で全生存動物の体重を測定した。有意差検定は Dunnett または Steel の多重比較法を用いた。体重変化を図 1 に示す。

図1、体重変化



2500 ppm 群の雄で9~36週目に、2500 ppm 群の雌で3~92週目に対照群と比較して有意な低体重を示した。

500 ppm 群の雌で76週目に対照群と比較して有意な低体重を示したが、一時期のみの変化であり、被験物質投与に起因するものではないと判断した。500 ppm 群の雄と100 ppm 群の雌雄では対照群との間に統計学的有意差はなく、従って、500及び100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

・ 摂餌量；投与開始から13週目までは週1回、16週目に1回、その後投与終了時まで4週に1回の頻度で全生存動物の摂餌量を測定し、投与開始から13週目までの食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を表3に示す。

表 3、摂餌量

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
1		▲106	▼90			▼89
3						▽95
4						▼92
5						▼93
6			▽94			▼91
8			▽94			▼93
9			▽94			▼91
10			▼93			▼90
11						▼90
12			▽93			▼94
13			▽93			▼93
16						▽94
20						▽94
56						▽92
60						▽91
64						▽90
80					▽82	

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

2500 ppm 群の雄で投与初期に、2500 ppm 群の雌で投与期間前半に対照群と比較して摂餌量が有意に減少した。

500 ppm 群の雄で 1 週目に、500 ppm 群の雌で 80 週目に対照群と比較して摂餌量の変化が認められたが、一時期のみの変化であり、被験物質投与に起因するものではないと判断した。

従って、500 及び 100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

食餌効率について、対照群と比較して増/減傾向の認められた週を表 4 に示す。

表 4、食餌効率

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
1~13						94

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

食餌効率の有意差検定は行わなかった。

2500 ppm 群の雌で投与 13 週目までの総平均食餌効率が低下傾向を示した。

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

2500 ppm 群の雄と 500 及び 100 ppm 群の雌雄では食餌効率は対照群と同程度であった。

被験物質摂取量；投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

表 5、平均被験物質摂取量

投与量 (ppm)		100	500	2500
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.52	18.1	90.0
	雌	4.34	21.7	115

血液学的検査；投与終了後に全生存動物を対象としてエーテル麻酔下で後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

白血球数、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6、血液学的検査

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
好塩基球数			▽67			

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

参考：好塩基球数背景データの要約	試験年：1995 年～2001 年	試験例数：4
好塩基球数(単位 10 ³ /mm ³ 、平均±SD)：雄 0±0 (検査数 40)、雌 0±0 (検査数 40)		
これらの試験では、測定装置を用いて計測した総白血球数に血液塗抹標本の鏡検によって求めた白血球百分比を乗じて各白血球の実数を算出した。		
一方、ピリベンカルブの当該試験では、各白血球の実数を測定装置により直接測定している。		

2500 ppm 群の雄で好塩基球数の減少が認められたが、90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-7) 及び 1 年間反復経口投与毒性試験 (資料 毒性-14) において好塩基球数の減少は認められず、また、好塩基球は元々少数であることから偶発的な変動が起きやすいと考えられ、本試験で認められた変動も偶発的所見であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

臓器重量；投与終了後の生存動物のうち各群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺 (上皮小体を含む、両側)、心臓、肝臓、腎臓 (両側)、脾臓、副腎 (両側)、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮、小腸上部 (腺胃との境界部から長さ 10 cm の小腸)

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

対照群と比較して統計学的有意差または傾向の認められた項目を表7に示す。

表7、臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
小腸上部*	絶対重量						△128
	体重比						125

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnett/Steelの多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*：小腸上部、腺胃境界部から約10cm間の重量

2500 ppm 群の雌で小腸上部の絶対重量が増加し、体重比重量が増加傾向を示した。小腸上部重量の測定は、90日間反復経口投与毒性試験(資料 毒性-7)において3200 ppm 群の雌雄で十二指腸腔拡張が観察されたために実施した。表示した如く小腸上部の絶対重量及び体重比重量の増加または増加傾向が認められたが、病理組織学的検査に異常は認められなかった。

2500 ppm 群の雄と500及び100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物及び投与終了後の全生存動物を対象として検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表8に示す。

表8、肉眼的病理検査

臓器	性別	雄				雌			
		0	100	500	2500	0	100	500	2500
皮膚	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
	脱毛	25	17	▼10	22	19	23	23	22
	胼胝	36	29	▼22	32	17	19	14	16
口腔	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
	上顎切歯過長	5	3	4	3	1	7	6	△8
肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
	退色	1	2	1	△8	3	3	1	1
下垂体	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
	点/斑	0	△6	1	3	4	5	4	2

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

いくつかの所見の発生頻度について対照群との間に統計学的有意差が認められたが、用量依存性がないか、あるいは病理組織学的検査において対応する変化が認められなかったことから、偶発的所見であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも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る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；対照群及び2500 ppm群の全動物、並びに100及び500 ppm群の途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（片側）、下垂体、胸腺、甲状腺（両側）、上皮小体（両側）、副腎（両側）、脾臓、骨及び骨髄（胸骨及び片側大腿骨）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）、食道、胃（前胃及び腺胃）、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、精囊（両側）、凝固腺（両側）、卵巣（両側）、子宮（角部及び頸部）、腫、眼球（網膜及び視神経を含む、両側）、ハーダー腺（両側）、下腿三頭筋（片側）、膝関節（片側）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

100及び500 ppm群の投与終了後の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓、脾臓、十二指腸、甲状腺（雄のみ）、及び肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表9に示す。

2500 ppm群の雄で肝臓のびまん性肝細胞肥大の発生頻度が増加し、2500 ppm群の雌で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が増加した。

その他にもいくつかの非腫瘍性病変の発生頻度について対照群との間に有意差が認められたが、用量依存性がないか、あるいは発生頻度の減少であり、偶発的所見であると判断した。

従って、500及び100 ppm群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表10に示す。

いくつかの腫瘍性病変の発生頻度について対照群との間に有意差が認められたが、用量依存性がないか、あるいは発生頻度の減少であり、偶発的所見であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた発がん性試験における影響として、2500 ppm群の雌雄で低体重、摂餌量の減少及び肝臓の病理組織学的変化が認められるとともに、2500 ppm群の雌ではさらに食餌効率の低下及び小腸上部重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに500 ppm（雄：18.1 mg/kg/day、雌：21.7 mg/kg/day）であると判断される。

また、最高用量の2500 ppmでも催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 9、非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
全 動 物	脾臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		髓外性造血亢進	26	29	30	32	29	23	▽19	28
	肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		びまん性肝細胞肥大	0	0	0	▲12	0	0	0	0
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	▲8
		胆管過形成	29	28	27	23	24	18	19	21
		変異細胞巢 (好塩基性)	15	△26	19	19	21	18	18	12
		腎臓	所見/検査動物数	50	37	36	50	49	28	32
	腎臓	皮質嚢胞	3	3	8	5	1	0	0	1
		慢性腎症	35	31	27	40	27	15	16	29
		腎盂炎/腎盂腎炎	1	4	4	3	2	1	2	3
	副腎	所見/検査動物数	50	28	33	50	49	30	36	50
		限局性皮質細胞過形成	13	4	7	18	19	10	10	▽10

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

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

表 10、腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
途中死亡・ 切迫屠殺	全身	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	1	0	2	0	0	0	1	0
		骨髄性白血病 (M)	2	1	1	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		乳頭腫 (B)	0	1	△4	2	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	2	4	1	1	2	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	1
		脂肪腫 (B)	1	1	1	0	1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	33	26	30	26	28	28	31	24
		腺腫 (B)	0	0	0	1	2	3	4	5
		腺癌 (M)	0	0	0	0	9	4	▽2	6
		線維腺腫 (B)	2	0	1	0	10	12	6	7
	骨	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞腺腫 (B)		1	1	0	1	0	0	0	2	
肝細胞癌 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
脾臓	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24	
	島細胞腺腫 (B)	1	0	2	0	1	1	2	0	
	島細胞癌 (M)	5	2	3	6	0	2	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

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

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500
途中死亡・ 切迫屠殺	腎臓	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	1
	膀胱	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	23
		移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	34	26	31	27	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	2	1	2	—	—	—	—
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	28	28	31	24
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	4	1	1
	下垂 体	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		前葉腺腫 (B)	19	14	18	17	24	24	25	17
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	1	1	1	2	1
	甲状 腺	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		C細胞腺腫 (B)	5	0	4	2	6	3	▽1	1
		C細胞癌 (M)	1	1	0	2	1	0	0	0
		濾胞細胞腺腫 (B)	3	1	1	2	0	1	0	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	7	2	2	1	1	0	0	0
悪性褐色細胞腫 (M)		2	1	0	2	0	0	0	0	
大脳	所見/検査動物数	34	26	31	27	28	28	31	24	
	星状膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性細網症 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0	
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
延髄	所見/検査動物数	34	26	30	27	28	28	29	24	
	悪性細網症 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

