

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

#### (1)急性毒性

##### 1)急性経口毒性

ジノテフラン 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 207~226g 雌 153~164g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 32.7~35.1g 雌 21.7~25.5g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 210~225g 雌 157~177g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。  
動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-6)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 32.3~34.8g 雌 23.2~26.1g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。  
動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び  
14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットにを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-7)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 202~221g 雌 159~171g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	0.5 時間~4 時間
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状; 5000mg/kg 投与群の、雄 2 例、雌 3 例に自発運動の低下が観察された。

体重変化; 5000mg/kg 投与群の雌雄に、投与翌日の体重増加抑制が観察された。

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。

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-8)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 31.0~34.1g 雌 22.6~26.1g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のラットにを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 224~242g 雌 155~169g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-10)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7 週齢、体重: 雄 31.5~35.4g 雌 23.1~25.8g、  
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-11)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成:

試験動物: SD 系ラット、7 週齢、体重: 雄 224~236g 雌 169~177g、

1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 10ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、3、7、及び 14 日に測定した。試験終了時の全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)	0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のラットを用いた急性経口毒性試験(資料 1-1-13)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 209~220g 雌 153~164g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して、10ml/kg の容量で経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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 口
投与量(mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> 値(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	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 10%液剤(MTI-446 液剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-14)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 230~241g 雌 155~165g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に希釈して、10ml/kg の容量で経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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 口
投与量(mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> 値(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	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-15)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 雌 176~190g、1 群(1 段階)雌 3 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に希釈して、10ml/kg の容量で経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。なお、試験手順は「毒性等級法」に従った。

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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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 口
性 別	♀
投与量(mg/kg)	2000、2000
LD <sub>50</sub> 値(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	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 251~259g 雌 172~184g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において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 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 248~277g 雌 175~190g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において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 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットにを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 226~251g 雌 184~202g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において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 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 253~272g 雌 171~198g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水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 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD <sub>50</sub> (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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において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 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2-6)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 231~253g 雌 185~200g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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)	0、2000
LD <sub>50</sub> (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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-8)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 241~251g 雌 179~199g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水で湿らせて、刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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)	0、2000
LD <sub>50</sub> 値(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	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 10%液剤(MTI-446 液剤)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 231~253g 雌 185~200g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 所定量の検体を原液のままリント布(4x5cm)にのせ、刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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)	0、2000
LD <sub>50</sub> 値(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	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2-10)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成:

試験動物: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 雄 265~278g 雌 200~210g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水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 1、3、7 及び 14 日に測定した。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)	0、2000
LD <sub>50</sub> (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	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において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 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 2-1-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.81~3.09kg、

非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 9 匹について左眼に適用した。洗眼群の 3 匹については適用 2~3 分後に 200ml の微温湯で 1 分間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize 法に従って採点した。一般状態は適用 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は適用 24、48 及び 72 時間後に観察した。また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.8	0	0	0
	合 計*			110	7.7	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結 膜	発 赤 D	3	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.3	0	0	0
	合 計*			110	4.7	0	0

\*)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。

非洗眼群では、適用 1 時間後の観察で結膜に評点 1 の発赤及び浮腫ならびに評点 1 または 2 の眼脂分泌が認められたが、これらの反応は適用 24 時間後には全て消失した。眼のその他の変化として閉眼がみられた。平均値の最大値は 7.7 であった。

一方、洗眼群では、適用 1 時間後の観察で結膜に評点 1 の浮腫及び評点 1 または 2 の眼脂分泌が認められた。これらの反応は適用 24 時間後には全て消失した。眼のその他の変化として閉眼がみられた。平均値の最大値は 4.7 であり、洗眼効果が認められた。

非洗眼群、洗眼群とも角膜及び虹彩に対する刺激性は認められなかった。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重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 1%粒剤は、ウサギの眼に対し、「極く軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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。

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 2-1-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 15 週齢、体重 2.76~3.00kg、

