

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1-1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	10ml/kg 投与 ♂ 5000 ♀ 1000, 3000, 5000	♂♀ >5000	Corning Hazleton (米国) (1997)	96
1-1-2 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	20ml/kg 投与 ♂ 1000, 2000, 3000, 5000 ♀ 1000, 2000, 3000, 4000	♂ 2804 ♀ 2000		
1-2-1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	Corning Hazleton (米国) (1997)	99
1-3-1 [GLP]	急性毒性試験 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	吸入	♂♀ 0, 4.09 (mg/l)	♂♀ >4.09 (mg/l)	Covance (英国) (1999)	100
2-1-1 [GLP]	眼刺激性 (14日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♂♀ 3 洗眼群 ♂ 3	点眼	♂♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	Covance (米国) (1998)	102
2-2-1 [GLP]	皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♂ 5 ♀ 1	塗布	♂♀ 0.5 g/頭	軽度の 刺激性あり	Covance (米国) (1998)	104
3-1-1 [GLP]	皮膚感作性 Maximization 法 (48時間観察)	モルモット	♂ 20	皮内感作:最終濃度 5%CMC 溶液を 0.1ml 皮内注射 塗布感作:25%ワセリン軟膏経皮 惹起:25%ワセリン軟膏経皮		感作性なし	Covance (米国) (1997)	105
20-1-1 [GLP]	急性神経毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 325, 750, 1500	♂♀ 1500 神経毒性なし	Covance (米国) (2001)	107
4-1-1 [GLP]	亜急性毒性 (13週間)	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 500, 5000, 25000, 50000 ppm	♂♀ 25000 (♂ 5000) (♀ 500) ppm	Corning Hazleton (米国) (1997)	110
					♂ 0, 34, 336, 1623, 3156 ♀ 0, 38, 384, 1871, 3616	♂ 1623 (336) ♀ 1871 (38)		
4-1-2 [GLP]	亜急性毒性 (13週間)	マウス	♂♀ 10	飼料 混入	0, 500, 5000, 25000, 50000 ppm	♂♀ 25000 ppm	Corning Hazleton (米国) (1997)	118
					♂ 0, 81, 844, 4442, 10635 ♀ 0, 102, 1064, 5414, 11560	♂ 4442 ♀ 5414		
4-1-3 [GLP]	亜急性毒性 (13週間)	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 1600, 8000, 24000 ppm	♂♀ 8000 (♂ 8000) (♀ <1600) ppm	Covance (米国) (1999)	124
					♂ 0, 58, 307, 862 ♀ 0, 58, 323, 950	♂ 307 ♀ 323 (<58)		

申請者注:LD₅₀ 値又は無毒性量の項における()内の数値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
21-1-1 [GLP]	亜急性神経毒性 (13週間)	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 500, 5000, 50000 ppm	♂♀ 5000 ppm 神経毒性の 無毒性量 ♂♀ 50000 ppm	Covance (米国) (2001)	131
					♂ 0, 33, 327, 3413 ♀ 0, 40, 400, 3806	♂ 327 ♀ 400 神経毒性の 無毒性量 ♂ 3413 ♀ 3806 神経毒性なし		
5-1-1 [GLP]	慢性毒性/ 発がん性 (104週間)	ラット	0, 20000 ppm ♂♀ 100 60, 200, 2000 ppm ♂♀ 90	飼料 混入	0, 60, 200, 2000, 20000 ppm	♂ 20000 ♀ 2000 (♂♀ 2000) ppm	Covance (米国) (2000)	136
					♂ 0, 3, 10, 100, 991 ♀ 0, 4, 13, 127, 1332	♂ 991 (100) ♀ 127 発がん性なし		
5-1-2 [GLP]	発がん性 (78週間)	マウス	♂♀ 70	飼料 混入	0, 25, 250, 2500, 25000 ppm	♂♀ 25000 (2500) ppm	Covance (米国) (2000)	190
					♂ 0, 3, 34, 345, 3694 ♀ 0, 4, 45, 441, 4728	♂ 3694 (345) ♀ 4728 (441) 発がん性なし		
5-1-3 [GLP]	慢性毒性 (52週間)	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 640, 3200, 16000 ppm	♂♀ 16000 (♂ 16000) (♀ 640) ppm	Covance (米国) (1999)	211
					♂ 0, 20, 111, 559 ♀ 0, 22, 108, 512	♂ 559 ♀ 512 (22)		
6-1-1 [GLP]	繁殖 (2世代)	ラット	P: ♂♀ 30 F ₁ : ♂♀ 25	飼料 混入	0, 200, 2000, 20000 ppm	♂♀ 2000 ppm	実医研 (2000)	220
					P ♂ 0, 16.2, 164, 1690 P ♀ 0, 18.4, 190, 1840 F ₁ ♂ 0, 21.4, 210, 2170 F ₁ ♀ 0, 21.9, 220, 2230	P ♂ 164 P ♀ 190 F ₁ ♂ 210 F ₁ ♀ 220 繁殖能に 影響なし		
6-1-2	繁殖 (2世代) 追加試験	ラット	P: ♂♀ 10 F ₁ : 10週解剖群 ♂♀ 10 交配試験群 ♂♀ 10	飼料 混入	0, 2000, 20000 ppm	♂♀ 2000 ppm	実医研 (2000)	229
					P ♂ 0, 147, 1390 P ♀ 0, 180, 1690 F ₁ ♂ 0, 198, 2040 F ₁ ♀ 0, 211, 2180	P ♂ 147 P ♀ 180 F ₁ ♂ 198 F ₁ ♀ 211 繁殖能に 影響なし		
6-2-1 [GLP]	催奇形性	ラット	♀ 24	経口	♀ 0, 100, 300, 1000	母体: 300 胎仔: 1000 催奇形性なし	実医研 (1998)	236
6-2-2 [GLP]	催奇形性	ウサギ	♀ 22	経口	♀ 0, 52, 125, 300	母体: 52 胎仔: 300 催奇形性なし	実医研 (1998)	239