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

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500
途中死亡・ 切迫屠殺	ジン バル 腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腔	所見/検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹腔	所見/検査動物数	1	0	1	0	1	1	1	4
		脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
24 ヶ月	全身	所見/検査動物数	16	24	19	23	21	22	19	26
		組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	16	23	15	23	21	15	14	26
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	2	1	1	1	0	0	0	0
		基底細胞腫 (B)	1	1	2	2	0	0	0	1
		毛包上皮腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	3	3	2	1	0	0	2
		脂肪腫 (B)	1	4	2	2	1	0	1	0
		褐色脂肪腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	16	1	1	23	21	8	12	26
		腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	2	2
		腺癌 (M)	0	0	0	1	4	2	3	4
		線維腺腫 (B)	0	0	0	1	15	6	9	▽10
	脾臓	所見/検査動物数	16	24	19	23	21	22	19	26
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	16	1	1	23	21	0	2	26
		腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	16	1	1	23	21	0	0	26
		神経鞘腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500
24 ヶ 月	舌	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	16	24	19	23	21	22	19	26
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	2	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	4	2	2	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	16	4	7	23	21	3	0	26
		島細胞腺腫 (B)	2	2	0	1	1	1	0	3
		島細胞癌 (M)	6	2	7	3	0	2	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	16	11	5	23	21	0	1	26
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	16	4	4	23	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	1	0	1	1	—	—	—	—
	陰核 腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	2	1	0	0
		癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	子宮 角	所見/検査動物数	—	—	—	—	21	2	1	26
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	1	1	2
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	21	0	1	26
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	0	3
		悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	下垂 体	所見/検査動物数	16	17	12	23	21	19	17	26
		前葉腺腫 (B)	8	12	10	9	17	15	13	20
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		中間部腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
甲状 腺	所見/検査動物数	16	24	19	23	21	4	1	26	
	C細胞腺腫 (B)	2	2	5	5	4	3	0	4	
	C細胞癌 (M)	0	3	1	0	1	0	1	1	
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	1	2	0	0	0	0	
	濾胞細胞腺癌 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌				
			0	100	500	2500	0	100	500	2500	
24 ヶ 月	副腎	所見/検査動物数	16	2	2	23	21	2	5	26	
		皮質腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0	
		皮質腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	
		褐色細胞腫 (B)	0	1	1	5	0	0	0	0	
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	1	
	小脳	所見/検査動物数	16	0	0	23	21	0	0	26	
		顆粒細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		胸腔	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
	全 動 物	全身	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
			悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫 (M)			0	0	0	1	0	0	0	0	
組織球性肉腫 (M)			1	1	2	0	0	0	1	0	
骨髄性白血病 (M)			2	1	1	0	0	0	0	0	
皮膚		所見/検査動物数	50	49	46	50	49	43	45	50	
		乳頭腫 (B)	0	1	4	2	0	1	1	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1	
		角化棘細胞腫 (B)	5	1	1	1	0	0	0	0	
		基底細胞腫 (B)	2	1	3	2	0	0	0	1	
		毛包上皮腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
		線維腫 (B)	1	5	7	3	2	2	1	2	
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	1	
		脂肪腫 (B)	2	5	3	2	2	0	1	0	
		褐色脂肪腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		悪性神経鞘腫 (M)	2	0	0	0	0	1	0	0	
		乳腺	所見/検査動物数	49	27	31	49	49	36	43	50
腺腫 (B)			0	0	1	1	3	3	6	7	
腺癌 (M)			0	0	0	1	13	6	5	10	
線維腺腫 (B)	2		0	1	1	25	18	15	17		
脾臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50		
	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0		
骨	所見/検査動物数	50	26	31	50	49	28	31	50		
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
全 動 物	鼻腔	所見/検査動物数	50	26	31	50	49	28	31	50
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	50	27	32	50	49	28	33	50
		腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	50	27	32	50	49	28	31	50
		神経鞘腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	0
	舌	所見/検査動物数	1	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		胆管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	2	0
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	1	3	0	5	2	2	0	2
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	50	30	38	50	49	31	31	50
		島細胞腺腫 (B)	3	2	2	1	2	2	2	3
		島細胞癌 (M)	11	4	10	9	0	4	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	50	37	36	50	49	28	32	50
		腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	2	0	0	0	1
	膀胱	所見/検査動物数	50	26	31	50	49	28	31	49
		移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	50	30	35	50	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	1	2	2	3	—	—	—	—
	陰核 腺	所見/検査動物数	—	—	—	—	2	1	0	1
		癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	子宮 角	所見/検査動物数	—	—	—	—	49	30	32	50
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	1	1	2
子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	49	28	32	50	
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1	
	内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	3	4	1	4	
	悪性神経鞘腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	500	2500	0	100	500
全動物	下垂体	所見/検査動物数	50	43	43	50	49	47	48	50
		前葉腺腫 (B)	27	26	28	26	41	39	38	37
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	2	1	1	2	1
		中間部腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	50	50	50	50	49	32	32	50
		C細胞腺腫 (B)	7	2	9	7	10	6	1	5
		C細胞癌 (M)	1	4	1	2	2	0	1	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	5	1	2	4	0	1	0	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	2	2	1	2	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	50	28	33	50	49	30	36	50
		皮質腺腫 (B)	0	0	1	1	1	0	1	0
		皮質腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	7	3	3	6	1	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	3	2	1	2	0	0	0	1
	大脳	所見/検査動物数	50	26	31	50	49	28	31	50
		星状膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	小脳	所見/検査動物数	50	26	31	50	49	28	31	50
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	延髄	所見/検査動物数	50	26	30	50	49	28	29	50
		悪性細網症 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腔	所見/検査動物数	1	1	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 10、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
全 動 物	腹腔	所見/検査動物数	2	0	1	1	3	1	1	4
		脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

合 計	検査動物数※		50	50	50	50	49	50	50	50
		腫瘍数								
		良性	69	54	68	71	98	79	72	81
		悪性	23	21	24	22	20	15	9	22
	腫瘍総数		92	75	92	93	118	94	81	103
	担腫瘍動物数	良性	35	37	40	37	49	45	45	44
		悪性	22	18	19	19	16	15	9	21
	担腫瘍動物数		44	40	45	42	49	46	48	49

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

※ 対照群および 2500 ppm 群の全動物ならびに 100、500 ppm 群の途中死亡・切迫屠殺動物は全臓器について病理組織学的検査を実施した。また、100、500 ppm 群の投与終了後の生存動物は肝臓、脾臓、十二指腸、甲状腺 (雄のみ)、肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。なお、0 ppm 群の雌動物 1 例が投与 54 週時に事故死 (鼻骨骨折による) したため、この動物のデータは発生頻度の集計には用いなかった。

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

4) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 毒性-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質; ビリベンカルブ原体

供試動物: ICR 系 SPF マウス [Crj:CD (ICR)], 1 群雌雄各 52 匹、開始時 5 週齢 (体重範囲; 雄 29.3~35.3 g、雌 23.0~28.7 g)

投与期間: 18 ヶ月間 (雄: 2005 年 4 月 25 日~2006 年 10 月 23 または 24 日、雌: 2005 年 5 月 3 日~2006 年 10 月 30 日または 11 月 1 日)

投与方法: 被験物質を 0, 100, 300, 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠: ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1) を用い、0, 100, 600, 及び 3600 ppm の投与量で実施した 90 日間反復経口投与発がん性予備試験 (資料 毒性-8) の結果、3600 ppm 群の雌雄で血液生化学的変化が認められ、3600 及び 600 ppm 群の雌雄で肝臓重量が増加した。病理組織学的検査では 3600 及び 600 ppm 群の雌雄全例で肝臓の肝細胞肥大 (びまん性または小葉中心性) が認められるとともに、3600 ppm 群の雌で肝臓の単細胞性肝細胞壊死及び十二指腸腔拡張の発生頻度が増加した。

以上の結果に基づき、明瞭な毒性徴候が現われると考えられる 1000 ppm を本試験の最高用量とし、用量-反応相関性のデータが得られるように 300 ppm を中用量に、無毒性量と推測される 100 ppm を低用量に選択した。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を表 1 に示す。

表 1、死亡率

投与量 (ppm)		0	100	300	1000
死亡率 (%)	雄	42	23	37	50
	雌	44	33	31	▼15

統計学的有意差: $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \nabla$: $p < 0.01$ (生命表解析)

1000 ppm 群の雌で死亡率が有意に低下したが、投与による影響とは考えられなかった。

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

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響はなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

投与に関連した異常は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与期間中に週 1 回、全生存動物を対象として腫瘍の触診及び以下の項目の観察を行った。

ケージ内 [興奮、鎮静、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行動など)]、ハンドリング [取り扱い難さ (刺激に対する反応の変化を含む)、筋緊張の変化 (亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物 (鼻孔、耳孔、腫などからの分泌物)、眼球突出、体温の変化 (上昇、下降)、呼吸異常音、被毛の変化 (外陰部湿潤)、皮膚及び可視粘膜の変化 (充血)]、ケージ外 [跳躍、旋回、痙攣、歩様異常 (運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など)、自発運動 (亢進、低下)、呼吸 (促迫、緩徐)、発声、立毛、異常姿勢 (腹臥、横臥など)、異常行動 (後ずさり、常同行動、自傷行為など)]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2、詳細な状態の観察

性別	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
皮膚腫瘍	5	3	2	6	2	8	△10	4

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

300 ppm 群の雌で皮膚腫瘍の発生頻度が有意に増加したが、用量依存性はなく、偶発的所見であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響はなかった。

体重変化；投与開始前、投与開始から 13 週目までは週 1 回、16 週目から 76 週目までは 4 週に 1 回、及び投与終了時 (78 週目) に全生存動物の体重を測定した。有意差検定は Dunnett または Steel の多重比較法を用いた。体重変化を図 1-1 及び 1-2 に示す。

図 1-1、体重変化 (雄)

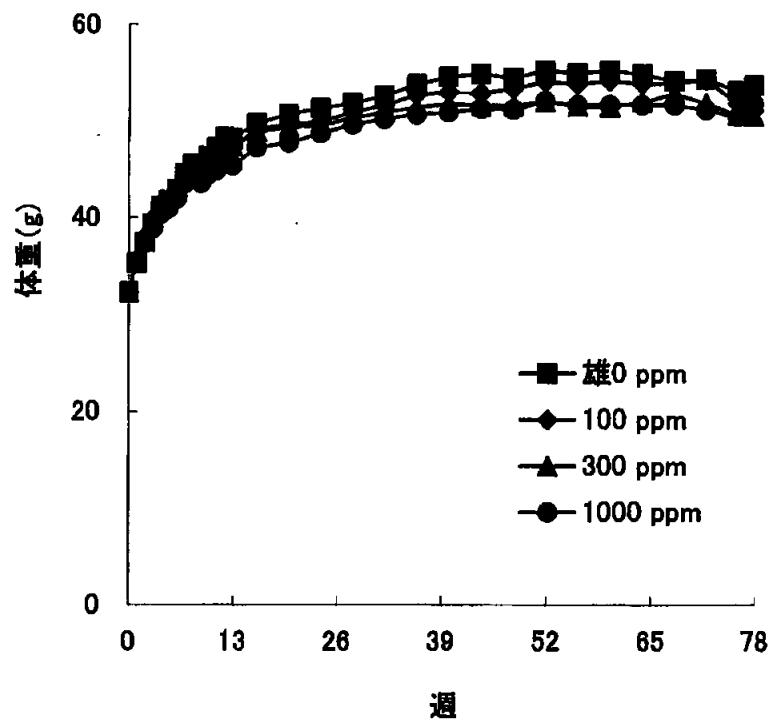
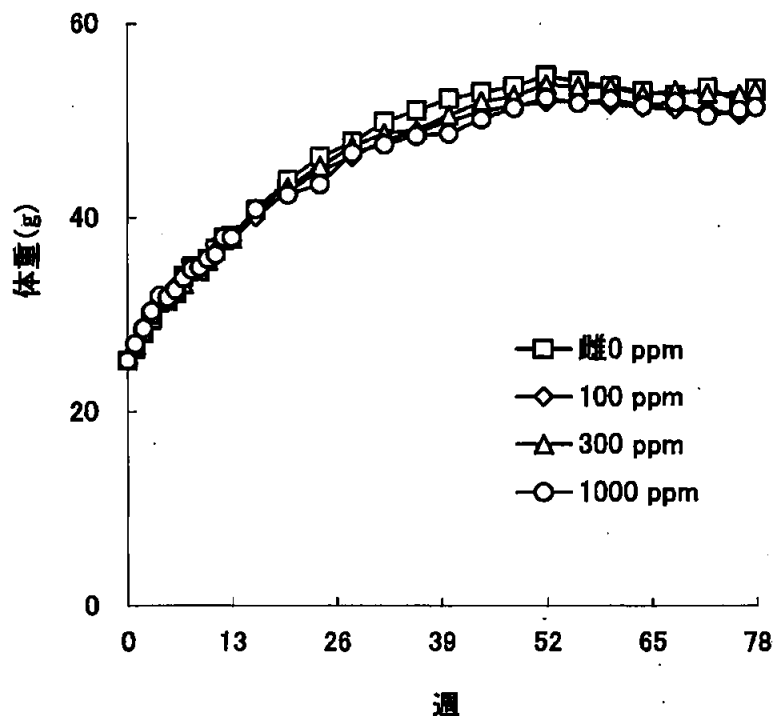


図 1-2、体重変化 (雌)



1000 ppm 群の雄で 10~20, 36~48, 56, 及び 60 週目に、300 ppm 群の雄で 44, 56, 及び 60 週目に対照群と比較して有意な低体重を示した。

1000 及び 300 ppm 群の雌と 100 ppm 群の雌雄では対照群との間に統計学的有意差は認められ

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

なかった。

摂餌量；投与開始から 13 週目までは週 1 回、16 週目から 76 週目までは 4 週に 1 回、全生存動物の摂餌量を測定し、投与開始から 13 週目までの食餌効率も算出した。

摂餌量について、対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を表 3 に示す。

表 3、摂餌量

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
9		△106				
16			△108			
64	△104	△106				

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

すべての投与群の雄で摂餌量の増加が散見されたが、一時的かつ軽度な変化であることから、偶発的变化であると判断した。

従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

食餌効率について、対照群と比較して傾向の認められた週を表 4 に示す。

表 4、食餌効率

検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
1~13			79			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