非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 96 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 9 匹について左眼に適用した。洗眼群の 3 匹については適用 2~3 分後に 200ml の微温湯で 1 分間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48、72 及び 96 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize 法に従って採点した。一般状態は適用 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は適用 24、48、72 及び 96 時間後に観察した。また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0	0
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0.7	0.3	0.2	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.0	0	0	0	0
	合 計*		110	6.0	1.3	0.7	0.3	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0	0
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	0.3	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.0	0	0	0	0
	合 計*		110	4.7	0	0	0	0

\*)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。

非洗眼群では、適用 1 時間後の観察で結膜に評点 1 の発赤、浮腫及び眼脂分泌が認められた。これらの反応はその後軽減する傾向が認められ、浮腫及び眼脂分泌は適用 24 時間後に消失し、発赤についても適用 96 時間後には全て消失した。眼のその他の変化として閉眼がみられた。平均値の最大値は 6.0 であった。

一方、洗眼群では、適用 1 時間後の観察で結膜に評点 1 の浮腫及び眼脂分泌が認められた。これらの反応は適用 24 時間後には全て消失した。眼のその他の変化はいずれの動物においても観察されなかった。平均値の最大値は 4.7 であり、洗眼効果が認められた。

非洗眼群、洗眼群とも角膜及び虹彩に対する刺激性は認められなかった。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重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 2%粒剤は、ウサギの眼に対し、「軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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。

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)及び 1000 倍希釈液のウサギを用いた

眼一次刺激性試験

(資料 2-1-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14~15 週齢、体重 2.78~3.00kg、

非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹、希釈液非洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 非洗眼群及び洗眼群; 7 日観察、希釈液非洗眼群; 72 時間観察

方法: 非洗眼群及び洗眼群の計 9 匹について、微粉末とした検体 0.1g を左眼に適用した。洗眼群の 3 匹については適用 2~3 分後に 200ml の微温湯で 1 分間洗眼した。また、希釈液非洗眼群の 3 匹については、注射用水で 1000 倍に希釈した検体 0.1ml を左眼に適用した。なお、いずれの試験群とも右眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48、72 及び 96 時間、5、6 及び 7 日後(希釈液非洗眼群は適用 72 時間後まで)に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は適用 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は適用 24、48、72 及び 96 時間、5、6 及び 7 日後(希釈液非洗眼群は適用 72 時間後まで)に観察した。また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の評点を次頁に示す。

非洗眼群では、適用 1 及び 24 時間後の観察で評点 1 または 2 の角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び眼脂分泌が認められた。これらの反応は適用 7 日後には全て消失した。眼のその他の変化として閉眼がみられた。平均値の最大値は 12.3 であった。

洗眼群では、適用 1 及び 24 時間後の観察で評点 1 または 2 の角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び眼脂分泌が認められた。これらの反応は適用 5 日後には全て消失した。眼のその他の変化はいずれの動物においても観察されなかった。平均値の最大値は 12.7 であったが、刺激反応の消失した時期は適用 5 日後であり、洗眼効果が認められた。

希釈液非洗眼群では、いずれの観察時期においても刺激性変化は認められなかった。眼のその他の変化においては、一過性の閉眼が観察された。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に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及び内容の責任は三井化学株式会社にある。