申請者注:LD₅₀値又は無毒性量の項における()内の数値は、申請者の見解による無毒性量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
7-1-1 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌: TA98,TA100, TA1535,TA1537 大腸菌: WP2 uvrA		<i>in vitro</i>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (μ g/プレート)	陰性	オリンパス 光学工業 (1996)	243		
7-2-1 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	CHL/IU 細胞 (肺細胞)		<i>in vitro</i>	0, 500, 1000, 2000 (μ g/ml)	陰性	オリンパス 光学工業 (1996)	246		
7-3-1 [GLP]	変異原性 (DNA 修復)	枯草菌: H17, M45		<i>in vitro</i>	0, 1000, 2000, 4000, 8000, 16000 (μ g/ディスク)	陰性	ビー・エム・エル (1996)	249		
7-4-1 [GLP]	変異原性 (小核)	マウス	♂ 6	経口	0, 270, 540, 1080	陰性	食品農医薬 品安全性評 価センター (1995)	251		
8-1-1	生 体 機 能 に 及 ぼ す 影 響	一般症状	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 550, 850, 1300, 2000, 2600	♂♀ 550	実医研 (1999)	253	
		中枢神経系	自発運動量	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ 1300
		睡眠増強作用	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000	♂ >2000			
		最大電撃痙攣	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000	♂ >2000			
		鎮痛作用	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 550, 850, 1300, 2000	♂ 550			
		体温	ラット	♂ 5	経口	♂ 0, 550, 850, 1300, 2000	♂ 550			
		脳波	ウサギ	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100	♂ > 100			
		骨格筋	懸垂時間	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ >2000
		腓骨神経前脛 骨筋収縮	ウサギ	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100	♂ > 100			
		横隔膜神経筋 収縮	ラット	♂ 4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	10 ⁻³ g/ml			
		自律神経	瞳孔径	ラット	♂ 5	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ 850
		輸精管 収縮	ラット	♂ 4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml			
		呼吸循環器系		イヌ	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100			♂ > 100
		消化器系	炭末輸送能	マウス	♂ 10	経口	♂ 0, 850, 1300, 2000			♂ >2000
		摘出回腸	モルモット	♂ 4	<i>in vitro</i>	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml			
		腎機能		ラット	♂♀ 5	経口	♂ 0, 360, 550, 850, 1300, 2000 ♀ 0, 360, 550, 850, 1300			♂ 550 ♀ 850
血液系		ウサギ	♂ 3	静注	♂ 0, 10, 30, 100	♂ > 100				
受容体		マウス、ラット、モルモット		<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ M					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	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及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1-3 [GLP]	急性毒性試験 1%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	ボツリサーチ センター (1999)	325
1-1-4 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000		326
1-1-5 [GLP]	急性毒性試験 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	ボツリサーチ センター (1999)	327
1-1-6 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000		328
1-1-7 [GLP]	急性毒性試験 20%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	ボツリサーチ センター (1999)	329
1-1-8 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000		330
1-1-9 [GLP]	急性毒性試験 0.5%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000	ボツリサーチ センター (2000)	331
1-1-10 [GLP]		マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 5000	♂♀ >5000		332
1-1-11 [GLP]	急性毒性試験 3.0%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2003)	333
1-1-13 [GLP]	急性毒性試験 0.35%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2003)	334
1-1-14 [GLP]	急性毒性試験 10%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2003)	335
1-1-15 [GLP]	急性毒性試験 50%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♀ 3	経口	♀ 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2004)	336
1-2-2 [GLP]	急性毒性試験 1%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (1999)	337
1-2-3 [GLP]	急性毒性試験 2%粒剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (1999)	338
1-2-4 [GLP]	急性毒性試験 20%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (1999)	339
1-2-5 [GLP]	急性毒性試験 0.5%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2000)	340
1-2-6 [GLP]	急性毒性試験 3.0%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2003)	341
1-2-8 [GLP]	急性毒性試験 0.35%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2003)	342
1-2-9 [GLP]	急性毒性試験 10%液剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 0, 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2003)	343
1-2-10 [GLP]	急性毒性試験 50%水溶剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	ボツリサーチ センター (2004)	344
2-1-2 [GLP]	眼刺激性 1%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	極く軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (1999)	345

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
2-1-3 [GLP]	眼刺激性 2%粒剤 (96時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (1999)	347
2-1-4 [GLP]	眼刺激性 20%水溶剤 (7日間観察) 1000倍希釈液 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群・ 希釈液群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	原液: 軽度の 刺激性あり 希釈液: 刺激性なし	ボツリサーチ センター (1999)	349
2-1-5 [GLP]	眼刺激性 0.5%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 6 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (2000)	352
2-1-8 [GLP]	眼刺激性 0.35%粉剤 (5日間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (2003)	354
2-1-9 [GLP]	眼刺激性 10%液剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 ml/頭	極く軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (2003)	356
2-1-9 [GLP]	眼刺激性 3.0%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	極く軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (2003)	358
2-1-10 [GLP]	眼刺激性 50%水溶剤 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼群 ♀ 3 洗眼群 ♀ 3	点眼	♀ 0.1 g/頭	軽度の 刺激性あり	ボツリサーチ センター (2004)	360
2-2-2 [GLP]	皮膚刺激性 1%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (1999)	362
2-2-3 [GLP]	皮膚刺激性 2%粒剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (1999)	363
2-2-4 [GLP]	皮膚刺激性 20%水溶剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (1999)	364
2-2-5 [GLP]	皮膚刺激性 0.5%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (2000)	365
2-2-6 [GLP]	皮膚刺激性 3%液剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (2003)	368
2-2-8 [GLP]	皮膚刺激性 0.35%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (2003)	366
2-2-9 [GLP]	皮膚刺激性 10%液剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 ml/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (2003)	367
2-2-10 [GLP]	皮膚刺激性 50%水溶剤 (72時間観察)	ウサギ	♀ 3	塗布	♀ 0.5 g/頭	刺激性なし	ボツリサーチ センター (2004)	369

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

資料 No.	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 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3-1-2 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 1%粒剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作・惹起: 25%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (1999)	370
3-1-3 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 2%粒剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作・惹起: 25%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (1999)	372
3-1-4 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 20%水溶剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作・惹起: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (1999)	374
3-1-5 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 0.5%粉剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作・惹起: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (2000)	376
3-1-6 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 3.0%液剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (2003)	382
3-1-8 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 0.35%粉剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作・惹起: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (2003)	378
3-1-9 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 10%液剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作: 検体 100%原液 0.2ml 経皮 惹起: 25%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (2003)	380
3-1-10 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 50%水溶剤 (48時間観察)	モルモット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		感作・惹起: 50%注射用水溶液 0.2ml 経皮	感作性なし	ホヰリサーチ センター (2004)	384

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

1.原 体

(1)急性毒性

1)急性経口毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1-1)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、8~14 週齢、体重: 雄 259~299g 雌 233~281g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、10ml/kg(第一段階)または 20ml/kg(第二段階)の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 17~20 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡例及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口(第一段階)	経口(第二段階)
投与容量	10ml/kg	20ml/kg
投与量(mg/kg)	♂:5000 ♀:1000、3000、5000	♂:1000、2000、3000、5000 ♀:1000、2000、3000、4000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000	♂: 2804 (1947-4037) ♀: 2000 (1354-2954)
死亡開始時間及び消失時間	死亡例なし	1 時間~1 日
症状発現時間及び消失時間	1 時間~4 日	1 時間~3 日(1000mg/kg 群の雄 1 例に見られた痂皮は回復しなかった)
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000	♂: 2000 ♀: 1000

第一段階(投与容量 10ml/kg)

死 亡; 死亡例は認められなかった。

中毒症状: 1000mg/kg 投与群の雌 1 例に顔面の赤色汚染、3000mg/kg 投与群の雌 1 例によろめき歩行が観察された。5000mg/kg 投与群の雄 1 例および雌 2 例に、流涎過多、よろめき歩行および顔面の赤色汚染が観察された。