食餌効率の有意差検定は行わなかった。

1000 ppm 群の雄で投与 13 週目までの総平均食餌効率が低下傾向を示した。

1000 ppm 群の雌と 300 及び 100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

被験物質摂取量；投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

表 5、平均被験物質摂取量

投与量 (ppm)		100	300	1000
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	10.5	32.9	111
	雌	10.3	30.1	105

血液学的検査；投与終了後に全生存動物を対象としてエーテル麻酔下で後大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

白血球数、白血球のディファレンシャルカウント [リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球]

いずれの投与群の雌雄でも投与による変化はなかった。

臓器重量；投与終了後の生存動物のうち各群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓 (両側)、脾臓、副腎 (両側)、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、卵巣 (両側)、子宮、小腸上部 (腺胃との境界部から長さ 5 cm の小腸)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6、臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
肝臓	体重比						△125
精巣	体重比	△135					
小腸上部 ^a	絶対重量				△113		▲124
	体重比						▲131

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett/Steel の多重比較法)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

^a：小腸上部、腺胃境界部から 5 cm の重量

1000 ppm 群の雌で肝臓の体重比重量並びに小腸上部の絶対及び体重比重量が増加した。肝臓重量の増加は、対応する肝臓の肉眼的変化 (暗調化) 及び病理組織学的変化 (肝細胞肥大) が観察されていることから、投与に起因する変化であると考えられた。小腸上部重量の測定は、90 日間反復経口投与発がん性予備試験 (資料 毒性-8) において 3600 ppm 群で十二指腸腔拡張が観察されたために実施した。表示した如く小腸上部の絶対及び体重比重量が増加したが、病理組織学的検査に異常は認められなかった。

300 ppm 群の雌でも小腸上部の絶対重量が増加したが、体重比重量に有意な増加は認められなかったことから、偶発的变化であると判断した。

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

100 ppm 群の雄で精巢の体重比重量が増加したが、用量依存性はなく、偶発的变化であると判断した。

従って、1000 ppm 群の雄と 300 及び 100 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺動物及び投与終了後の全生存動物を対象として検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

表 7、肉眼的病理検査

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
肝臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	暗闘化	0	0	2	5	1	0	1	▲14
	点/斑	8	▽1	▼0	3	2	3	3	2
腎臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	腎盂拡張	8	9	12	△18	2	1	1	1
皮膚	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	腫瘤	4	4	1	4	2	9	△10	6

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

1000 ppm 群の雌で肝臓暗闘化の発生頻度が有意に増加した。1000 ppm 群の雄で腎臓腎盂拡張の発生頻度が有意に増加したが、病理組織学的検査において腎盂拡張の発生頻度に対照群との差を認めなかったことから、偶発的所見であると判断した。

その他にもいくつかの項目で対照群との間に有意差が認められたが、用量依存性がないことから、偶発的所見であると判断した。

従って、1000 ppm 群の雄と 100 及び 300 ppm 群の雌雄では投与による変化はなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 1000 ppm 群の全動物、並びに 100 及び 300 ppm 群の途中死亡・切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳 (大脳、小脳、橋、及び延髄)、脊髄 (頸部、胸部、及び腰部)、坐骨神経 (片側)、下垂体、胸腺、甲状腺 (両側)、上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓、骨及び骨髓 (胸骨及び片側大腿骨)、リンパ節 (頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺 (顎下腺及び舌下腺)、食道、胃 (前胃及び腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺 (気管支を含む)、腎臓 (両側)、膀胱、精巢 (両側)、精巢上体 (両側)、前立腺、精囊 (両側)、凝固腺 (両側)、卵巣 (両側)、子宮 (角部及び頸部)、陰、眼球 (網膜及び視神経を含む、両側)、ハーダー腺 (両側)、下腿三頭筋 (片側)、膝関節 (片側)、皮膚 (腰背部)、乳腺 (腹部の相当部)、肉眼的異常部位

100 及び 300 ppm 群の投与終了後の全生存動物を対象として、以下の組織について病理標本を

作製し、鏡検した。

肝臓、副腎（雌のみ）、及び肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 8 に示す。

1000 ppm 群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。また、1000 ppm 群の雌で肝臓のクッパー細胞褐色色素沈着の発生頻度が増加し、副腎の皮髄境界部褐色色素沈着の発生頻度が増加した。これらの変化は投与に関連したものと考えられた。特殊染色の結果から肝臓および副腎の褐色色素は共にリポフスチン（セロイド）とみなされた。

1000 及び 300 ppm 群の雄で肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪化の発生頻度が減少し、投与に関連して発生した可能性が高いと推測されたが、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 9 に示す。

300 ppm 群の途中死亡・切迫屠殺動物において、乳腺腺癌の発生頻度が有意に増加したが、用量依存性はなく、偶発的所見であると判断した。

その他には、いずれの腫瘍性病変の発生頻度にも投与群と対照群との間に有意差はなく、従って、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた発がん性試験における影響として、1000 及び 300 ppm 群の雄で低体重を示し、1000 ppm 群の雄で食餌効率が低下した。さらに、1000 ppm 群の雌で肝臓及び小腸上部重量の増加並びに肝臓の肉眼的変化が認められ、1000 ppm 群の雌雄で肝臓及び／または副腎の病理組織学的変化が認められた。従って、無毒性量は雄で 100 ppm (10.5 mg/kg/day)、雌で 300 ppm (30.1 mg/kg/day) であると判断される。

また、最高用量の 1000 ppm でも催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 8、非腫瘍性病変

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
全 動 物	肝臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		小葉中心性 肝細胞脂肪化	11	9	▽3	▼1	1	1	0	1
		クッパー細胞 褐色色素沈着	2	0	1	2	1	3	4	△8
		小葉中心性 肝細胞肥大	0	0	1	▲12	0	0	0	▲25
	腎臓	所見/検査動物数	52	27	26	52	52	22	17	52
		皮質嚢胞	8	10	3	5	9	7	2	4
		腎盂拡張	9	10	14	17	2	1	1	0
		糸球体腎炎	28	7	6	30	18	8	3	18
	副腎	所見/検査動物数	52	12	19	52	52	52	52	52
		皮髄境界部 褐色色素沈着	4	0	5	5	19	15	22	△31
		限局性皮質細胞肥大	1	0	0	2	1	0	1	1
		被膜下細胞過形成	20	3	3	17	41	41	41	38

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

表 9、腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
途中死亡・切迫屠殺	全身	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		悪性リンパ腫 (M)	5	1	2	4	6	5	6	2
	皮膚	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見/検査動物数	22	12	19	26	22	17	16	8
	乳腺	所見/検査動物数	22	12	19	26	22	17	16	8
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	▲5	1
	脾臓	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	2	1	0	1
	骨	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		骨腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		腺腫 (B)	0	1	1	3	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	4	1	1	0
	心臓	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腸	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	1	0	1	2	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8
		肝細胞腺腫 (B)	3	0	3	9	0	0	2	1
		肝細胞癌 (M)	1	0	1	2	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	1
血管肉腫 (M)		1	0	0	1	3	1	0	1	
胆嚢	所見/検査動物数	21	12	19	25	23	17	16	8	
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
精巣	所見/検査動物数	22	12	19	26	—	—	—	—	
	精巣網膜腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

表 9、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌				
			0	100	300	1000	0	100	300	1000	
途中 死亡・ 切迫 屠殺	子宮 角	所見/検査動物数	—	—	—	—	23	17	16	8	
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0	
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	1	0	1	
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0	
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	23	17	16	8	
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0	
	下垂 体	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8	
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	副腎	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8	
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	ハー ダー 腺	所見/検査動物数	22	12	19	26	23	17	16	8	
		腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	1	1	1	1	1	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	18 ヶ月	全身	所見/検査動物数	30	40	33	26	29	35	36	44
			悪性リンパ腫 (M)	1	1	1	2	1	5	1	4
皮膚		所見/検査動物数	30	14	4	26	29	15	14	44	
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
乳腺		所見/検査動物数	30	0	0	26	29	0	3	44	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	3	1	
脾臓		所見/検査動物数	30	4	3	26	29	5	2	44	
		血管肉腫 (M)	1	0	0	1	1	0	0	2	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 9、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
18 ヶ 月	リン パ 節	所見/検査動物数	30	3	2	26	29	3	0	44
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見/検査動物数	30	0	0	26	29	0	0	44
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	30	11	9	26	29	10	6	44
		腺腫 (B)	6	6	3	3	3	5	1	2
		腺癌 (M)	2	2	4	4	5	2	3	3
	大腸	所見/検査動物数	30	1	1	26	29	0	0	44
		腺癌 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	30	40	33	26	29	35	36	44
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	15	18	9	10	2	1	2	3
		肝細胞癌 (M)	1	2	1	0	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	1	2	1	1	1	0	2	1
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胆嚢	所見/検査動物数	30	0	0	26	29	0	2	44
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	30	0	0	26	29	0	1	44
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	30	15	7	26	29	5	1	44
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱	所見/検査動物数	30	7	9	26	29	0	0	44	
	移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性間葉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	所見/検査動物数	30	8	5	26	—	—	—	—	
	間細胞腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—	
包皮 腺	所見/検査動物数	1	0	2	1	—	—	—	—	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	—	—	—	—	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

表 9、腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性 別	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
18 ヶ 月	卵巢	所見/検査動物数	—	—	—	—	29	13	18	44
		嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		良性黄体腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	2
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	子宮 角	所見/検査動物数	—	—	—	—	29	10	8	44
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	0	3
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	29	0	0	44
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1
		悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	下垂 体	所見/検査動物数	30	2	0	26	29	1	0	44
		前葉腺腫 (B)	0	2	0	0	0	1	0	1
	副腎	所見/検査動物数	30	0	0	26	29	35	36	44
		被膜下細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	ハ ー ダ ー 腺	所見/検査動物数	30	0	0	26	29	1	0	44
		腺腫 (B)	0	0	0	1	2	1	0	6
	腹 腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	3	2	2
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 9、腫瘍性病変（続き）

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	100	300	1000	0	100	300
全動物	全身	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		悪性リンパ腫 (M)	6	2	3	6	7	10	7	6
	皮膚	所見/検査動物数	52	26	23	52	52	32	30	52
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	3	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳腺	所見/検査動物数	52	12	19	52	51	17	19
	腺癌 (M)		0	0	0	0	1	3	8	2
	脾臓	所見/検査動物数	52	16	22	52	52	22	18	52
		血管肉腫 (M)	1	0	0	2	3	1	0	3
	リンパ節	所見/検査動物数	52	15	21	52	52	20	16	52
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見/検査動物数	52	14	21	52	52	18	16	52
		骨腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻腔	所見/検査動物数	52	12	19	52	52	17	16	52
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	52	23	28	52	52	27	22	52
		腺腫 (B)	6	7	4	6	3	6	1	2
		腺癌 (M)	2	2	5	4	9	3	4	3
	心臓	所見/検査動物数	52	12	19	52	52	17	16	52
		良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	大腸	所見/検査動物数	52	13	20	52	52	17	16	52
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺癌 (M)	2	1	2	2	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

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

表 9、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
全動物	肝臓	所見/検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	18	18	12	19	2	1	4	4
		肝細胞癌 (M)	2	2	2	2	0	0	0	0
		肝芽細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	1	0	1	1	0	0	2
		血管肉腫 (M)	2	2	1	2	4	1	2	2
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胆嚢	所見/検査動物数	51	12	19	51	52	17	18	52
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	脾臓	所見/検査動物数	52	12	19	52	52	17	17	52
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	52	27	26	52	52	22	17	52
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱	所見/検査動物数	52	19	28	52	52	17	16	52
		移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性間葉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	52	20	24	52	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
		精巣網膜腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	包皮腺	所見/検査動物数	1	0	2	1	—	—	—	—
		腺腫 (B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	卵巢	所見/検査動物数	—	—	—	—	52	30	34	52
		嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		良性黄体腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	2
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