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	5日	6日	7日		
製剤洗眼群 (6匹平均)	角膜 程度A	4	0.7	0.8	0.5	0.3	0.3	0.3	0	0	0
	混濁 面積B	4	0.7	1.2	0.5	0.3	0.3	0.3	0	0	0
	虹 彩C	2	0	0.2	0	0	0	0	0	0	0
	発赤D	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.2	0	0
	浮腫E	4	1.0	1.0	0	0	0	0	0	0	0
	分泌F	3	2.0	0.8	0	0	0	0	0	0	0
	合計*	110	11.3	12.3	4.5	3.7	3.0	2.3	0.3	0	0
	角膜 程度A	4	0.7	1.0	1.0	0.3	0.3	0	0	0	0
	混濁 面積B	4	0.7	1.3	1.3	0.3	0.3	0	0	0	0
	虹 彩C	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
製剤洗眼群 (3匹平均)	発赤D	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0	0	0	0
	浮腫E	4	1.0	1.0	0	0	0	0	0	0	0
	分泌F	3	2.0	1.0	0.7	0	0	0	0	0	0
	合計*	110	11.3	12.7	10.0	3.7	2.3	0	0	0	0
	角膜 程度A	4	0	0	0	0	-	-	-	-	-
希釈液 非洗眼群 (3匹平均)	混濁 面積B	4	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	虹 彩C	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-
発赤D	3	0	0	0	0	0	-	-	-	-	
浮腫E	4	0	0	0	0	0	-	-	-	-	
分泌F	3	0	0	0	0	0	-	-	-	-	
合計*	110	0	0	0	0	-	-	-	-	-	

\*]合計は、個体値[(A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×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。

以上の結果から、ジノテフラン20%水溶剤はウサギの眼に対し、「軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。また、その1000倍希釈液に刺激性はなかった。

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 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料 2-1-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.38~2.65kg、

非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 9 匹について左眼に適用した。洗眼群の 3 匹については適用 2~3 分後に 200ml の微温湯で 1 分間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

観察項目: 適用 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize 法に従って採点した。一般状態は適用 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は適用 24、48 及び 72 時間後に観察した。また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0.8	0.5	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	2.0	0	0	0
	合 計*			110	8.0	1.7	1.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.7	0	0	0
	合 計*			110	7.3	0	0

\*)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。

非洗眼群では、適用 1 時間後の観察で全例の結膜に評点 1 の発赤及び浮腫ならびに評点 2 点の眼脂分泌が認められたが、これらの反応は適用 72 時間後には全て消失した。眼のその他の変化として閉眼がみられた。平均値の最大値は 8.0 であった。一方、洗眼群では、適用 1 時間後の観察で結膜に評点 1 の発赤及び浮腫ならびに評点 1 または 2 の眼脂分泌が認められた。これらの反応は適用 24 時間後には全て消失した。平均値の最大値は 7.3 であった。洗眼により刺激性反応消失までの時間が短縮したことから、洗眼効果があると判断された。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重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 0.5% 粉剤は、ウサギの眼に対し、「軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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。

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-8)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.52~2.80kg、

非洗眼群; 1 群 3 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 5 日間観察

方法: 検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100ml の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48、72 及び 96 時間後、その後は投与 5 日後まで 1 日 1 回、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 5 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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※※	投 与 後 時 間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	1.0	0.7	0.3	0	0	0
		面積 B	4	1.0	1.0	0.3	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0.3	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	1.3	0.7	0.3	0.3	0
		浮腫 E	4	1.0	0.3	0	0	0	0
		分泌 F	3	2.0	1.3	0.3	0.3	0	0
	合 計*			110	13.0	12.7	3.7	1.3	0.7
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	1.0	0	0	0	0	0
		面積 B	4	1.0	0	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0.3	0	0	0	0	0
		浮腫 E	4	0.3	0	0	0	0	0
		分泌 F	3	1.0	0	0	0	0	0
	合 計*			110	8.3	0	0	0	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

\*合計は Draize 法による評価点(個体値 $((A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2])$ )の平均点(最高 110 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。

非洗眼群では、角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物が認められたが、これらの反応は投与5日後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が観察された。平均値の最大値は13.0であった。

一方、洗眼群では、角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物が認められたが、これらの反応は投与24時間後に全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が2例に観察された。平均値の最大値は8.3であり、洗眼効果が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.35%粉剤はウサギの眼に対し「軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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。

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.40~2.82kg、

非洗眼群; 1 群 3 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.1ml を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100ml の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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※※	投 与 後 時 間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0
		分泌 F	3	0.7	0	0	0
	合 計*		110	3.3	0	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0	0	0	0
		浮腫 E	4	0	0	0	0
		分泌 F	3	0	0	0	0
	合 計*		110	0	0	0	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