体重変化: 5000mg/kg 投与群の雌 1 例に、投与 2 週時に軽度の体重減少が観察された。

肉眼的病理所見: 投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

第二段階(投与容量 20ml/kg)

死 亡； 2000mg/kg 投与群の雌 3 例、3000mg/kg 投与群の雄 3 例および雌 4 例、4000mg/kg 投与群の雌 5 例、5000mg/kg 投与群の雄 5 例が投与当日に死亡した。

中毒症状； 1000mg/kg 投与群では雌 3 例に顔面の赤色汚染が観察され、雄 1 例に顔面の痂皮が投与後 2～14 日にかけて観察された。2000、3000、4000 および 5000mg/kg 投与群では、用量に関連した自発運動の低下、よろめき歩行、円背位、虚脱、顔面の赤色汚染、縮瞳、流涙、流涎過多、頻呼吸、呼吸困難、軟便、泌尿器周囲の黄色汚染、強直性もしくは間代性痙攣、振せんが観察された。

体重変化； 生存例においては体重に異常は認められなかった。

肉眼的病理所見； 死亡例を含め投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 1-1-2)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、4~10 週齢、体重: 雄 23.7~29.6g 雌 23.0~28.6g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、20ml/kg の容量で強制経投与した。動物は投与前に 4~5 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡例及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀:1000、2000、3000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 2450 (1801-3331) ♀: 2275 (1537-3369)
死亡開始時間及び終了時間	1 時間~2.5 時間
症状発現時間及び消失時間	1 時間~1 日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 1000

死亡: 2000mg/kg 投与群の雄 1 例および雌 2 例、3000mg/kg 投与群の雌雄各 4 例が投与当日に死亡した。

中毒症状: 2000 および 3000mg/kg 投与群では、自発運動の低下、よろめき歩行、振せん、強直性痙攣及び呼吸困難が観察された。

体重変化: 1000mg/kg 投与群の雌 4 例で投与 1 週時に、2000mg/kg 投与群の雌 1 例で投与 2 週時に軽度の体重減少が観察された。

肉眼的病理所見: 死亡例を含め投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

2)急性経皮毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-2-1)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、8~16 週齢、体重: 雄 254~274g 雌 264~287g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%(w/v)カルボキシメチルセルローズ水溶液で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。皮膚刺激の観察は、投与後 1、3、7、10 および 14 日に行った。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	1 時間~10 日
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀ : 2000

中毒症状; 雌の 2 例に投与当日のみ顔面の赤色汚染が観察されたが、その他の全動物は試験期間中正常であった。

体重変化; 軽度の体重減少が、投与 1 週間時に雌の 4 例、投与 2 週時に雌の 2 例で観察された。

皮膚反応; 投与後 1 日より、雌雄に軽度から中等度の紅斑および雄に軽度な浮腫反応が観察されたが、いずれの刺激性も、投与後 10 日までに消失した。

肉眼的病理所見; 投与に関連した異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

3)急性吸入毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 1-3-1)

試験機関: Covance(英国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度:

試験動物: WI(Glx/BRL/Han)系ラット、12 週齢(開始時)、体重: 雄 321~378g 雌 188~207g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を、Wright 粉塵発生装置を用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露した。なお、
4.09mg/l はダスト発生可能な最高濃度であった。

設定濃度; 29.1mg/l

実際濃度; 4.09mg/l

暴露条件;

設定濃度(mg/l)	29.1
実際濃度(mg/l)	4.09
粒子径分布(%)	
9.80~6.00 μ m	39.38 (34.92~42.06) ¹⁾
6.00~3.50	29.24 (28.00~30.16)
3.50~1.55	17.19 (12.59~19.84)
1.50~0.93	8.44 (7.14~11.00)
0.93~0.52	4.92 (1.00~11.11)
0.52>	1.84 (0.74~ 3.17)
空気力学的質量中位径(μ m)	4.74
チャンバー容積(L)	40
チャンバー内通気量(l/分)	50~51
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露

¹⁾4 回測定した平均値、()内は各測定時期の幅を示す。

試験項目:

生死および中毒症状の観察; 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; 暴露直前および直後、試験 2、8、15 日目および肉眼的病理検査前に測定した。

肉眼的病理検査; 試験終了時の全生存動物につき内臓および外表の肉眼的病理検査を行った。

また、鼻腔および気道を検査し刺激の有無を評価した。

臓器重量; 肺重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

結果:

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/l)	0、4.09
LC ₅₀ (mg/l)	♂♀: >4.09
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	異常なし
無影響暴露濃度 (mg/l)	♂♀: 4.09
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/l)	♂♀: 4.09

一般状態、体重および肉眼的病理検査結果に、検体投与の影響は観察されなかった。

肺重量では、雄の平均絶対および相対重量が対照群と比較してそれぞれ11%および14%高かったが、この差は対照群の1例の肺重量が低い事に由来したものであり、検体投与群の個体別肺重量は対照群の残りの動物と同等であり、検体投与の影響ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(2)眼及び皮膚に対する刺激性

1)眼刺激性

ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 2-1-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1998 年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、試験開始時 14~18 週齢、体重: 雄 2.334~2.694kg 雌 2.437~2.685kg、非洗眼群; 1 群雌雄各 3 匹、洗眼群; 1 群雄 3 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 0.1g 右眼に適用し、洗眼群の 3 匹は 30 秒後に 1 分間洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。なお、左眼は無処置対照眼とした。

観察項目 : 適用 1、24、48、72 および 96 時間、7 および 14 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目			最高 評点	適用後時間						
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	14 日
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.2	0.7	0.2	0.2	0.2	0.2	0
		面 積 B	4	0.2	0.8	0.2	0.2	0.2	0.2	0
	虹 彩 C		2	0.2	0.3	0.2	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	2.0	2.0	1.3	0.8	0.3	0.5	0
		浮 腫 E	4	2.0	1.5	1.2	0.3	0.2	0.2	0
		分泌物 F	3	1.7	1.0	0	0	0	0	0
	合 計*			110	13.0	14.8	6.7	3.2	1.8	2.2
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	1.0	0.3	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	1.3	0.3	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	2.0	2.0	1.7	1.3	1	0.3	0
		浮 腫 E	4	2.3	1.7	1.3	0.7	0.7	0.3	0
		分泌物 F	3	1.7	0.3	0.3	0	0	0	0
	合 計*			110	12.0	14.7	8.3	4.0	3.3	1.3

*合計は、個体値 $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$ の平均点

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

角膜の刺激性変化は、非洗眼群で適用後 1 時間～7 日に、洗眼群で 24 時間および 48 時間後に評点 1 の混濁が観察された。

虹彩では評点 1 の刺激性変化が、非洗眼群で適用後 1 時間～48 時間後に観察されたが、洗眼群では認められなかった。

結膜の刺激性変化は、非洗眼群および洗眼群ともに適用後 1 時間～7 日後に評点 1 または 2 の発赤、浮腫、分泌物が観察された。

以上の結果より、ジノテフラン原体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有するものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