表 9、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			0	100	300	1000	0	100	300	1000
全動物	子宮角	所見/検査動物数	—	—	—	—	52	27	24	52
		腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	2	0	4
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)	—	—	—	—	1	1	0	0
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	52	17	16	52
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1
		内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	52	14	19	52	52	18	16	52
		前葉腺腫 (B)	0	2	0	0	1	1	0	1
		前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	52	12	19	52	52	52	52	52
		被膜下細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーパー腺	所見/検査動物数	52	12	19	52	52	18	16	52
		腺腫 (B)	1	0	0	1	3	1	0	6
	腹腔	所見/検査動物数	0	0	0	1	1	4	3	3
血管肉腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	2	
組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	2	0	

合計	検査動物数※	52	52	52	52	52	52	52	52	
	腫瘍数	良性	32	28	18	30	12	14	8	25
		悪性	18	11	15	20	29	26	29	23
	腫瘍総数	50	39	33	50	41	40	37	48	
	担腫瘍動物数	良性	26	26	17	27	9	13	7	20
		悪性	17	9	13	17	24	21	22	20
	担腫瘍動物数	37	29	27	34	29	28	25	32	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計学的有意差 : $\Delta \nabla$: $p < 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p < 0.01$ (Fisher の正確確率検定)

※ 対照群および 1000 ppm 群の全動物ならびに 100、300 ppm 群の途中死亡・切迫屠殺動物は全臓器について病理組織学的検査を実施した。また、100、300 ppm 群の投与終了後の生存動物は肝臓、副腎 (雄のみ)、肉眼的異常部位について病理組織学的検査を実施した。

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

(12) 繁殖性および催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 毒性-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Crl: CD (SD) ラット、1群雌雄各 24 匹、開始時 5 週齢 (体重範囲; 雄 140~155 g、雌 113~129 g)

投与期間: F0 雄; 投与開始から交配相手の雌の分娩の有無を確認するまでの約 15 週間

F0 雌; 投与開始から F1 哺育児の離乳日までの約 17~19 週間

F1 雄; 離乳日から交配相手の雌の分娩の有無を確認するまでの約 15 週間

F1 雌; 離乳日から F2 哺育児の離乳日までの約 17~19 週間

投与方法: 被験物質を 0, 120, 600, 及び 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。被験物質を混入した飼料は 3~11 日の間隔で調製した。

用量設定根拠:

以上の結果に基づき、親動物及び児動物に明らかな影響を及ぼすと予測される 3000 ppm を本試験の最高用量とし、以下公比 5 で除して 600 及び 120 ppm の用量群を設定した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率; 投与期間を通じて全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認; 雌の発情を膣垢像で確認し、同群の雌雄を 1 対 1 で同居させ、膣栓または膣垢中の精子により交尾を確認した。妊娠の確認は分娩の有無及び剖検時に子宮内の着床痕の有無を確認することによって行った。交尾が確認された日を妊娠 0 日とし、分娩が認められた日を哺育

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

0日または生後0日とした。

交配後の雄の観察・検査項目；被験物質を混入した飼料を継続して摂取させ、体重及び摂餌量を週1回記録した。交配相手の雌の分娩の有無を確認した後、屠殺して肉眼的病理検査、臓器重量の測定、及び病理組織学的検査を行った。

繁殖性に関する指標；生育、交配、妊娠、分娩、哺育、及び離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

正常性周期出現率 (%) = (正常性周期を示す雌数 / 検査雌数) × 100

発情期間隔

雄の交尾率 (%) = (交尾成立雄数 / 同居させた雄数) × 100

雌の交尾率 (%) = (交尾成立雌数 / 同居させた雌数) × 100

雄の受胎率 (%) = (雌を妊娠させた雄数 / 交尾成立雄数) × 100

雌の受胎率 (%) = (妊娠雌数 / 交尾成立雌数) × 100

出産率 (%) = (生存児出産雌数 / 妊娠雌数) × 100

妊娠期間；交尾を認めた日から分娩終了までの日数

着床数；子宮内の着床痕の数から、各群の1腹あたりで算出

分娩率 (%) = (産児数 / 着床数) × 100

生後0日の生存率 (%) = (生後0日の生存児数 / 産児数) × 100

生後4日の生存率 (%) = (生後4日の生存児数 / 生後0日の生存児数) × 100

生後7日の生存率 (%) = (生後7日の生存児数 / 生後4日に選抜した児数) × 100

生後14日の生存率 (%) = (生後14日の生存児数 / 生後7日の生存児数) × 100

生後21日の生存率 (%) = (生後21日の生存児数 / 生後14日の生存児数) × 100

離乳率 (%) = (生後21日の生存児数 / 生後4日に選抜した児数) × 100

精子検査；すべてのF0及びF1雄親動物を対象として、屠殺時に精巢（右側）から精子頭浮遊液を作製し、顕微鏡下で精子細胞の頭部を計数した。また、精巢上体尾部（右側）から精子を採取し、数、運動能、及び形態を調べた。

臓器重量；すべてのF0及びF1雌雄親動物を対象として、屠殺時に下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体含む、左右）、肝臓、腎臓（左右）、脾臓、副腎（左右）、精巢（左右）、精巢上体（左右）、精囊（凝固腺とともに分泌物含む）、前立腺（腹葉）、卵巣（左右）、子宮

F1及びF2離乳児のうち各腹の雌雄各1匹を対象として、屠殺時に下記の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、肝臓、脾臓、子宮

病理組織学的検査；対照群及び3000 ppm群のすべてのF0及びF1雌雄親動物を対象として、120及び

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

600 ppm 群において性周期の異常が認められた雌、全哺育児の死亡が認められた雌、及び交尾または妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組を対象として、下記の組織について病理標本作製し、鏡検した。

肝臓、精巣（原則として左側）、精巣上体（頭部、体部、尾部、原則として左側）、精囊、凝固腺、前立腺（腹葉）、卵巣、子宮、膣、肉眼的異常部位

また、対照群及び3000 ppm 群の F1 雌親動物から各 10 例を選抜し、卵巣（右側）の原始卵胞数を計数した。

さらに、対照群及び3000 ppm 群のすべての F0 及び F1 雌親動物で胸腺、脾臓、及び腎臓について、120 及び 600 ppm 群のすべての F0 及び F1 雌雄親動物で肝臓について、全用量群のすべての F0 及び F1 雌親動物で十二指腸について病理標本作製し、鏡検した。

対照群及び3000 ppm 群の F1 及び F2 離乳児のうち各腹の雌雄各 1 匹を対象として、下記の組織について病理標本作製し、鏡検した。

肝臓、胸腺、脾臓、子宮

さらに、120 及び 600 ppm 群の F1 及び F2 離乳児のうち各腹の雌雄各 1 匹を対象として、肝臓について病理標本作製し、鏡検した。

表 1、交配・調整・選抜及び観察・検査項目

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0	生育 (10 週)		雌雄の体重及び摂餌量を週 1 回記録。 9 週時から性周期を検査。
	交配 (14 日以内)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膈栓または精子で確認 (妊娠 0 日)。	交配状況の観察。
	妊娠		母動物の体重及び摂餌量を妊娠 0, 7, 14, 及び 20 日に記録。
	出産		分娩状況の観察。 生存児数、死亡児数、産児数、及び性比。
	哺育 (21 日)	生後 4 日に各腹の哺育児数を 8 匹に調整 (可能な場合は雌雄各 4 匹)。	母動物の体重を哺育 0, 4, 7, 14, 及び 21 日に、摂餌量を哺育 0, 7, 14, 及び 21 日に記録。 哺育児の体重を生後 0, 4, 7, 14, 及び 21 日に測定。 生後 4 日に選抜されなかった哺育児を屠殺し、肉眼的病理検査。 すべての哺育児の発育分化 (耳介開展、切歯萌出、眼瞼開裂) を生後 3, 11, 及び 14 日に記録。 哺育児 (各腹の雌雄各 1 匹) の反射反応性 (正向反射、背地走性、空中正向反射) を生後 5, 8, 及び 18 日に検査。
F1	離乳	継代用に各群雌雄各 24 匹を無作為に選抜。	すべての F0 雌を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量の測定、及び病理組織学的検査。 残りの F1 離乳児を生後 26 日に屠殺し、肉眼的病理検査。各腹の雌雄各 1 匹で臓器重量の測定、及び病理組織学的検査。
	生育 (10 週)		(F0 世代に準ずる) 性成熟 (膈開口、包皮分離) の観察。
	交配 (14 日以内)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	妊娠		(F0 世代に準ずる)
	出産		(F0 世代に準ずる)
	哺育 (21 日)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる) 哺育児の肛門生殖突起間距離を生後 4 日に測定。
F2	離乳		すべての F1 雌を屠殺し、肉眼的病理検査、臓器重量の測定、及び病理組織学的検査。 すべての F2 離乳児を生後 26 日に屠殺し、肉眼的病理検査。各腹の雌雄各 1 匹で臓器重量の測定、及び病理組織学的検査。

結果：概要を表 2 に示した。なお、被験物質摂取量を表 5 に記載している。

i、F0 及び F1 親動物の一般毒性

試験期間中にいずれの投与群でも死亡例はなく、投与に関連した症状は認められなかった。

体重変化を図 1-1~1-6 に、体重増加量を表 3 に示している。3000 ppm 群の F0 及び F1 雌雄ともに投与期間を通じて平均体重の低下または低下傾向を示し、F0 雄で 1~11 週目に、F1 雄で 6~12 及び 14 週目に、F0 雌で妊娠 14 日に、F1 雌で生育期間の 0, 1 及び 8 週目、妊娠 0~14 日、並びに哺育 4 及び 7 日に対照群との間に有意差が認められた (Dunnett 検定)。体重増加量は 3000 ppm 群の F0 及び F1 雄で投与期間を通じて有意な低下または低下傾向を示し、3000 ppm 群の F0 及び F1 雌でも生育期間及び妊娠期に有意な低下または低下傾向を示し、哺育 0~21 日に有意な増加を示した。

摂餌量を表 4 に示している。3000 ppm 群の F0 及び F1 雄で投与期間を通じて、3000 ppm 群の F0 及び F1 雌で生育期間及び妊娠期に摂餌量の有意な低下または低下傾向を示した。600 ppm 群の F0 雄と 120 ppm 群の F0 雌雄でも摂餌量について対照群との有意差な低下が認められたが、単発的であり、偶発的変化であると判断した。

死後検査において、投与に関連する変化は肝臓及び十二指腸に認められた。

肝臓の変化として、3000 ppm 群の F0 及び F1 雌で肉眼的な肝臓暗調化の発生頻度が有意に増加し、3000 及び 600 ppm 群の F0 及び F1 雌雄で肝臓の絶対及び体重比重量の有意な増加または増加傾向が認められた。病理組織学的検査では、3000 ppm 群の F0 及び F1 雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加し、また、3000 ppm 群の F0 及び F1 雄と 600 ppm 群の F1 雄で小葉中間部肝細胞脂肪化の発生頻度が有意に増加した。

十二指腸の変化として、肉眼的病理検査において 3000 ppm 群の F0 雌で十二指腸粘膜肥厚の発生頻度が有意に増加し、3000 ppm 群の F1 雌でも十二指腸腔拡張の発生頻度が有意に増加した。病理組織学的検査では 3000 及び 600 ppm 群の F1 雌で十二指腸腔拡張の発生頻度が有意に増加した。