\*合計は Draize 法による評価点(個体値 $\{(A \times B \times 5) + (C \times 5) + [(D + E + F) \times 2]\}$ )の平均点(最高 110 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。

非洗眼群では、投与1時間後に結膜発赤及び分泌物が認められたが、これらの反応は投与24時間後に全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後に全例で観察された。平均値の最大値は3.3であった。

一方、洗眼群では、観察期間を通じて眼刺激反応は全く認められなかった。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後に1例で観察された。平均値の最大値は0であり、明らかな刺激性の軽減が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン10%液剤はウサギの眼に対し「極く軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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。

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-6)

試験機関:ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.48~2.70kg、

非洗眼群;1 群雌 3 匹、洗眼群;1 群雌 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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※※	投 与 後 時 間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	1.3	0	0
		浮腫 E	4	1.0	0	0	0
		分泌 F	3	2.0	0	0	0
	合 計*		110	8.0	2.7	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	0.7	0	0	0
		浮腫 E	4	0.3	0	0	0
		分泌 F	3	1.0	0	0	0
	合 計*		110	4.0	0	0	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

\*合計は Draize 法による評価点(個体値{(A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]})の平均点  
(最高 110 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。

非洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物が認められたが、これらの反応は投与 48 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が観察された。平均値の最大値は 8.0 であった。

一方、洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫、分泌物が認められたが、これらの反応は投与 24 時間後に全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が 1 例のみに観察された。平均値の最大値は 4.0 であり、洗眼効果が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対し「極く軽度の刺激性あり」と結論され、洗眼により明らかな刺激性の軽減が認められた。

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。

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 2-1-10)

試験機関:ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 15 週齢、体重 2.44~2.56kg、  
非洗眼群;1 群 3 匹、洗眼群;1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.1g を、非洗眼群及び洗眼群の計 6 匹について左眼に投与した。洗眼群については投与 30 秒後に 100mL の注射用水で 30 秒間洗眼した。なお、右眼は無処置対照眼とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize の基準に従って採点した。一般状態は投与直後から投与 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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※※	投 与 後 時 間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0.7	0.3	0
		面積 B	4	0	1.0	0.3	0
	虹 彩	C	2	0	0.3	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	1.0	1.0	0
		浮腫 E	4	1.7	0.7	0	0
		分泌 F	3	1.7	1.0	0	0
	合 計*		110	8.7	12.0	3.7	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程度 A	4	0	0	0	0
		面積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩	C	2	0	0	0	0
	結膜	発赤 D	3	1.0	0.7	0.3	0
		浮腫 E	4	0.7	0	0	0
		分泌 F	3	0.7	0	0	0
	合 計*		110	4.7	1.3	0.7	0

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

\*合計は Draize 法による評価点(個体値((A×B×5)+(C×5)+[(D+E+F)×2]))の平均点(最高 110 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。

非洗眼群では、角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応は投与 72 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化として、閉眼が観察された。平均値の最大値は 12.0 であった。

洗眼群では、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が認められた。これらの反応は投与 72 時間後までに全て消失した。眼のその他の変化はいずれの動物にも観察されなかった。平均値の最大値は 4.7 であり、洗眼による効果が認められた。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に検体投与による異常は見られなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対し「軽度の刺激性あり」と結論された。また、洗眼により明らかに刺激性の軽減が認められた。

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。

## 2)皮膚刺激性

ジノテフラン 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 2-2-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.62~2.86kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリン布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した6動物の背中の皮膚に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、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。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は 24、48 及び 72 時間後に、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重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 1%粒剤 は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」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。

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 2-2-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.69~2.95kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方の lint 布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した 6 動物の背中の皮膚に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、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。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は 24、48 及び 72 時間後に、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重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 2%粒剤は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」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。