2)皮膚刺激性

ジノテフラン原体(MTI-446)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1998 年

検体純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、試験開始時 14~18 週齢、体重 2.260~2.602kg、
1 群 6 匹(雄 5 匹、雌 1 匹)

試験期間 : 72 時間観察

方 法 : 検体 0.5g を 0.3ml の蒸留水で湿らせてから、刈毛した 6 動物の背中の皮膚(約
6.25cm²)に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水および使い捨て
の紙タオルを用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去 30 分後(塗布 4 時間後の採点として記録)、24、48 時間及び 72 時間後に
塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って
採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項 目	最高採点	塗布後時間			
		4 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.5	0.2	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.5	0.2	0	0
皮膚一次刺激指数:0.2					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

塗布 4 時間後に軽度の紅斑が 3 例に観察されたが、48 時間以内に消失した。

以上の結果から、ジノテフラン原体は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「軽度刺激物」と分類された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(3)皮膚感作性

ジノテフラン原体(MTI-446)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度 :

試験動物 : ハートレー系雄モルモット、試験開始時 4~8 週齢、体重 372~500g、1 群各 20 匹

試験期間 : 48 時間観察

方 法 : Maximization 法

投与量設定予備試験;

モルモットの皮膚に対する刺激性を検討するために予備試験を実施した。すなわち、5%、10%、15%および 25%(w/w)の検体を含むワセリン軟膏を 24 時間閉塞塗布あるいは、1%、5%、10%および 15%(w/v)の検体を含む 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液を 0.1ml 皮内注射処理し、24 時間および 48 時間後にそれぞれの部位の皮膚反応を観察した。

その結果、塗布部位には変化がみられなかったが、皮内投与では、1%で散在の弱い紅斑が、5%以上では中等度以上の紅斑が観察された。

従って、皮内感作には 5%、塗布感作処理および惹起処理には 25%を使用した。

感 作;

①皮内感作

頸背部を剃毛し、左右 3ヶ所に滅菌精製水と FCA の混合液(1:1)、0.5%CMC 液中 5% 検体混合液、0.5%CMC 液と FCA の混合液(1:1、検体最終濃度 5%)をそれぞれ 0.1ml 皮内投与した。刺激性対照群には、検体を除いて調製した薬液を同様に皮内投与した。

②塗布感作

皮内感作後 7 日目に皮内注射処置部位を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布し、翌日除去した。除去後、感作群には 25%(w/w)の検体を、また刺激性対照群にはワセリンを 2cm×2cm のろ紙に均等に塗布し、注射部位に 48 時間の閉塞塗布を行った。

惹 起 ; 塗布感作 2 週間後に、各群の背部両側を剃毛し、2cm×2cm のろ紙に均等に塗布した 25%検体を右側背部に、ワセリンのみを左側背部に 24 時間閉塞塗布した。

陽性対照 ; 陽性対照結果としては、当試験機関で定期的に行っている Hexylcinnamaldehyde(HCAH)の Maximization 試験の試験成績を用いた。すなわち、本試験と同様の方法で感作及び誘導を行った。感作では、最終濃度 5%HCAH を皮内注射し、7 日後に 100%HCAH を 48 時間閉塞塗布した。惹起は、最終感作終了 2 週間後に 50%HCAH/鉱物油を用いて 24 時間閉塞塗布した。

観察項目:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

一般症状 ; 試験期間中毎日観察した。
 体重 ; 試験開始前と終了時に測定した。
 皮膚反応の評価 ; 惹起処置終了 24 時間後に、惹起処置部位の皮膚反応を検査した。惹起処置終了 48 時間後にも処置部位を検査し、弱い、遅発性の反応を評価した。
 採点は、以下の皮膚反応評価基準に従った。

皮膚反応評価基準

反応なし : 0 点 瀰漫性で中等度の発赤 : 2 点
 散発的な弱い発赤 : 1 点 強い発赤と浮腫 : 3 点

試験結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	動物数	惹起時検体濃度(%)	感作反応動物数								平均評点		陽性感作率(%)		
			24 時間観察				48 時間観察				24 時間	48 時間	24 時間	48 時間	
			皮膚反応評点												
				0	1	2	3	0	1	2	3				
検体	感作群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	20	25	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照(HCAH)	感作群	10	50	0	2	8	0	0	7	3	0	1.8	1.3	100	100
	対照群	5	50	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

陽性感作率(%)=陽性感作動物数/供試動物数×100

検体処理群において、感作群及び刺激性対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照感作群では明確な皮膚反応が認められた。
 検体感作群の1例に、削瘦と一過性の自発運動低下・液状便が観察されたが、その他の個体には一般症状および体重ともに異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン原体に皮膚感作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及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(4)急性神経毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた急性経口神経毒性試験 (資料 20-1-1)

試験機関: Covance Laboratories Inc.(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2001 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)IGS 系ラット、48~54 日齢、体重: 雄 212~284g、雌 142~208g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%CMC に懸濁して 0、325、750 及び 1500mg/kg の用量で経口投与した。動物は投与前に 1 夜絶食させた。

投与量設定根拠;

試験項目: 一般状態及び生死を 14 日間観察した。機能観察総合評価法(FOB)及び自発運動量は投与前、投与日、投与後 8 日及び 15 日に観察した。体重は投与前、投与日、投与後 8 及び 15 日に測定した。摂餌量は毎週記録した。14 日間の観察後、ペントバルビタールナトリウムで麻酔し、全動物について肉眼的病理検査を行った。対照群及び高用量群の雌雄各 6 匹について神経組織を摘出して病理学的に検査した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を毎日 1 回、生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

機能観察総合評価; 投与前、投与日、投与後 8 日及び 15 日に実施した。

飼育ケージから取り出す前に、各動物の姿勢、運動性、歩行異常(型及び強度)及びその他の異常行動を評価した。動物を飼育ケージから取り出し、取り扱い時の反応、異常発声、眼瞼閉鎖、眼球突出、過剰流涙、過剰流涎、呼吸、被毛の外観、立毛、筋緊張及び瞳孔状態を観察した。各動物をオープンフィールドアリーナ内に約 2 分間放置し、歩行始動潜時、身づくろい回

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

数、立ち上がり回数、糞塊数及び排尿回数を記録した。さらに、動物の自発運動、姿勢、歩行異常(型及び強度)及びその他の異常行動を観察した。各動物のガルトン笛による聴覚反応も評価した。動物の固有感覚反応、耳介反応、瞳孔状態、接近反応、空中落下正向反射、接触による角膜反応、瞳孔反応、後肢及び前肢握力、痛覚反射並びに後肢着地開脚幅を評価した。体温及び体重を記録した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	325	750	1500	325	750	1500
検査時期(日)			15	8	1	
身繕い			↑700	↑*		
立ち上がり					↓46	
後肢握力					↑124	