3000 ppm 群の F0 及び F1 雌では、腎臓重量及びその体重比重量に統計学的に有意な高値が、胸腺重量及び脾臓重量ならびにそれらの体重比重量に有意な低値または低値傾向が見られたが、検体投与に関連する病理組織学的所見が認められないことから、これら臓器重量変化の毒性学的意義は明らかではなかった。そのほかの臓器重量あるいは体重比重量で対照群との間に有意差が散見されたが、いずれも用量相関が見られない、あるいは低体重に起因する変化と考えられることから、毒性学的意義はないと判断した。

雄の精子検査及び雌の原始卵胞数において異常は認められなかった。

性成熟に関する身体発育分化に関して、雄の包皮分離完了の平均日齢に影響はなかったが、雌の陰開口完了の平均日齢が 3000 ppm 群の F1 雌で有意に遅延した。本変化は低体重に起因するものであり、毒性影響ではないと考えられた。

ii、F0 及び F1 親動物の繁殖能力

被験物質投与による影響は認められなかった。

iii、F1 及び F2 児動物への影響

一般状態、産児数、性比、生存率、離乳率、肛門生殖突起間距離、及び反射反応性について投与による影響は認められなかった。

体重変化を図 2-1~2-4 に示している。3000 ppm 群の F1 雌雄で生後 4 日以降、3000 ppm 群の F2 雌雄で生後 14 日以降に平均体重の低下または低下傾向を示した。統計学的有意差は F1 雄で生後 14 及び 21 日に、F1 雌で生後 4~21 日に、F2 雌雄で生後 14 及び 21 日に認められた (Dunnett 検定または Steel 検定)。

発育分化の指標として、眼瞼開裂の完成率が 3000 ppm 群の F1 及び F2 雌雄で有意な低値または低値傾向を示した。本変化は低体重に起因すると考えられた。

離乳後の死後検査において、3000 ppm 群の F1 及び F2 雌雄で肝臓の絶対重量及び/または体重比重量が有意に増加し、肝臓の病理組織学的変化 (小葉中心性肝細胞肥大) の発生頻度が有意に増加した。これらの変化は親動物でも観察されていることから、被験物質投与に関連した変化と考えられた。600 ppm 群の F1 雄及び F2 雌雄でも肝臓の病理組織学的変化はないものの有意な肝臓重量の増加が認められ、雌雄または 2 世代で同様の傾向が認められることから、被験物質投与との関連性が考えられた。120 ppm 群の F2 雄で認められた肝臓の体重比重量の有意な増加については、組織学的変化が認められないことに加えて体重比重量のみの変化であること、この値 (4.72%) が背景データ (範囲: 4.42~4.72%、平均: 4.59%) の範囲内であること、また、増加の程度が軽度であり、世代間及び雌雄間で一貫性がないことから、毒性的意義はないと判断した。3000 ppm では雌雄の胸腺重量及び脾臓重量ならびに雌の子宮重量とその体重比重量に F1 及び F2 児とも有意な低値がみられたが、組織学的異常が観察されなかったことから、これらの変化の毒性的意義は明らかではなかった。F1 及び F2 雌雄の脳重量の低値またはその体重比重量の高値は、剖検日の体重の低値に関連した変化と考えられた。

以上の結果から、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物への毒性影響として 3000 ppm 群の雌雄で低体重及び摂餌量の減少が認められ、3000 及び 600 ppm 群の雌雄で肝臓重量が増加するとともに、3000 ppm 群の雌で肝臓の肉眼的変化が認められ、3000 ppm 群の雌雄と 600 ppm 群の雄で肝臓の病理組織学的変化が認められた。さらに、3000 及び 600 ppm 群の雌で十二指腸の肉眼的及び/または病理組織学的変化が認められた。児動物への毒性影響として 3000 ppm 群の雌雄で低体重、発育分化の遅延、及び病理組織学的変化を伴う肝臓重量の増加が認められ、600 ppm 群の雌雄でも肝臓重量が増加した。従って、無毒性量は親動物及び児動物に対して 120 ppm (Ⅷ-107 頁、表 5 に記載した動物の生育期の平均被験物質摂取量をもとにして、F0: 雄 8.2 mg/kg/日、雌 9.4 mg/kg/日、F1: 雄 9.8 mg/kg/日、雌 10.9 mg/kg/日) と判断される。

繁殖性については、最高用量 3000 ppm 群でも影響は認められなかった。

表 2、結果の概要

世代		親 : F0 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検 定 方 法
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	①
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親 動 物	一般状態	投与に関連した 異常はなかった				投与に関連した 異常はなかった				②
	死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	
		雌	0	0	0	0	0	0	0	
臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
脳 (体重比)	雄								▲109	
	雌									
下垂体 (体重比)	雄								△109	
	雌									
甲状腺 (体重比)	雄								△113	
	雌									
胸腺 (絶対) (体重比)	雄									
	雌				▼75				▼77	
	雄									
	雌				▼75				▽79	
肝臓 (絶対) (体重比)	雄				▲120			△111	▲117	
	雌			▲109	▲135			▲111	▲138	
	雄			▲107	▲125			▲110	▲126	
	雌			▲109	▲136			▲111	▲141	
腎臓 (絶対) (体重比)	雄									
	雌				△105				△106	
	雄									
	雌				△106				▲109	
脾臓 (絶対) (体重比)	雄									
	雌								▼87	
	雄									
	雌								▽89	
精巣 (絶対) (体重比)	雄						△107			
	雌								▲113	
精巣上体 (体重比)	雄								△108	

空欄は変化なしを示す。

検定方法 : ①Fisher の正確確率検定 $\Delta \nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown : p \leq 0.01$

②Dunnnett 検定または Steel 検定 $\Delta \nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown : p \leq 0.01$

表 2、結果の概要 (続き)

世代		親 : F0 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検 定 方 法		
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000			
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24			
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24			
親 動 物	肉眼的病理検査									①		
	所見/検査動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24		24	
		雌	24	24	24	24	24	24	24		24	
	肝臓暗調化	雄	0	0	0	0	0	0	0		0	
		雌	0	0	0	▲13	0	0	0		▲22	
	十二指腸粘膜肥厚	雄	0	0	0	0	0	0	0		0	
		雌	0	0	0	▲19	0	0	0		0	
	十二指腸腔拡張	雄	0	0	0	0	0	0	0		0	
		雌	0	0	0	2	0	0	1		△5	
	病理組織学的検査										①	
	肝 臓	/検査動物数	雄	24	24	24	24	24	24			24
			雌	24	24	24	24	24	24			24
所見		雄	0	0	4	▲24	0	0	4	▲23		
		雌	0	0	0	▲24	0	0	0	▲23		
小葉中心性 肝細胞肥大		雄	0	0	3	▲9	0	0	△6	△6		
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0		
小葉中間部 肝細胞脂肪化	雄	0	0	0	0	0	0	0	0			
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0			
十 二 指 腸	/検査動物数	雄	0	0	0	0	0	0	0			
		雌	24	24	24	24	24	24	24			
	腔拡張	雄	0	0	0	0	0	0	0			
		雌	0	0	0	4	0	0	△5	▲10		
原始卵胞数						363	—	—	329	③		
精子検査		投与に関連した異常はなかった				投与に関連した異常はなかった				①		

記号のない値は有意差なし。

—は実施していないことを示す。

検定方法：①Fisherの正確確率検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 \blacktriangledown : $p \leq 0.01$

③StudentのT検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 \blacktriangledown : $p \leq 0.01$

表 2、結果の概要 (続き)

世代		親 : F0 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検 定 方 法
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
親 動 物	繁殖能力									
	正常性周期出現率 (%)	100	83.3	100	100	91.7	91.7	91.7	100	①
	発情期間隔 (日)	4.13	4.27	4.07	4.05	4.10	4.10	4.11	4.05	②
	雄の交尾率 (%)	100	95.8	95.8	100	95.8	91.7	95.8	100	①
	雌の交尾率 (%)	100	100	100	100	100	95.8	100	100	
	雄の受胎率 (%)	95.8	95.7	100	87.5	87.0	100	95.7	91.7	①
	雌の受胎率 (%)	95.8	95.8	100	87.5	87.5	100	95.8	91.7	
	出産率 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	①
	妊娠期間	22.3	22.1	22.2	22.1	22.3	22.3	22.3	22.1	②
	着床数	14.5	13.7	14.1	14.4	14.7	14.3	14.7	14.8	②
	分娩率 (%)	91.1	93.5	92.5	95.4	94.8	93.7	95.6	94.3	②
	哺育行動	投与に関連した異常はなかった				投与に関連した異常はなかった				
	包皮分離 (日)					42.6	41.6	42.1	42.9	②
	臆開口 (日)					30.2	30.3	30.5	▲ 33.0	
児 動 物	産児数	13.3	12.8	13.0	13.7	13.9	13.3	14.0	14.0	②
	性比 (雄の割合%)	0.489	0.500	0.535	0.531	0.527	0.490	0.508	0.498	①
	生後 0 日の生存率 (%)	98.2	97.0	99.7	99.2	98.3	98.2	99.7	100	②
	生後 4 日の生存率 (%)	94.6	98.2	91.7	88.3	91.8	94.4	95.3	95.7	
	生後 7 日の生存率 (%)	93.3	96.2	94.6	91.7	99.4	95.1	100	100	
	生後 14 日の生存率 (%)	94.8	96.5	95.8	96.4	99.3	99.4	100	100	
	生後 21 日の生存率 (%)	100	100	98.7	100	100	100	100	100	
	離乳率 (%)	88.6	92.9	94.7	88.7	98.8	94.6	100	100	
一般状態 (生後 0~26 日)	投与に関連した異常はなかった				投与に関連した異常はなかった				④	

記号のない値は有意差なし。

検定方法 : ①Fisher の正確確率検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 \blacktriangledown : $p \leq 0.01$

②Dunnett 検定または Steel 検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 \blacktriangledown : $p \leq 0.01$

④Steel 検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 \blacktriangledown : $p \leq 0.01$

表 2、結果の概要 (続き)

世代		親 : F0 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検 定 方 法	
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000		
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24		
児 動 物	肛門生殖突起間距離 (生後 4 日)	雄	—	—	—	—	5.27	5.31	5.28	5.26	②
		雌	—	—	—	—	2.95	2.92	2.97	2.95	
	耳介開展の完成率 (%)	雄	83.4	92.7	86.3	69.8	93.1	94.7	91.0	92.3	④
		雌	84.2	90.7	84.7	67.4	94.7	89.5	92.8	94.5	
	切歯萌出の完成率 (%)	雄	89.9	92.8	88.9	87.7	95.8	93.2	86.2	94.3	
		雌	90.9	90.4	88.3	87.3	97.5	94.3	92.6	95.5	
	眼瞼開裂の完成率 (%)	雄	67.0	62.0	60.1	51.6	65.8	66.4	54.3	▽ 28.4	
		雌	78.4	69.9	72.3	▽ 46.4	68.8	70.8	62.4	▽ 35.2	
	正向反射 成功率 (%)	雄	100	100	100	100	100	100	100	100	④
		雌	100	100	100	100	100	100	100	100	
	反応時間 (秒)	雄	2.2	2.0	1.6	1.9	2.5	2.2	2.3	2.0	②
		雌	3.5	2.1	2.3	3.4	3.0	2.8	1.8	2.4	
	背地走性 達成率 (%)	雄	100	100	100	95.2	100	100	100	100	①
		雌	100	100	100	90.5	100	100	100	100	
	反応時間 (秒)	雄	12.6	13.6	15.1	14.1	15.1	14.5	14.3	13.8	②
		雌	10.9	10.6	11.3	13.4	12.4	17.1	13.3	13.7	
	空中正向反射 成功率 (%)	雄	100	100	100	98.4	100	100	100	100	④
		雌	98.5	100	100	93.7	100	100	100	100	
	体重 哺育 4 日	雄									②
		雌				▼86					
	哺育 7 日	雄									
		雌				▼81					
	哺育 14 日	雄				▽91				▼91	
		雌				▼83				▼90	
	哺育 21 日	雄				▼85				▼83	
		雌				▼78				▼82	