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.64~2.89kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリン布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した 6 動物の背中 of 皮膚に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、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。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、その後は 24、48 及び 72 時間後に、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重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 20%水溶剤は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」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。

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 2-2-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 2.90~3.27kg、1 群 6 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.5g を 2.5cm 四方の lint 布にのせ等量の注射用水で湿らせてから、刈毛した 6 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 基準に従って採点した。

一般状態は塗布 6 時間後までは 1 時間ごとに、また、体重は適用日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 6 匹の平均値である。

皮膚変化、一般状態及び体重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 0.5%粉剤は、Draize の分類法により、ウサギの皮膚に対して、「無刺激物」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。

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-8)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 2.96~3.00kg、1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.5g を 2.5cm 四方のリン布にのせ、0.5ml の注射用水で湿らせてから刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は見られなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.35%粉剤はウサギの皮膚に対して「無刺激物」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。

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 2.70~3.43kg、1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 検体 0.5ml を 2.5cm 四方の lint 布に均一に塗布してから、刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は見られなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 10%液剤はウサギの皮膚に対して「無刺激物」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。

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験(資料 2-2-6)

試験機関:ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17 週齢、体重 3.14~3.20kg、  
1 群雌 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリン布にのせ、0.5mL の注射用水で湿らせてから刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。

一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0
皮膚一次刺激指数:0					

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は見られなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と結論された。

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。

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 2-2-10)

試験機関:ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年:2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成:

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 17~18 週齢、体重 3.00~3.14kg、  
1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

方 法: 微粉末とした検体 0.5g を 2.5cm 四方のリン布にのせ、0.5mL の注射用水で均一に湿らせた後、刈毛した 3 匹の動物の背部皮膚に貼付した。貼付時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

試験項目: 検体除去 1、24、48 時間及び 72 時間後に貼付部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize の基準に従って採点した。  
一般状態は投与直後、投与 1、4 及び 5 時間後に、その後は投与 3 日後まで 1 日 1 回、観察した。また、体重は投与日及び観察終了日に測定した。

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	最高評点※	除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

皮膚一次刺激指数:0

注)表の点数は 3 匹の平均値である。

※判定基準の最高評点

観察期間を通じて皮膚変化は認められなかった。

なお、一般状態及び体重に検体投与による異常は見られなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して「無刺激物」と結論された。

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 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6~7 週齢、体重 277~337g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹、陽性対照感作群 10 匹、  
陽性対照非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠:

微粉末にした検体を注射用水を用いて希釈した 1、5、10 及び 25%(w/w%)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、投与 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 25%(調製限界濃度)とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。一方、陽性対照感作群には 2,4-Dinitrochlorobenzene(DNCB)の 1w/v%エタノール溶液を、また、各非感作群には溶媒である注射用水又はエタノールを同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照感作群及び非感作群には 0.25w/v%DNCB エタノール溶液を同様に投与した。

観察項目: 惹起開始 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により、採点した。また、一般症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)				
				皮膚反応	24時間					48時間					24時間			48時間			
					皮膚反応評点																
										0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体	感作群	19	25%検本	25%検本	紅斑	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	19	0	0	0	0	19	0	0	0	0						
	非感作群	20	注射用水	25%検本	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
陽性対照	感作群	10	1w/v% DNCB	0.25w/v% DNCB	紅斑	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	2.9	2.5	10	100		
					浮腫	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0						
	非感作群	10	エタノール	0.25w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	10	0	0	0	0	10	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、感作群及び非感作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 例が、感作誘導開始 6 日後に死亡した。しかし、検体投与との関係は不明であり、一般状態の異常もみられなかったため、偶発的なものと判断された。その他の動物では一般状態に異常は認められなかった。

なお、体重については、各試験群とも検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 1%粒剤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。

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 269~330g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠:

微粉末にした検体を注射用水を用いて希釈した 1、5、10 及び 25%(w/w%)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、投与 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 25%(調製限界濃度)とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には溶媒である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 当試験機関で同時期に実施したジノテフラン 1%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験(資料 3-1-2)の結果を併用した。