注)Dunnett の t-検定、↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、*:対照群が 0 回、325mg/kg 投与群は 0.6 回

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示す。

対照群と比較して、1500mg/kg 投与群の雄で投与後 15 日に、また 325mg/kg 投与群の雌で投与後 8 日に平均身づくろい回数の差が観察された。750mg/kg 投与群の雌で投与日に平均立ち上がり回数の低値又は後肢握力の高値が観察された。しかし、これらの変化は投与前観察期間に同様に観察されており、あるいは用量依存性が認められないため、検体投与に関連したものではないと考えられた。その他すべての動物において、これらの項目はいずれの投与群の雌雄でも同様であった。その他すべての項目はすべての群の雌雄で同様であった。

自発運動量；投与前、投与日、投与後 8 日及び 15 日に実施した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg)	325	750	1500	325	750	1500
検査時期(日)			1			1
自発運動量			↓68 (0-10 分)			↓56 (0-10 分) ↓33 (30-40 分) ↓53 (0-40 分)

注)Dunnett の t-検定、↓ ↑ : $p \leq 0.05$

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

1500mg/kg 投与群雌雄の投与日における運動量は対照群と比較し低値であった。これは検体投与に関連したものと考えられたが、有害作用ではなかった。運動量低下を40分の試験時間に定量的及び客観的に評価したが、一過性であった。投与後8日及び15日におけるすべての群の運動量は対照群と同様であり、投与日に評価したFOB項目のいずれの変化とも相関性がなかった。したがって、投与日における運動量低下は神経毒性を示すものではないと考えられた。

体重変化； 投与前、投与日、投与後8日及び15日に実施した。

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量； 投与期間中、毎週記録した。

検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 投与後3週に全生存動物について剖検し、以下の組織を保存した。

脳(嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳及び髄質)、下垂体、全脊髓、頸部脊髓背根神経節、腰部脊髓背根神経節、三叉神経節、眼、腓骨神経、視神経、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、前脛骨筋、腓腹筋、肉眼的病変部

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群と高用量投与群の雌雄各6匹について以下の組織の病理標本を製作し、鏡検した(下線を引いた組織はエポキシ樹脂包埋、トルイジンブルー染色標本として検査した)。

嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳、髄質、下垂体、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、頸部脊髓背根神経節、腰部脊髓背根神経節、三叉神経節、眼(左)、腓骨神経(左)、視神経(左)、坐骨神経(左)、脛骨神経(左)、腓腹神経(左)、前脛骨筋(左)、腓腹筋(左)、肉眼的病変部

検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、1500mg/kg 投与群の動物に自発運動量の一過性の低下が認められたが、その他のFOBや病理学的検査成績に関連した変化はなかったため、神経毒性の症状ではないと考えられた。従って、本試験における最大無毒性量(NOEL)は雌雄とも1500mg/kgと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

(5) 90 日間反復経口投与毒性

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験

(資料 4-1-1)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 235-284g 雌 165-228g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 13 週間(1996 年 11 月 5 日～1997 年 2 月 6 日)

投与方法: 検体を 0、500、5000、25000 及び 50000ppm 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。検体を混入した飼料は約 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般症状の変化も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

体重変化：全動物の体重を投与開始時及びその後毎週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
2 週			↓ 94	↓ 82			↓ 91	↓ 84
3			↓ 93	↓ 80			↓ 89	↓ 81
4			↓ 93	↓ 81			↓ 89	↓ 83
5			↓ 93	↓ 81			↓ 88	↓ 81
6			↓ 93	↓ 81			↓ 88	↓ 81
7			↓ 92	↓ 80			↓ 87	↓ 80
8			↓ 92	↓ 79			↓ 86	↓ 79
9			↓ 92	↓ 79			↓ 85	↓ 78
10			↓ 92	↓ 79			↓ 85	↓ 79
11			↓ 92	↓ 80			↓ 85	↓ 78
12			↓ 91	↓ 79		↓ 92	↓ 83	↓ 77
13			↓ 91	↓ 79		↓ 92	↓ 84	↓ 77
14			↓ 90	↓ 78		↓ 93	↓ 84	↓ 76

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄について、投与 2 週時から 14 週時にかけて有意な体重減少が認められた。

5000 ppm 投与群の雌では投与 12 週時から 14 週時に有意な体重減少が観察された。しかし、5000 及び 25000ppm 投与群の体重損失は対照群の 20%以内の変化であったことから毒性影響とは判断されなかった。

(申請者注:25000ppm 投与群の雌雄及び 5000ppm 投与群の雌で認められた体重減少は対照群と比較して統計学的に有意な減少であったため、申請者による再評価の結果、毒性影響と判断した。)

500ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

また、体重増加量も体重変化と同様に経過し、第 1 週から 14 週までの体重増加量は、500、5000、25000 及び 50000ppm 投与群の雄でそれぞれ 100、93.7、81.6、60.3%、雌で 92.9、83.7、68.1、47.5%であり、5000ppm 投与群の雌、25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄に有意差が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
1 週			↓ 82	↓ 52			↓ 79	↓ 59
2			↓ 89	↓ 73				↓ 76
3			↓ 88	↓ 75		↓ 91	↓ 84	↓ 80
4			↓ 87	↓ 81	↓ 91		↓ 84	
5			↓ 87	↓ 76		↓ 86	↓ 79	↓ 73
6			↓ 91	↓ 78			↓ 82	↓ 79
7			↓ 90	↓ 79			↓ 85	↓ 76
8			↓ 90	↓ 83	↓ 91	↓ 91	↓ 82	↓ 76
9			↓ 89	↓ 73	↓ 84	↓ 83	↓ 76	↓ 69
10			↓ 91	↓ 77	↓ 89	↓ 87	↓ 80	↓ 71
11				↓ 78	↓ 89		↓ 84	↓ 76
12			↓ 90	↓ 76				
13			↓ 87	↓ 79	↓ 89	↓ 89	↓ 81	↓ 74

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

投与開始後 1 週時に雄の 25000ppm 以上及び雌の全投与群で検体の忌避作用によると思われる飼料の掻き出しが高頻度に認められた。

25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄では、ほとんど全投与期間において摂餌量の有意な減少が認められた。

5000ppm 投与群では雌の投与 3、5、8~10 及び 13 週時に摂餌量の有意な減少が認められた。

500ppm 投与群では雌の投与 4、8~11 及び 13 週時に摂餌量の有意な減少が認められた。

また、食餌効率は、50000ppm 投与群において投与開始 1 週時に低下した。

その後の投与期間中においては、いずれの投与群にも有意差は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		500	5000	25000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	34	336	1623	3156
	雌	38	384	1871	3616

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

血液学的検査； 投与 14 週時に絶食した全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、血球形態、白血球百分比、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(PTT)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
投与量(ppm)								
MCH			↑ 106	↑ 106				
PTT				↓ 91				
白血球百分比 リンパ球(%)				↑ 114				