—は実施していなことを示す。

記号のない値は有意差なし、空欄は変化なしを示す。

検定方法 : ①Fisher の正確確率検定 $\Delta \nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangledown : p \leq 0.01$

②Dunnett 検定または Steel 検定 $\Delta \nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangledown : p \leq 0.01$

④Steel 検定 $\Delta \nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangledown : p \leq 0.01$

表 2、結果の概要 (続き)

世代		親 : F0 児 : F1				親 : F1 児 : F2				検 定 方 法		
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	0	120	600	3000			
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24			
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24			
児 動 物	臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)]									②		
	脳 (絶対)	雄				▼95						
		雌				▽96					▼96	
	(体重比)	雄				▲118					▲109	
		雌				▲124					▲112	
	胸腺 (絶対)	雄				▼68					▼76	
		雌				▼64					▼73	
	(体重比)	雄				▼84					▼83	
		雌				▼84					▼84	
	肝臓 (絶対)	雄				△112			▲112		▲127	
		雌									▲120	
	(体重比)	雄			▲107	▲140		△104	▲110		▲141	
		雌				▲138			▲107		▲140	
	脾臓 (絶対)	雄				▼69					▼79	
		雌			▽85	▼65					▼73	
	(体重比)	雄				▼85					▼87	
		雌				▼84					▼84	
	子宮 (絶対)	雌			▽78	▼59					▼73	
		(体重比)	雌			▼77					▽85	
	肉眼的病理検査 (生後 0~4 日)		投与に関連した異常はなかった				投与に関連した異常はなかった				④	
肉眼的病理検査 (生後 5~26 日)		投与に関連した異常はなかった				投与に関連した異常はなかった				④		
病理組織学的検査									①			
肝	/検査動物数	雄	21	23	23	21	20	22		23	22	
		雌	21	23	22	19	20	22		23	22	
臓	所見	小葉中心性	雄	0	0	0	▲21	0		0	0	▲21
		肝細胞肥大	雌	0	0	0	▲19	0		0	0	▲21

空欄は変化なしを示す。

検定方法 : ①Fisher の正確確率検定 $\Delta\nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangledown : p \leq 0.01$

②Dunnnett 検定または Steel 検定 $\Delta\nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangledown : p \leq 0.01$

④Steel 検定 $\Delta\nabla : p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangledown : p \leq 0.01$

表 3、体重増加量

世代	検査 時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		120	600	3000	120	600	3000
F0	生育 0~1 週			▼91			94
	生育 0~2 週			▼93			95
	生育 0~3 週			▼92			96
	生育 0~4 週			▼92			93
	生育 0~5 週			▼91			94
	生育 0~6 週			▼91			95
	生育 0~7 週			▼91			93
	生育 0~8 週			▼91			93
	生育 0~9 週			▼91			91
	生育 0~10 週			▽92			92
	生育 0~11 週			▽93	—	—	—
	生育 0~12 週			93	—	—	—
	生育 0~13 週			94	—	—	—
	生育 0~14 週			95	—	—	—
	妊娠 0~7 日	—	—	—			▽83
	妊娠 0~14 日	—	—	—			▼85
	妊娠 0~20 日	—	—	—			94
	哺育 0~21 日	—	—	—			△214

—は実施していないことを示す。

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

記号のない値は有意差なし、空欄は変化なしを示す。

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

表 3、体重増加量 (続き)

世代	検査 時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		120	600	3000	120	600	3000
F1	生育 0~1 週			95			96
	生育 0~2 週			95			98
	生育 0~3 週			97			98
	生育 0~4 週			95			96
	生育 0~5 週			95			98
	生育 0~6 週			▽93			97
	生育 0~7 週			▽93			95
	生育 0~8 週			▽93			94
	生育 0~9 週			▽93			95
	生育 0~10 週			▽93			95
	生育 0~11 週			▽93	—	—	—
	生育 0~12 週			93	—	—	—
	生育 0~13 週			94	—	—	—
	生育 0~14 週			93	—	—	—
	妊娠 0~7 日	—	—	—			87
	妊娠 0~14 日	—	—	—			89
	妊娠 0~20 日	—	—	—			95
	哺育 0~21 日	—	—	—			△-78

—は実施していないことを示す。

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01。(Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

記号のない値は有意差なし、空欄は変化なしを示す。

表 4、摂餌量

世代	検査 時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		120	600	3000	120	600	3000
F0	生育 1 週			▼92			▼92
	生育 2 週			▼94			▽93
	生育 3 週	▽95	▽95	▼91			94
	生育 4 週			▼93			▽91
	生育 5 週			▼93			97
	生育 6 週			▽92			97
	生育 7 週			▼92			▽92
	生育 8 週			▼92			▽94
	生育 9 週			95			▼91
	生育 10 週			99			96
	生育 12 週			98	—	—	—
	生育 13 週			97	—	—	—
	生育 14 週			98	—	—	—
	妊娠 0~7 日	—	—	—			▼89
	妊娠 7~14 日	—	—	—	▽93		▼90
妊娠 14~20 日	—	—	—			98	
F1	生育 1 週			98			96
	生育 2 週			94			95
	生育 3 週			96			▽93
	生育 4 週			95			95
	生育 5 週			96			▽93
	生育 6 週			96			95
	生育 7 週			95			▽93
	生育 8 週			96			94
	生育 9 週			95			96
	生育 10 週			95			95
	生育 12 週			96	—	—	—
	生育 13 週			94	—	—	—
	生育 14 週			▽94	—	—	—
	妊娠 0~7 日	—	—	—			▼91
	妊娠 7~14 日	—	—	—			▼90
妊娠 14~20 日	—	—	—			97	

—は実施していないことを示す。記号のない値は有意差なし、空欄は変化なしを示す。

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnnett 検定または Steel 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

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

表 5、被験物質摂取量

世代	性	期 間	平均被験物質摂取量 (mg/kg/day)		
			120 ppm 群	600 ppm 群	3000 ppm 群
F0	雄	交配前	8.2	41.0	204
	雌	交配前	9.4	47.5	228
		妊娠中 (0-20 日)	7.3	37.7	187
		哺育中 (0-14 日)	14.2	69.8	350
F1	雄	交配前	9.8	49.7	252
	雌	交配前	10.9	54.7	276
		妊娠中 (0-20 日)	7.7	39.4	193
		哺育中 (0-14 日)	13.6	72.1	367

申請者註：この被験物質摂取量の表は、試験報告書完成後に試験責任者が 2008 年 10 月 10 日付で作成した資料（交配前、妊娠中、哺育中に分けて再計算した）にもとづき、転記したものである。当該資料は、試験報告書の後に添付してある。

