

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アグロ株式会社にある。

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アグロ株式会社にある。

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						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						

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事から、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アグロ株式会社にある。

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						
2						
3						
4						
5						
6						
8						
9						
11						
12						
13						

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アグロ株式会社にある。

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						
3						
9						
10						
23						
29						
30						
45						
51						
52						
57						
80						
86						
87						

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アグロ株式会社にある。

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		
投与量(ppm)	1600	8000	24000	1600	8000	24000
コレステロール (5週)						
GPT (5週)						
(14週)						
GOT (14週)						
γ -GTP (5週)						

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アグロ株式会社にある。

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						
		1600						
		8000 ↓						
		24000 ↓						

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、精巢上部、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					

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アグロ株式会社にある。

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、精巣上体、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、膵臓、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。)

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アグロ株式会社にある。

(6)反復経口投与神経毒性

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 週間亜急性神経毒性試験

(資料 21-1-1)

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、試験開始時 46~52 日齢、体重: 雄 207-297g 雌 146-205g、
1 群雌雄各 10 匹、

試験期間: 13 週間投与(2000 年 10 月 24 日~2001 年 1 月 26 日)

投与方法: 検体を 500、5000、50000ppm の用量で基礎飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させ
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、投与後 2、4、8 及び 13 週に実施した。

(FOB)

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

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アグロ株式会社にある。

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(ppm)	500	5000	50000	500	5000	50000
検査時期(週)						
立ち上がり回数						
排尿回数						
握力(後肢)						
着地 開脚幅						
体温						

オープンフィールド内観察では、50000ppm 投与群の雌で投与後 2 週に平均立ち上がり回数の低値、5000 又は 50000ppm 投与群の雄で投与後 4 週に平均排尿回数の低値、500ppm 投与群の雌で投与後 2 週に平均後肢握力の高値、50000ppm 投与群の雌で投与後 8 週に平均着地開脚幅の高値、50000ppm 投与群の雌で投与後 2 週に平均体温の低値が認められたが、これらの変化に用量依存性はなく、すべての群において時間経過と一致せず、変化の度合いが低いこと、あるいは量的な差がわずかなことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

自発運動量； 投与前、投与後 2、4、8 及び 13 週に実施した。

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(ppm)	500	5000	50000	500	5000	50000
検査時期(週)						
自発運動量						

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アグロ株式会社にある。

投与後 2 週を除きすべての試験期間で対照群と同様の傾向を示した。投与後 2 週に、500ppm 投与群の雌及び 5000ppm 投与群の雄において、40 分間の試験時間内の累積 10 分間部分区間数のいくつかで、対照動物と比較して統計学的に有意な高値を示した。これらの差は用量依存的ではなく、40 分の全試験期間を通じこれらの動物の全体を通じた運動量に重大な影響を与えなかったため、検体投与に関連したものではないと考えられた。

50000ppm 投与群の雌における投与後 2 週での本運動量低下と検体投与との関連は不明であるが、投与期間中の他のすべての試験時間において、本群の運動性に対照群の雌との統計学的な有意差は認められず、FOB 試験中の行動変化(たとえば、オープンフィールド内での自発運動はすべての試験群で同様であった)と相関性が認められなかったため、本変化は有害ではなく、また神経毒性を示すものでもないと考えられた。

体重変化：投与前、投与日、その後は週 1 回及び FOB 試験日に測定した。

対照群と比較し、統計学的に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	50000	500	5000	50000
第 2 週						
第 3 週						
第 4 週						
第 5 週						
第 6 週						
第 7 週						
第 8 週						
第 9 週						
第 10 週						
第 11 週						
第 12 週						
第 13 週						
第 14 週						

50000ppm 投与群の雌雄において投与後 2~14 週の平均体重が、対照群動物と比較して統計学的に有意な低値を示した。50000ppm 投与群の雄における毎週の平均体重は、対照群の雄より 17~22%低値であり、雌の毎週の平均体重は対照群の雌より 14~19%低値であった。これらの体重低値は検体投与に関連した毒性学的影響と考えられた。

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アグロ株式会社にある。

摂餌量； 全動物の摂餌量を投与期間中毎週記録した。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた測定週を下表に示す。

群 投与量(ppm)	雄			雌		
	500	5000	50000	500	5000	50000
第 1 週						
第 2 週						
第 3 週						
第 4 週						
第 5 週						
第 6 週						
第 7 週						
第 8 週						
第 9 週						
第 10 週						
第 11 週						
第 12 週						
第 13 週						

50000ppm 投与群の雌雄における毎週の平均摂餌量は、対照群動物と比較して有意に低値であった。投与期間中の数週間で、対照群との有意差が認められた。

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)		500	5000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	33	327	3413
	雌	40	400	3806

肉眼的病理検査； 第 14 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、
全脊髄、頸部脊髄背根神経節、腰部脊髄背根神経節、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

検体投与と関連する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作
製し、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、脊髄

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アグロ株式会社にある。

(頸部、胸部及び腰部)、頸部脊髄背根神経節、腰部脊髄背根神経節、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
検体投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性神経毒性試験における影響として、50000ppm 投与群において平均体重、体重増加量及び摂餌量が毒性学的に低値を示した。従って本試験における最大無毒性量は雌雄とも 5000ppm(雄 327mg/kg/day、雌 400mg/kg/day)と考えられた。一方、一般状態観察所見又は FOB 試験期間中に評価した神経行動項目に検体投与の影響は認められなかった。検体投与との関連性が考えられる神経行動又は神経組織学的所見が認められなかったので、神経毒性的無毒性量は雌雄とも 50000ppm(雄 3413mg/kg/day、雌 3806mg/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アグロ株式会社にある。