観察項目: 惹起開始 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により、採点した。また、一般症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)		
				皮膚反応	24 時間					48 時間					24 時間			48 時間	
					皮膚反応評点														
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4					
検体	感作群	20	25%検体	25%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
	非感作群	20	注射用水	25%検体	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
陽性対照	感作群	10	1w/v% DNCB	0.25w/v% DNCB	紅斑	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	2.9	2.5	10	100
					浮腫	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0				
	非感作群	10	エタノール	0.25w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
					浮腫	10	0	0	0	0	10	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、感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0% であった。なお、各試験群とも一般状態及び体重に被験物質投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 2%粒剤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。

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 5 週齢、体重 251~305g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠:

微粉末にした検体を注射用水を用いて希釈した 5、10、25 及び 50%(w/w)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、投与 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%(調製限界濃度)とした。

感 作; 試験開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。非感作群には溶媒である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照; 当試験機関で同時期に実施したジノテフラン 1%粒剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験(資料 3-1-2)の結果を併用した。

観察項目: 惹起開始 24 及び 48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により、採点した。また、一般症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)				
				皮膚反応	24時間					48時間					24時間			48時間			
					皮膚反応評点																
										0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体	感作群	20	50%検本	50%検本	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
	非感作群	20	注射用水	50%検本	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
陽性対照	感作群	10	1w/v% DNCB	0.25w/v% DNCB	紅斑	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	2.9	2.5	10	100		
					浮腫	5	5	0	0	0	5	5	0	0	0						
	非感作群	10	エタノール	0.25w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	10	0	0	0	0	10	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、感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。なお、各試験群とも一般状態及び体重に被験物質投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 20%水溶剤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。

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 5~6 週齢、体重 310~374g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 20 匹、陽性対照感作群 10 匹(1 例偶発的な死亡動物がみられた)、陽性対照非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler 法

投与量設定根拠;

検体を注射用水を用いて希釈した 5、10、25 及び 50%(w/w%)の計 4 濃度を、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)にあらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。一方、陽性対照感作群には 2,4-Dinitrochlorobenzene(DNCB)の 1w/v% エタノール溶液を、また、各非感作群には溶媒である注射用水又はエタノールを同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに検体感作群及び非感作群について、50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照感作群及び非感作群には 0.25w/v%DNCB エタノール溶液を同様に投与した。

観察項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Draize 法により採点した。また、中毒症状は毎日、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数										平均評点		陽性動物数	陽性感作率(%)				
				皮膚反応	24時間					48時間					24時間			48時間			
					皮膚反応評点																
										0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体	感作群	20	50%検本	50%検本	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
	非感作群	20	注射用水	50%検本	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0						
陽性対照	感作群	9	1w/v% DNCB	0.25w/v% DNCB	紅斑	0	3	6	0	0	0	4	5	0	0	1.8	1.7	9	100		
					浮腫	8	1	0	0	0	8	1	0	0	0						
	非感作群	10	エタノール	0.25w/v% DNCB	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0		
					浮腫	10	0	0	0	0	10	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、感作群及び非感作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。

陽性対照感作群の 1 例が感作誘導開始 5 日後に死亡した。しかし、剖検、一般症状の異常が見られなかったため偶発的なものと判断された。その他の動物では、一般状態の異常は認められなかった。

なお、体重については各試験群とも検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.5%粉剤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。

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 3-1-8)

試験機関: ボンリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 313~370g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠:

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				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	50%検体	50%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	50%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照*	感作群	10	1w/v%DNCB	0.25w/v%DNCB	0	0	0	10	0	0	0	10	3.0	3.0	10	100
	非感作群	5	エタノール	0.25w/v%DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

\* 陽性対照試験は本試験とは別に試験実施機関で定期的に行っている最新のデータを用いた。

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。  
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.35%粉剤に皮膚感作性はないと判断される。