図 1-1、F0 雌雄親動物の体重、生育期間

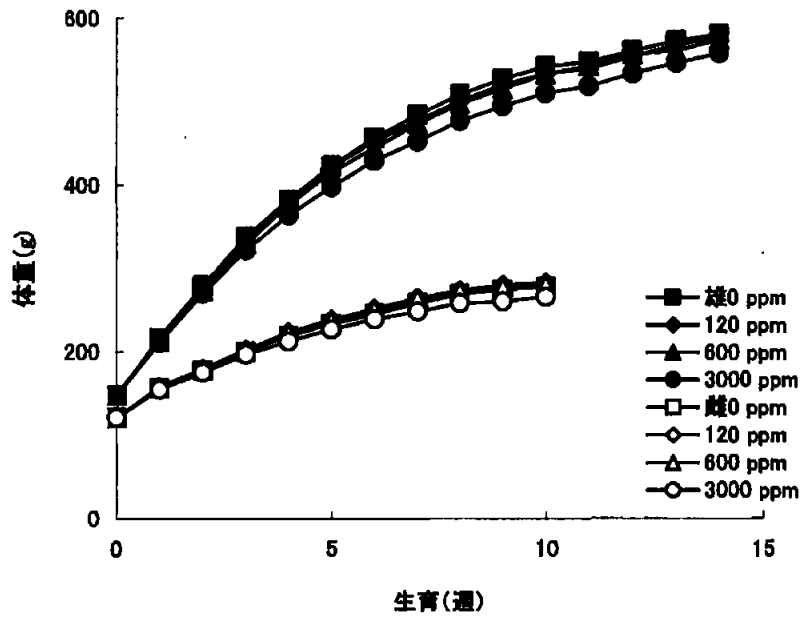


図 1-2、F0 母動物の体重、妊娠期

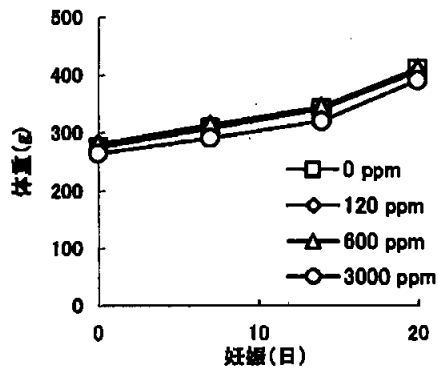


図 1-3、F0 母動物の体重、哺育期

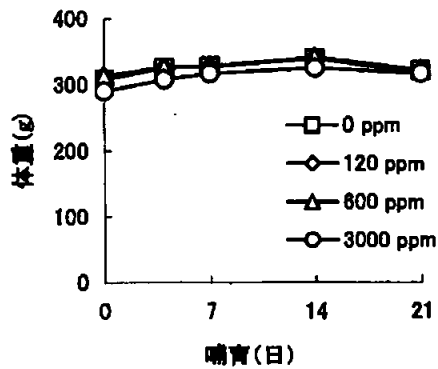


図 1-4、F1 雌雄親動物の体重、生育期間

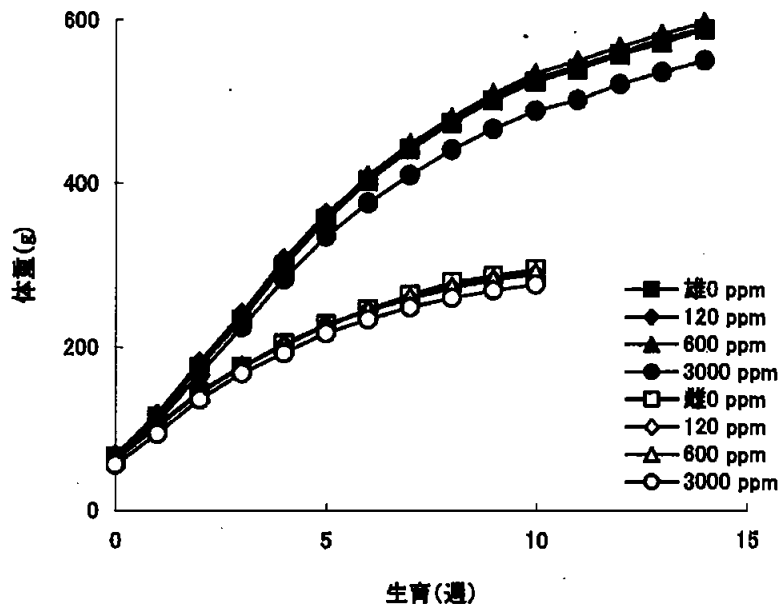


図 1-5、F1 母動物の体重、妊娠期

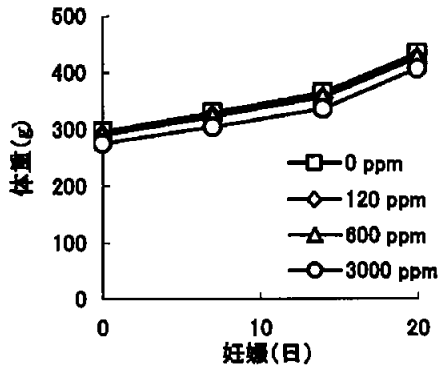


図 1-6、F1 母動物の体重、哺育期

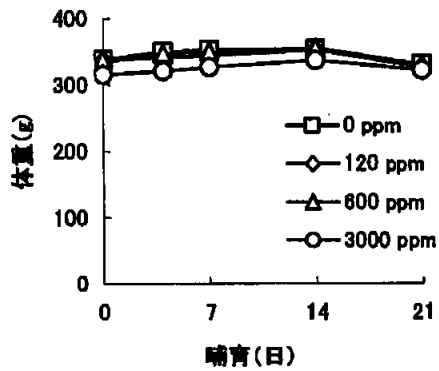


図 2-1、F1 雄児の体重

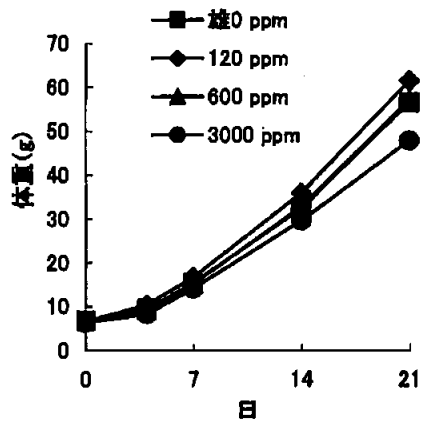


図 2-2、F1 雌児の体重

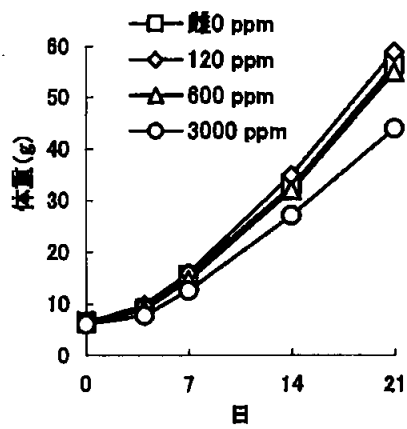


図 2-3、F2 雄児の体重

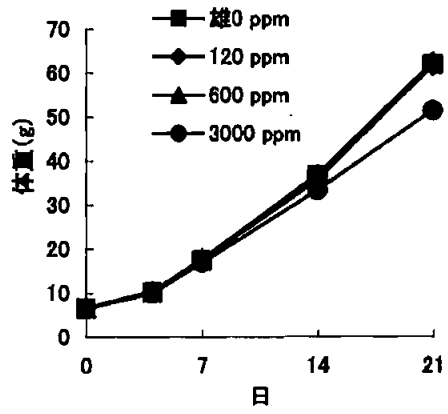
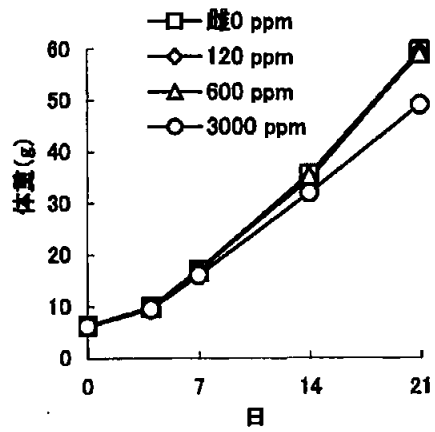


図 2-4、F2 雌児の体重



2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 毒性-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: Crl:CD (SD) 妊娠ラット、11週齢、1群 24匹

投与期間: 妊娠期間の 14 日間

投与方法: 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、30, 100, 及び 300 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、毎日 1 回経口投与した。
なお、対照群に 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を同様に投与した。
交尾が認められた日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠:

以上の結果に基づき、母動物に明確な影響が現われると予測される 300 mg/kg/day を本試験の高用量とし、以下公比約 3 で除して、100 及び 30 mg/kg/day の合計 3 用量を設定した。

観察・検査項目:

母動物: 一般状態、妊娠状態、及び生死を毎日観察し、妊娠 0 及び 3 日並びに妊娠 6~20 日の毎日に体重を測定し、妊娠 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 及び 20 日に給餌量及び残餌量を測定して各測定日間の摂餌量を算出した。妊娠 20 日に屠殺して剖検し、妊娠子宮重量を測定し、妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じて補正体重を算出した。次に、卵巣及び子宮内容について、妊娠黄体数、着床数、並びに生存胎児及び死亡胚・胎児の数を検査した。

生存胎児: 胎児及び胎盤の重量を測定し、胎児の外表異常の有無及び性別を記録した。各同腹児群の 1/2 の胎児については内臓異常及び変異の有無を検査し、残りの胎児については骨格標本を作製して骨格異常及び変異の有無を検査し、化骨数を計数した。

結果：

i. 母動物への影響

一般状態の観察において、300 mg/kg/day 群の 1 例で妊娠 18 及び 19 日に外尿道口周囲被毛汚染が認められた。発生頻度は低いものの、ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験の用量設定試験において高用量の 3600 ppm (304 mg/kg/day 相当) 群の雌で腹部被毛汚染が観察されていることから、被験物質投与との関連性が示唆された。

体重変化では、いずれの投与群でも体重及び補正体重について対照群との間に有意差はなかったが、300 mg/kg/day 群で妊娠 7 日以降剖検日まで体重増加量が有意に減少した。

摂餌量は、300 mg/kg/day 群で妊娠 6 日以降剖検日まで低値または低値傾向を示し、妊娠 6~9 及び 18~20 日に対照群との間に有意差が認められた。30 mg/kg/day 群で妊娠 15~18 日に有意な高値が認められたが、用量依存性がなく単発的であるため偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査において、いずれの投与群でも投与に関連した異常は認められなかった。

妊娠子宮重量及び着床所見について、いずれの投与群でも対照群との間に有意差は認められなかった。

図 1. 体重変化

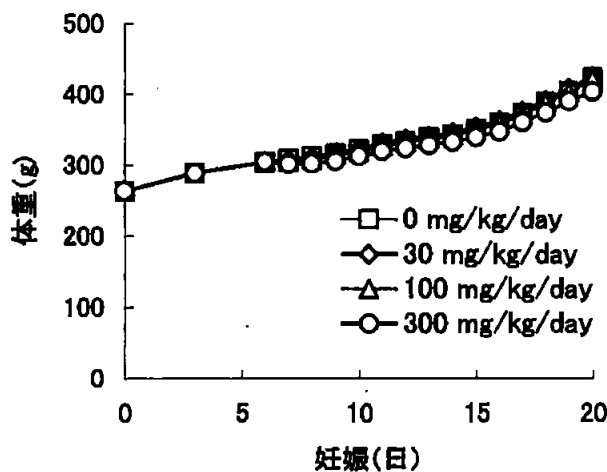


表 1. 摂餌量

検査時期	投与量 (mg/kg/day)		
	30	100	300
妊娠 6~9 日			▼76
妊娠 9~12 日			91
妊娠 12~15 日			93
妊娠 15~18 日	△105		97
妊娠 18~20 日			▽92

統計学的有意差：△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較検定または Steel の多重比較検定)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

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

表 2. 結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	300	検定
1群あたりの母動物数		24	24	24	24	方法
母動物	一般状態					
	所見/検査動物数	24	24	24	23	
	外尿道口周囲被毛汚染	0	0	0	1	
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数	24	24	24	23	
	補正体重 (g)	346.3	351.1	344.8	330.8	①
	体重増加量 [数値は対照に対する相対値 (%)]					①
	妊娠 0~7 日				▼83	
	妊娠 0~8 日				▼79	
	妊娠 0~9 日				▼79	
	妊娠 0~10 日				▼84	
	妊娠 0~11 日				▼86	
	妊娠 0~12 日				▽86	
	妊娠 0~13 日				▼86	
	妊娠 0~14 日				▼86	
	妊娠 0~15 日				▼86	
	妊娠 0~16 日				▼86	
	妊娠 0~17 日				▼88	
	妊娠 0~18 日				▼88	
	妊娠 0~19 日				▽90	
妊娠 0~20 日				▼88		
妊娠 6~20 日				▼83		
肉眼的病理検査	投与に関連した異常はなかった					
妊娠子宮重量 (g)	78.1	75.0	78.0	74.2	①	

空欄は変化なしを示す。

検定方法：①Dunnettの多重比較検定またはSteelの多重比較検定 $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 \blacktriangledown : $p \leq 0.01$

補正体重=妊娠 20 日体重-妊娠子宮重量

表 2. 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	300	検定	
1 群あたりの母動物数		24	24	24	24	方法	
母動物	着床	検査母動物数	24	24	24	23	
	所見	妊娠黄体数	15.9	15.5	15.3	15.1	①
		着床数	15.5	15.0	15.0	14.5	①
		着床率 (%)	97.6	96.5	98.7	95.8	②
		吸収・死亡胚・胎児数 (早期)	1.0	1.1	0.8	0.7	①
		吸収・死亡胚・胎児数 (後期)	0.0	0.0	0.0	0.0	①
		胚・胎児吸収・死亡率 (%)	6.6	8.1	5.7	4.8	②
		生存胎児数	14.5	13.8	14.2	13.8	①
		胎児生存率 (%)	93.4	91.9	94.3	95.2	②
胎児動物	性比 (雄の割合)	0.490	0.497	0.452	0.521	②	
	体重 (g)					①	
	雄	3.648	3.623	3.728	3.595		
	雌	3.453	3.453	3.559	3.425		
	胎盤重量 (g)	0.471	0.489	0.481	0.470	①	
	外表異常					②③	
		検査動物数 (腹数)	348 (24)	332 (24)	340 (24)	317 (23)	
		矮小体	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	内臓異常					②③	
		検査動物数 (腹数)	169 (24)	159 (24)	163 (24)	154 (23)	
		動脈幹遺残	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
		心室中隔欠損	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
		癒合腎	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
		全内臓逆位	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	内臓変異					②③	
	検査動物数 (腹数)	169 (24)	159 (24)	163 (24)	154 (23)		
	胸腺頸部残留	10 (7)	5 (4)	11 (7)	16 (10)		
	腎盂拡張	13 (8)	12 (6)	7 (5)	13 (7)		
	左側臍動脈	2 (2)	3 (2)	0 (0)	1 (1)		

検定方法: ①Dunnettの多重比較検定またはSteelの多重比較検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$

②Steelの多重比較検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$

③Fisherの正確確率検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$ (申請者実施)

表 2. 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	300	検定方法
1 群あたりの母動物数		24	24	24	24	
胎児動物	骨格異常					②③
	検査動物数 (腹数)	179 (24)	173 (24)	177 (24)	163 (23)	
	頰椎椎体軟骨分離	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	頰椎椎体軟骨癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	胸椎椎体軟骨分離	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	
	全身の長骨の屈曲	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	尾椎癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
	骨格変異					②③
	検査動物数 (腹数)	179 (24)	173 (24)	177 (24)	163 (23)	
	胸椎椎体化骨核分離	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	
	胸椎椎体化骨核亜鈴型	2 (2)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
	胸椎椎体の未化骨	0 (0)	4 (2)	0 (0)	2 (2)	
	腰椎椎体化骨核分離	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
頸肋	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)		
腰肋	19 (13)	29 (13)	14 (8)	14 (10)		
第 14 肋骨	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
仙椎の腰椎化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
胸骨分節の分離	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)		
胸骨分節の非対称	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)		
化骨数	投与に関連した変化はなかった				①	