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓： p<0.05

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

25000ppm 投与群の雄に MCH の有意な増加が観察され、50000ppm 投与群の雄では MCH 及び白血球百分比におけるリンパ球比の有意な増加ならびに PTT の有意な減少が観察されたが、いずれも関連する他の血液検査結果及び病理学的検査結果に異常がなかったことから検体の影響によるものではないと判断された。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、γ-GTP、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下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
投与量(ppm)								
グルコース				↓ 83				
尿素窒素				↑ 121				
総蛋白質				↓ 95				
グロブリン				↓ 87				

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓： p<0.05

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

50000ppm 投与群の雄にグルコース、総蛋白、グロブリンの有意な低下及び尿素窒素の有意な増加が観察されたが、関連する病理学的変化がみられなかったこと及びいずれも軽度な変化であったことから、毒性影響とは判断されなかった。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した蓄尿(16 時間)について以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重、尿沈査、外観

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科的検査； 全動物について投与開始前及び投与 14 週時に眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
最終体重				↓ 90	↓ 78		↓ 92	↓ 84	↓ 76
副腎(左)	重量						↓ 87		↓ 79
副腎(右)	重量								↓ 78
脳	対体重比				↑ 123			↑ 117	↑ 129
下垂体	重量								↓ 72
腎臓(左)	重量				↓ 82				↓ 85
	対体重比								↑ 112
	対脳重量比				↓ 86				
腎臓(右)	重量				↓ 79				↓ 86
	対体重比								↑ 114
	対脳重量比				↓ 83				
心臓	重量			↓ 86	↓ 74			↓ 86	↓ 78
	対脳重量比				↓ 77			↓ 88	↓ 80
胸腺	重量				↓ 73				
脾臓	重量							↓ 84	↓ 73
	対脳重量比								↓ 75
肝臓	重量			↓ 81	↓ 73				↓ 84
	対体重比		↓ 90	↓ 91					↑ 111
	対脳重量比			↓ 85	↓ 76				
精巣上体(左)	対体重比				↑ 118				
精巣上体(右)	対体重比				↑ 118				
精巣(左)	対体重比				↑ 122				
精巣(右)	対体重比				↑ 124				
卵巣(右)	対体重比								↑ 131

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

5000ppm 投与群の雌、25000ppm 以上の投与群において最終体重の有意な低下が認められた。

50000ppm 投与群では雄の腎、心、肝重量及び対脳重量比ならびに胸腺重量が有意に低下し、精巣上体、精巣及び脳の対体重比が有意に増加した。雌では腎及び肝重量が有意に低下し、それぞれの対体重比が有意に増加した。また、副腎、下垂体、心及び脾臓重量の有意な低下ならびに心及び脾臓の対脳重量比の有意な低下も認められ、脳及び右卵巣では対体重比が有意に増加した。

25000ppm 投与群では雄に心重量、肝重量、肝の対体重比及び対脳重量比の有意な低下が認められ、雌に脾臓重量、心重量、心の対脳重量比の有意な低下、脳の対体重比の有意な増加が認められた。

5000ppm 投与群では、雄の肝の対体重比の有意な低下及び雌の左副腎重量の有意

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

な低下が認められた。

これらの変化はいずれも関連する病理所見が観察されなかったこと及び低体重に伴う変化と考えられ、検体の影響によるものではないと判断された。

また、副腎の重量の減少は、病理組織学的検査で認められた副腎皮質の空胞化の増加と関連がないと考えられた。

500ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び最高投与群の全動物に対して以下の組織病理標本作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球、骨髄を含む大腿骨(末端の関節面)、ハーダ-腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺(眼窩外)、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜)、乳腺(雌)、筋肉(大腿)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的病変部

また、肉眼的病変部、副腎、腎臓、肝臓及び肺については全投与群の全動物で検鏡した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	500	5000	25000	50000	0	500	5000	25000	50000
腎臓	リンパ球・組織球性浸潤	4	2	2	↓0	3	0	2	0	1	0
副腎	球状帯空胞化	0	0	3	2	↑4	0	0	0	↑6	↑10
皮質	束状帯空胞化	1	0	2	3	5	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法、↑ ↓： p<0.05、↑↓： p<0.01

25000ppm 投与群の雄で腎臓のリンパ球・組織球性浸潤が有意に減少した。25000 及び 50000ppm 投与群の雌雄ならびに 5000ppm 投与群の雄で、副腎皮質の球状帯細胞の細胞質空胞化が増加した。雌では 50000ppm 投与群で用量相関的に程度及び発生頻度が増加した。雄では明瞭な用量相関は認められず、5000ppm 以上の投与群における発生頻度及び程度は同程度であった。

また、雄のみに束状帯細胞の空胞化も用量相関的に増加したが、有意差は認められなかった。

しかし、副腎皮質のこれら変化に関連する血液生化学などの臨床病理学的変化は認められなかったため、毒性影響とは判断されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

500ppm 投与群では影響が認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する3ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、50000ppm 投与群の雌雄に著しい体重増加抑制が認められたので、最大無毒性量は雌雄とも25000ppm(雄 1623mg/kg/day、雌 1871mg/kg/day)であると判断される。

(申請者注:25000ppm 投与群の雌雄及び 5000ppm 投与群の雌で認められた体重減少は対照群と比較して統計学的に有意な減少であったため、申請者による再評価の結果、毒性影響と判断した。従って、本試験における最大無毒性量は雄で 5000ppm(336mg/kg/day)、雌で 500ppm(38mg/kg/day)であると判断した。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のマウスを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験

(資料 4-1-2)

試験機関: Corning Hazleton(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 25.9-35.9g 雌 18.8-32.2g、
1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 13 週間(1996 年 11 月 5 日～1997 年 2 月 7 日)

投与方法: 検体を 0、500、5000、25000 及び 50000ppm 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。検体を混入した飼料は約 4 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状及び生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

試験期間中、検体投与に起因すると考えられる一般症状の変化も観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

体重変化； 全動物の体重を投与開始時及びその後毎週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
3 週				↓ 88				↓ 85
4				↓ 89				↓ 86
5				↓ 89				↓ 86
6								↓ 85
7				↓ 88				↓ 85
8				↓ 88				↓ 84
9				↓ 87				↓ 86
10				↓ 88				↓ 82
11				↓ 85				↓ 83
12				↓ 86				↓ 82
13				↓ 84				↓ 80
14				↓ 85		↓ 89		↓ 78

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

50000ppm 投与群の雌雄について、投与 3 週時から 14 週時にかけて有意な体重減少が認められた。5000ppm 投与群の雌でも投与 14 週時に有意な体重減少が観察されたが、生物学的変動の範囲内の変化であった。500 及び 25000ppm 投与群については、影響は認められなかった。

また、体重増加量は 50000ppm 投与群で投与 2 週時まで減少し、その後は対照群と同様に推移した。散発的に有意な減少が認められたが、いずれも生物学的変動の範囲内の変化であり、検体投与による影響ではないと判断された。