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 10%液剤(MTI-446 液剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 5~6 週齢、体重 305~386g、

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠:

検体原液(100%)及び注射用水を用いて 50、25 並びに 10%(w/v%)に調製した検体を側胸部の皮膚に 6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、100 及び 50%では評点 1 の紅斑が見られたが、25%以下の濃度では刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導は軽度な刺激性を示す最大濃度の 100%、惹起濃度は最大無刺激濃度の 25%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胸部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 100%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胸部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 25%濃度の検体 0.2ml を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は、試験期間中 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				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	100%検体	25%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	25%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照*	感作群	10	1w/v%DNCB	0.25w/v%DNCB	0	0	3	7	0	1	5	4	2.7	2.3	10	100
	非感作群	5	エタノール	0.25w/v%DNCB	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

\* 陽性対照試験は本試験とは別に試験実施機関で定期的に行っている最新のデータを用いた。

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。  
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 10%液剤に皮膚感作性はないと判断される。

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 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験(資料 3-1-6)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体組成: 3.0%粒剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 354~401g、

検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠;

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には媒体である注射用水を同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				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	50%検体	50%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	50%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。  
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体に皮膚感作性はないと結論された。

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。

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 3-1-10)

試験機関: ポズリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成:

試験動物: ハートレー系雌モルモット、試験開始時 6 週齢、体重 307~385g、  
検体感作群 20 匹、検体非感作群 10 匹

試験期間: 48 時間観察

方 法: Buehler Test 法

投与量設定根拠;

注射用水を用いて 50、25、10 及び 5%(w/v%)に調製した検体を側胴部の皮膚に、6 時間閉塞貼付し、検体除去 24 及び 48 時間後に観察を行った結果、各濃度とも刺激性変化は認められなかった。

したがって、感作誘導及び惹起濃度を 50%とした。

感 作; 感作開始日(0 日)に、あらかじめ刈毛・剃毛した左側胴部の皮膚に、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。同様の操作を 7 日ごとに合計 3 回実施した。また、非感作群には注射用水を同様に投与した。

一方、陽性対照試験は本試験とは別に本試験実施機関で定期的に行っている最新のデータ(2003 年 7 月 2 日~2003 年 12 月 18 日実施)を用いた。

陽性対照物質として DNCB(2,4-Dinitrochlorobenzene)1%エタノール溶液 0.2mL を直径 2.5cm のパッチに塗布し、検体感作と同様に投与した。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、あらかじめ刈毛・剃毛した右側胴部の皮膚に、検体感作群及び非感作群について、直径 2.5cm のパッチに 50%濃度の検体 0.2mL を塗布し、6 時間閉塞貼付した。

陽性対照試験では、DNCB0.25%エタノール溶液 0.2mL を投与した。

試験項目: 検体除去 24 及び 48 時間後に投与部位の紅斑及び浮腫の有無等を、肉眼的に観察し、Magnusson & Kligman 法の評価基準により採点した。一般状態は感作 30 日後まで 1 日 1 回観察した。また、体重は感作誘導開始日、最終感作日、惹起日及び惹起 2 日後に測定した。

結 果: 各観察時間において、皮膚反応が認められた動物数及びその評点を次頁に示す。

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。

群	供試動物数	感作物質	惹起物質	感作反応動物数								平均評点		陽性動物数	感作陽性率(%)	
				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	50%検体	50%検体	20	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	注射用水	50%検体	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	10	DNCB 1%のエタノール溶液	DNCB 0.25%のエタノール溶液	0	0	2	8	0	0	2	8	2.8	2.8	10	100
		10		エタノール	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	5	エタノール	DNCB 0.25%のエタノール溶液	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
		5		エタノール	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

感作陽性率(%)=感作陽性動物数/供試動物数×100

検体感作群及び非感作群とも皮膚反応は認められず、陽性率はいずれも0%であった。  
 なお、各試験群とも一般状態及び体重に検体投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、本検体に皮膚感作性はないと結論された。