検定方法：①Dunnett の多重比較検定または Steel の多重比較検定 $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p \leq 0.01$

②Steel の多重比較検定 $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p \leq 0.01$

③Fisher の正確確率検定 $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p \leq 0.01$ (申請者実施)

ii. 胎児動物への影響

性比、体重、及び胎盤重量について、いずれの投与群でも対照群との間に有意差は認められなかった。

外表異常、内臓異常及び変異、並びに骨格異常及び変異について、いずれの投与群でも投与による変化は認められなかった。

胎児の化骨進行度において、いずれの骨の化骨数にも投与群と対照群との間に有意差はなかった。

以上の結果から、ピリベンカルブを妊娠ラットに投与した場合、母動物への影響として 300 mg/kg/day 群で体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、胎児動物への影響はいずれの投与群でも認められなかった。従って、無毒性量は母動物に対して 100 mg/kg/day、胎児動物に対して 300 mg/kg/day であると判断される。また、最高投与量の 300 mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 毒性-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質: ピリベンカルブ原体

供試動物: 日本白色種妊娠ウサギ、19~20 週齢、1 群 25 匹

投与期間: 妊娠期間の 22 日間

投与方法: 被験物質を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、15, 40, 及び 100 mg/kg/day の投与レベルで妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群に 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を同様に投与した。交尾が認められた日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠:

以上の結果に基づき、本試験の投与量を 0, 15, 40, 及び 100 mg/kg/day とした。

観察・検査項目:

母動物; 一般状態、妊娠状態、及び生死を毎日観察し、妊娠 0 及び 3 日並びに妊娠 6~28 日の隔日に体重を測定し、妊娠 0~28 日の隔日に給餌量及び残餌量を測定して各測定日間の摂餌量を算出した。妊娠 28 日に屠殺して剖検し、妊娠子宮重量を測定し、妊娠 28 日の体重から妊娠子宮重量を減じて補正体重を算出した。次に、卵巣及び子宮内容について、妊娠黄体数、着床数、並びに生存胎児及び死亡胚・胎児の数を検査した。なお、早産例は出産観察日に屠殺して剖検し、妊娠黄体数及び着床数のみを集計した。

生存胎児; 胎児及び胎盤の重量を測定し、胎児の性別を記録した。続いて、外表異常及び内臓異常の有無を検査した後、骨格標本を作製して骨格異常及び変異の有無を検査し、化骨数を計数した。

結果:

i. 母動物への影響

100 mg/kg/day 群の妊娠動物 22 例中 4 例に早産が認められた。

体重変化では、100 mg/kg/day 群で妊娠 16 日以降剖検日まで体重が低値傾向を示し、妊娠 28 日の補正体重も低値傾向を示した。体重増加量も妊娠 16 日以降剖検日まで低値または低値傾向を示し、妊娠 0~16, 0~22, 0~24, 0~28, 及び 6~28 日に対照群との間に有意差が認められた。

摂餌量は、100 mg/kg/day 群で妊娠 6 日以降剖検日まで低値または低値傾向を示し、妊娠 6~8 及び 8~10 日に対照群との間に有意差が認められた。40 mg/kg/day 群で妊娠 10~12 日にのみ、有意な高値が認められたが、用量依存性がなく単発的であるため偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査において、いずれの投与群でも投与に関連した異常は認められなかった。

妊娠子宮重量及び着床所見について、いずれの投与群でも対照群との間に有意差は認められなかった。

図 1. 体重変化

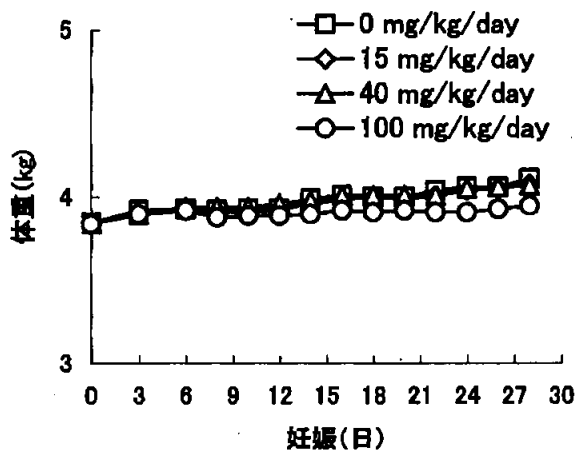


表 2. 摂餌量

検査時期	投与量 (mg/kg/day)		
	15	40	100
妊娠 6~8 日			▼82
妊娠 8~10 日			▽85
妊娠 10~12 日		△118	87
妊娠 12~14 日			84
妊娠 14~16 日			84
妊娠 16~18 日			80
妊娠 18~20 日			82
妊娠 20~22 日			80
妊娠 22~24 日			78
妊娠 24~26 日			80
妊娠 26~28 日			76

統計学的有意差: Δ ∇ : $p < 0.05$, \blacktriangle \blacktriangledown : $p < 0.01$ (Dunnett の多重比較検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

ii. 胎児動物への影響

100 mg/kg/day 群の雌雄ともに平均体重及び胎盤重量が有意な低値を示した。

外表異常、内臓異常、及び骨格異常について、いずれの投与群でも投与による影響は認められなかった。

骨格変異のうち、投与に関連する変化として、100 mg/kg/day 群で胸骨分節の未化骨の胎児出現率および腹の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。15 mg/kg 群に観察された胸骨分節の未化骨の胎児出現率および腹の発生頻度の増加は、40 mg/kg 群では観察されなかったことから、被験物質投与との関連性はないと考えた。同じく 15 mg/kg 群の冠状動脈口過剰胎児を持つ腹の頻度が有意に低かったが、用量相関性がなく発生頻度も低いことから毒性学的に意味のない変化と考えられた。また、100 mg/kg 群で頸肋の胎児出現率および腹の頻度が対照群と比較して有意に増加したが、その胎児出現率 (2.82%) は、当試験施設における背景データ (範囲 1.975-10.00%; 平均 4.69%) の範囲内で、平均より低いことから、今回の対照群における値 (0%) が低値であったことによる変動であり、毒性学的には意味のない変化と考えられた。胎児の化骨進行度において、100 mg/kg/day 群で胸骨分節の化骨数が有意に減少した。

100 mg/kg/day 群で認められた体重及び胎盤重量の低値、胸骨分節の未化骨の発生頻度の増加、及び胸骨分節の化骨数の減少から、胎児の発育抑制が示唆された。

参考：胸骨分節の未化骨の発生頻度% 背景データの要約	
試験年 2002~2004 年	胎児数 (母獣) の範囲：63(10)~91(10) 合計 154 (20)
試験例数：2	胎児で 12.0~16.5% 平均 14.2%、同腹児で 40~50% 平均 45%

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与した場合、母動物への影響として、100 mg/kg/day 群で早産の発生頻度の増加並びに体重増加量及び授餌量の減少が認められ、胎児動物への影響として、100 mg/kg/day 群で発育抑制が示唆された。従って、母動物及び胎児ともに無毒性量は 40 mg/kg/day であると判断される。また、最高投与量の 100 mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

表 2. 結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	15	40	100	検定
1 群あたりの母動物数		25	25	25	25	方法
母動物	一般状態	投与に関連した異常はなかった				
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数	24	25	25	22	
	早産数	1	0	0	4	
	補正体重 (kg)	3.69	3.69	3.69	3.59	①
	体重増加量 [数値は対照に対する相対値 (%)]					①
	妊娠 0~16 日				▽50	
	妊娠 0~18 日				47	
	妊娠 0~20 日				53	
	妊娠 0~22 日				▽44	
	妊娠 0~24 日				▽35	
	妊娠 0~26 日				48	
	妊娠 0~28 日				▽46	
	妊娠 6~28 日				▽22	
	肉眼的病理検査	投与に関連した異常はなかった				
	妊娠子宮重量 (kg)	0.42	0.39	0.38	0.42	①
	着床所見	検査母動物数	24	25	25	22
妊娠黄体数		9.5	9.2	9.1	10.3	①
着床数		8.1	7.9	7.3	9.2	①
着床率 (%)		84.5	85.5	79.5	88.9	②
検査母動物数		23	25	25	18	
吸収・死亡胚・胎児数 (早期)		0.2	0.5	0.3	0.6	①
吸収・死亡胚・胎児数 (後期)		0.3	0.6	0.2	0.3	①
胚・胎児吸収・死亡率 (%)		8.8	13.6	6.8	12.0	②
生存胎児数		7.7	6.8	6.8	8.7	①
胎児生存率 (%)	91.2	86.4	93.2	88.0	②	

空欄は変化なしを示す

補正体重=妊娠 28 日の体重-妊娠子宮重量

検定方法: ①Dunnett の多重比較検定または Steel の多重比較検定 $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p \leq 0.01$

②Steel の多重比較検定 $\Delta \nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle \blacktriangledown$: $p \leq 0.01$

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

表 2. 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		0	15	40	100	検定
1 群あたりの検査母動物数		22	25	25	17	方法
胎 児 動 物	性比 (雄の割合)	0.532	0.579	0.462	0.501	②
	体重 (g)					①
	雄	38.28	38.21	39.75	▽34.27	
	雌	38.17	37.38	38.62	▼33.11	
	胎盤重量 (g)	5.88	5.65	5.73	▽5.21	①
	外表異常	異常はなかった				
	内臓異常					②③
	検査動物数 (腹数)	176 (22)	171 (25)	169 (25)	156 (17)	
	胸腺頸部残留	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	
	脳室拡張	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	心室中隔欠損	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	
	冠状動脈口過剰	4 (4)	0 (▽0)	5 (4)	3 (3)	
	骨格異常					②③
	検査動物数 (腹数)	176 (22)	171 (25)	169 (25)	156 (17)	
	頭頂骨裂形成	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
胸椎弓の癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
半椎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
尾椎癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
肋骨の癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		
胸骨分節の癒合	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)		

検定方法: ①Dunnett の多重比較検定または Steel の多重比較検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$

②Steel の多重比較検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$

③Fisher の正確確率検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$ (申請者実施)

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

表 2. 結果の概要 (続き)

投与群 (mg/kg/day)		0	15	40	100	検定 方法
1 群あたりの検査母動物数		22	25	25	17	
胎 児 動 物	骨格変異					②③
	検査動物数 (腹数)	176 (22)	171 (25)	169 (25)	156 (17)	
	6 腰椎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
	8 腰椎	5 (3)	8 (3)	2 (2)	3 (3)	
	仙椎の腰椎化	4 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	
	頸肋	0 (0)	6 (4)	9 (4)	△4 (△4)	
	第 12 肋骨の短小	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
	第 13 肋骨	8 (5)	2 (2)	4 (4)	7 (4)	
	腰肋	24 (11)	23 (11)	34 (16)	31 (12)	
	胸骨分節の分離	0 (0)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	
	胸骨分節の非対称	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	胸骨分節の未化骨	13 (6)	△31 (△16)	19 (10)	▲37 (▲13)	
	胸骨分節の歪鈴型	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	
	胸骨分節の痕跡	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	
	胸骨分節の過剰	5 (4)	14 (6)	2 (1)	6 (5)	
化骨数						①
検査動物数 (腹数)		176 (22)	171 (25)	169 (25)	156 (17)	
胸骨分節		6.0	5.9	5.9	▽5.8	

検定方法：①Dunnett の多重比較検定または Steel の多重比較検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$

②Steel の多重比較検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$

③Fisher の正確確率検定 $\Delta\nabla$: $p \leq 0.05$ 、 $\blacktriangle\nabla$: $p \leq 0.01$ (申請者実施)