投与 1 週から 14 週までの体重増加量は、50000ppm 投与群の雄雌で対照群より低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
6 週				↑ 120				
10				↑ 115				
13				↑ 115				

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

25000ppm 以上の投与群で投与初期に検体の忌避作用によると思われる飼料の掻き出しが高頻度に認められ、摂餌量が減少した。

50000ppm 投与群では、試験期間中飼料の掻き出しがみられ、投与 6 週、10 週及び 13 週時に認められた摂餌量の増加は、掻き出しの増加による過大評価によるものであった。

また、食餌効率は、25000ppm 以上の投与群で投与初期に低下したが、その後は対照群との間に差は認められなかった。

500 及び 5000ppm 投与群では、摂餌量及び食餌効率への影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		500	5000	25000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	81	844	4442	10635
	雌	102	1064	5414	11560

血液学的検査； 投与 14 週時に絶食した 1 群雌雄各 5 匹の動物から心臓穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、血球形態、白血球百分比

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用しなかった残りの 1 群雌雄各 5 匹の動物から心臓穿刺により採取した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

A/G 比、コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、
 γ -GTP

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
アルブミン				↑ 117				
尿素窒素							↑ 131	

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

50000ppm 投与群の雄においてアルブミン量が有意に増加した。アルブミン量の増加は脱水症に伴ってしばしば認められるが、本変化は、軽度な変化であること及び関連する病理学的変化が認められなかったことから、毒性影響とは判断されなかった。

25000ppm 投与群の雌に尿素窒素の有意な増加が認められたが、生物学的範囲内の変化であり、検体投与による影響ではないと判断された。

500 及び 5000ppm 投与群では、影響は認められなかった。

尿検査; 投与 14 週目に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、蛋白質、グルコース、潜血

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す

性別	投与量 (ppm)	pH					
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
雌	0	0	4	1	3	2	0
	500	0	1	5	4	0	0
	5000	0	2	4	2	2	0
	25000	0	7	1	2	0	0
	50000 ↓	2	5	3	0	0	0

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: $p < 0.05$

50000ppm 投与群の雌に pH の有意な低下が認められたが、関連する病理学的変化が認められないこと及び軽度な変化であったことから毒性影響とは判断されなかった。

25000ppm 以下の投与群については、影響は認められなかった。

眼科的検査; 全動物について投与開始前及び投与 14 週時に眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、胆嚢を含む肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		500	5000	25000	50000	500	5000	25000	50000
最終体重					↓ 85		↓ 88		↓ 79
副腎 (左)	重量					↑ 141			
	対脳重量比			↑ 175					
脳	対体重比				↑ 118		↑ 115		↑ 124
腎臓(左)	重量								↓ 83
	対脳重量比				↓ 85				↓ 84
腎臓(右)	重量				↓ 81				↓ 84
	対脳重量比				↓ 80				↓ 84
心臓	重量								↓ 86
	対脳重量比								↓ 87
肝臓	重量								↓ 80
精巣上体 (右)	対体重比				↑ 124				
精巣 (左)	重量			↓ 74					
	対脳重量比			↓ 76					

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

5000ppm 投与群の雌及び 50000ppm 投与群の雌雄に最終体重の有意な減少が認められた。

50000ppm 投与群では雌雄ともに右腎重量、左右腎臓の対脳重量比の有意な低下及び脳の対体重比の有意な増加が認められ、さらに雌では左腎重量、肝重量、心重量及び心の対脳重量比が有意に低下し、雄では右精巣上体の対体重比の有意な増加が認められた。

25000ppm 投与群の雄では、左副腎の対脳重量比の有意な増加及び精巣重量ならびに対脳重量比の有意な低下が認められた。

500ppm の雌の左副腎重量及び 5000ppm 投与群の雌の脳の対体重比が有意に増加した。

これらの変化はいずれも関連する病理所見が観察されなかったこと及び低体重に伴う変化と考えられ、検体の影響によるものとは判断されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 対照群及び最高投与群の全動物に対して以下の組織病理標本を作製し、
検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巣上部、食道、
眼球、骨髄を含む大腿骨(末端の関節面)、胆嚢、ハーダ腺、心臓、回腸、
空腸、腎臓、涙腺(眼窩外)、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜)、乳腺(雌)、筋肉
(大腿)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、
精嚢、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精
巢、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変
部

また、肉眼的病変部、腎臓、胆嚢を含む肝臓及び肺については全投与群
の全動物で検鏡した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する3ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響
として、50000ppm 投与群の雌雄に著しい体重増加抑制、体重増加量の減少などが認められたので、
最大無毒性量は雌雄とも25000ppm(雄 4442mg/kg/day、雌 5414mg/kg/day)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による 13 週間亜急性経口毒性試験

(資料 4-1-3)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、5~6 ヶ月齢、体重: 雄 7.7-8.8kg 雌 6.3-8.8kg、1 群雌雄各 4 匹

試験期間: 13 週間(1997 年 10 月 28 日~1998 年 1 月 28 日)

投与方法: 検体を 0、1600、8000 及び 24000ppm 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。最高用量群については、忌避作用による摂餌量の著しい減少がみられたため、初日から 4 日目までは 40000ppm、5 日目から 11 日目までは 30000ppm、それ以降 24000ppm と検体濃度を変更した。検体を混入した飼料は試験開始後 5 週間は毎週、その後は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠;

強制経口投与;

混餌経口投与;

試験項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般症状を毎日 1 回、生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても死亡例は観察されなかった。

最高用量群の 40000 及び 30000ppm の投与期間中(投与 1 週目から 2 週目)に雄 2 例及び雌 1 例において 1 あるいは 2 日間黒色便が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

これらは検体の直接影響によるものではなく、検体の忌避作用による無摂餌量あるいは著しい摂餌量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。また、これに関連して無排便あるいは便の減少も1から4日間認められた。その他の同時期にみられた変化として、雄1例に瘦身、自発運動量の低下、嘔吐、歯肉の蒼白及び赤色、液状、不定形の粘膜便が認められた(本動物に対し、2日間のリンゲル液投与及び4日間の基礎飼料給餌が行われた)。いずれの動物も24000ppmに濃度変更後、これらの症状は消失した。

体重変化; 全動物の体重を投与開始時及びその後毎週1回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	1600	8000	24000	1600	8000	24000
2週			↓89			↓86
3			↓91			↓88
4			↓92	↓94		↓90
5			↓91	↓94	↓96	↓91
6			↓92	↓95	↓95	↓91
7			↓90	↓91	↓94	↓88
8			↓93	↓90	↓92	↓88
9			↓93	↓90	↓88	↓87
10			↓90	↓89	↓89	↓87
11			↓91	↓90	↓90	↓88
12			↓92	↓88	↓90	↓88
13			↓92	↓88	↓90	↓88
14			↓91	↓88	↓91	↓89

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

24000ppm 投与群の雌雄において投与2週目から14週目にかけて有意に体重が減少した。同群で認められた体重減少は、投与初期に認められた一般状態の悪化及び試験期間を通して摂餌量が少なかったことに起因すると考えられた。

1600及び8000ppm投与群の雌において、それぞれ投与4から14週目及び5から14週目にかけて有意な体重減少が認められた。しかし、摂餌量の低下もしくは一般状態の変化が認められなかったこと及び変化が軽度であることから毒性影響ではないと判断された。

(申請者注:本試験において、体重変化で有意差が認められた雌の1600ppm投与群では継続的に体重減少が観察されたことから、申請者として、雌の1600ppm投与群に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

おける体重減少は毒性影響と判断した。)

体重増加量については、最高用量群の雌雄において投与 1 週目に有意な低下が認められ、8000ppm 投与群の雌でも投与 4 週目から 8 週目まで有意に低下した。また、投与 1 週から 14 週までの体重増加量は、1600ppm 投与群の雌及び 24000ppm 投与群の雌雄において有意な低下が認められた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を最初の 2 週間は毎日、その後毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定週を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	1600	8000	24000	1600	8000	24000
1 週			↓ 47			↓ 32
2				↓ 81		↓ 78
3				↓ 79		↓ 84
4				↓ 80	↓ 86	↓ 83
5				↓ 80		
6				↓ 75		↓ 85
8			↓ 81	↓ 81		↓ 81
9	↓ 80		↓ 83			
11			↓ 78	↓ 75		
12				↓ 76		
13			↓ 81	↓ 79		

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

最高用量群の 40000 及び 30000ppm の投与期間中(投与 1 週目から 2 週目)に著しい摂餌量の減少が認められた。24000ppm 濃度に変更後も雄の投与 8、9、11 及び 13 週目、雌の投与 3、4、6、8 週目に摂餌量の有意な減少が認められた。

8000ppm 投与群では、雌においてのみ投与 4 週目の摂餌量が有意に減少した。

1600ppm 投与群では、雄の投与 9 週目、雌の 2 から 8 週目及び 11 から 13 週目まで摂餌量の有意な減少が認められた。

1600 及び 8000ppm 投与群で認められた摂餌量の低下は用量相関性がなく、1600ppm 投与群の雌は投与開始前から対照群より摂餌量が低値であったことから検体の影響によるものではないと判断された。

また、食餌効率は、最高用量群において投与初期に低下が認められたが、その他の期間については対照群と同程度であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

飲水量； 全動物の飲水量を毎週 2 日間測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	1600	8000	24000	1600	8000	24000
2 日			↓ 15			↓ 7
3			↓ 17			↓ 9
9			↓ 46			
10	↓ 66		↓ 55			
23				↓ 71	↓ 71	
29					↓ 65	
30			↓ 62			
45	↓ 59		↓ 63			
51	↓ 74		↓ 69		↓ 68	
52	↓ 63		↓ 62			
57	↓ 67		↓ 61			
80						↑ 178
86			↓ 66			
87			↓ 55			

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓： p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

最高用量群の 40000 及び 30000ppm の投与期間中(投与 1 週目から 2 週目)に有意な飲水量の減少が認められた。24000ppm 濃度に変更後も雄の投与 30、45、51、52、57、86 及び 87 日目に有意な減少が認められた。雌では投与 80 日目に飲水量が有意に増加した。

8000ppm 投与群では、雌においてのみ投与 23、29 及び 51 日目に飲水量の有意な減少が認められた。

1600ppm 投与群では、雄の投与 10、45、51、52 及び 57 日目、雌の投与 23 日目に有意な減少が認められた。

1600 及び 8000ppm 投与群で認められた飲水量の低下は用量相関性がなく、散発的に認められたことから検体の影響によるものではないと判断された。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		1600	8000	24000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	58	307	862
	雌	58	323	950

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

血液学的検査； 投与前、投与5週時及び14週時に絶食した全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、血球形態、白血球百分比、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(PTT)

検体投与によると考えられる影響は認められなかった。

血液生化学的検査： 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、トリグリセリド、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP、クレアチンキナーゼ、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下表に示す。

性別	雄			雌		
	1600	8000	24000	1600	8000	24000
投与量(ppm)						
コレステロール (5週)				↑ 128	↑ 124	
GPT (5週)			↓ 67			↓ 54
(14週)						↓ 69
GOT (14週)		↑ 125				
γ -GTP (5週)					↑ 133	

注) Dunnett の t-検定、 \uparrow \downarrow : $p < 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

24000ppm 投与群の雌において GPT 値が 5 週時及び 14 週時に有意に低下し、雄では 5 週時に有意に低下したが、関連する病理学的検査において変化が認められなかったことから毒性影響ではないと判断された。

その他、GOT、 γ -GTP、コレステロール値の上昇が認められたが、いずれも用量相関性及び時間経過に相関がないことから偶発的な変化であると判断された。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した蓄尿(約 16 時間)について以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重、尿沈渣、外観

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	測定週	投与量 (ppm)	pH					
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
雄	5 週	0	0	0	0	1	1	2
		1600	0	1	1	0	1	1
		8000 ↓	1	1	1	1	0	0
		24000 ↓	2	0	2	0	0	0

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

8000 及び 24000ppm 投与群において投与 5 週時の雄の pH が有意に低下したが、関連する病理学的変化が認められなかったことから毒性影響ではないと判断された。

1600ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

眼科的検査; 全動物について投与開始前及び投与 14 週時に眼科的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量; 試験終了時に全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比も算出した。

副腎、脳、精巣上部、心臓、腎臓、胆嚢を含む肝臓、肺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、子宮頸管を含む子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	1600	8000	24000	1600	8000	24000
最終体重						
脳重量	↓ 88					

注) Dunnett の t-検定、↑ ↓: p<0.05

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す。

1600ppm 投与群の雄に脳重量の有意な低下が認められたが、用量相関性がないことから偶発的な変化と判断された。

8000 及び 24000ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査; 試験終了時に全動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

病理組織学的検査； 全動物に対して以下の組織病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸管、結腸、十二指腸、精巣上部、食道、眼球、骨髄を含む大腿骨(末端の関節面)、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部表在及び腸間膜)、乳腺(雌)、筋肉(大腿)、視神経、卵巣、睪臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する3ヶ月飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、最高用量群の投与初期に著しい摂餌量の減少、体重増加抑制、飲水量の低下、一般症状への影響が認められ、投与量を24000ppmに変更した後も一般症状を除く影響は持続したため、検体投与による影響と考えられた。従って、最大無毒性量は雌雄とも8000ppm(雄307mg/kg/day、雌323mg/kg/day)であると判断される。

(申請者注:本試験において、体重変化で有意差が認められた雌の1600ppm投与群では継続的に体重減少が観察されていることから、申請者として、雄で8000ppm(307mg/kg/day)、雌で1600ppm(58mg/kg/day)未満を最大無毒性量と判断した。)