(7)1 年間反復経口投与毒性及び発がん性

ジノテフラン(MTI-446)のラットを用いた飼料混入投与による 104 週間慢性毒性・発がん性試験
(資料 5-1-1)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 173-271g 雌 143-204g

対照群及び 20000ppm 投与群; 1 群雌雄各 100 匹

60、200、2000ppm 投与群; 1 群雌雄各 90 匹

(各群雌雄各 10 匹を投与 26、52、78 週後に中間計画殺。対照群と 20000ppm 投与群の雌雄各 10 匹を 26 週間投与後 6 週間回復後計画殺)

試験期間: 24 ヶ月(104 週)間(1997 年 6 月 12 日-1999 年 6 月 16 日)

投与方法: 検体を 0、60、200、2000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月(104 週)間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 11 週までは毎週、12 週から 33 週までは隔週、それ以後は 1 月に 1 度調製した。

投与用量設定根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び死亡率を毎日 2 回観察した。

投与期間中、検体投与による症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量(ppm)		0	60	200	2000	20000
死亡率 (%)	雄					
	雌					

死亡率について検体投与の影響は認められなかった。

体重変化; 全動物の体重を投与開始後 14 週までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。

20000ppm 投与群の雌雄で投与 2 週目より統計学的に有意な低体重が観察され、投与期間中に対照群との差が雄では 10%以内の差であったが、雌では 10%以上で推移し 26、50、78 及び 105 週時の体重は対照群のそれぞれ 91、84、78 及び 75%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アグロ株式会社にある。

2000ppm 以下の投与群雌雄における体重は対照群と同様に推移した。

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				
	投与量 (ppm)	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
2 週									
6									
10									
14									
18									
22									
26									
30									
34									
38									
42									
46									
50									
54									
58									
62									
66									
70									
74									
78									
82									
86									
90									
94									
98									
102									
105									

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アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を投与開始後 13 週までは毎週、その後は 4 週に 1 回測定した。また、投与開始後 13 週までの食餌効率も算出した。

20000ppm 投与群の雌雄における摂餌量は投与期間の大部分で対照群に比し有意に低値を示した。

2000ppm の雌及び 200ppm 投与群の雄においても一部で対照群に比し低値が認められたが、偶発的変化であり毒性学的意義はないと判断した。

食餌効率において、20000ppm 投与群の雌雄が投与 1 週目に低値を示したが、その後は対照群と同程度であった。2000ppm 以下の投与群に対照群との差は認められなかった。

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			
投与量 (ppm)	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
1 週								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
17								
21								
25								
29								
33								
37/38								
41								
45								

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アグロ株式会社にある。

摂餌量に統計的有意差の認められた週(つづき)

性別	雄				雌			
	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
49								
53								
57								
65								
69								
73								
77								
89								

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量を下表に示す。

検体投与量(ppm)		60	200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.980	9.888	99.716	991.213
	雌	3.807	12.501	127.317	1332.466

飲水量； 各群各性 10 匹の動物を投与 13 週までは毎週、それ以後は 4 週間毎に、1 週間のうち 2 日間の飲水量を給水瓶を用いて測定した。

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	雄				雌			
	60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
6 週								
7								
10								
21								
29								
61								

投与期間中雌雄の投与群における飲水量は増減したが、変動幅が広く、一貫性や用量関連性に乏しく、毒性学的に重要な所見とは判断しなかった。

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アグロ株式会社にある。

血液学的検査； 投与開始後 27、53、79、105 週に各群各性 10 例ずつについて頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。また、26 週間投与後 6 週間休薬し投与開始後 33 週に雌雄の対照群及び 20000ppm 投与群について同様の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、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

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。

なお、白血球百分比については各白血球分画の計算値 ($\times 10^3/\mu l$) の成績を比較に用いた。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
平均赤血球容積 (MCV)	27								
白血球数：リンパ球	27								
平均赤血球血色素量 (MCH)	33								
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	33								
白血球数：単球	33								
ヘマトクリット値	79								
白血球数	105								
白血球数：分葉核好中球	105								

血液学的検査において、一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が観察されたが投与量及び投与期間に相関した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た血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

血糖、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、グロブリン (計算値)、アルブミン/グロブリン比、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセライド、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、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、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次ページに表で示す。

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アグロ株式会社にある。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
トリグリセライド	27								
クレアチニン	33								
総蛋白	33								
アルブミン	33								
カルシウム	33								
カリウム	33								
塩素	53								
クレアチンキナーゼ	53								
	79								
尿素窒素	53								
	79								
ナトリウム	79								

血液生化学的検査において、一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が観察されたが投与量及び投与期間に相関した変化は認められなかった。

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、比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、色調、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下表に示す。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
尿量	27								
尿比重	27								
pH	105								

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アグロ株式会社にある。

一部の項目に投与群と対照群間に統計学的有意差が観察されたが投与量及び投与期間に相関した変化は認められなかった。

眼科的検査； 投与開始前 1 回及び開始後 26、52、79、104 週に雌雄の全生存動物について、また、26 週間投与後 6 週間休薬し投与開始後 33 週に雌雄の対照群及び 20000ppm 投与群の全例について眼科的検査を実施した。

投与 33 週以降の検査において、慢性涙腺炎、角膜炎、点状出血、虹彩炎、白内障、慢性前部ぶどう膜炎などが散見されたが、検体投与の影響と考えられる用量相関性の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アグロ株式会社にある。

臓器重量； 投与 27、53、79 週後の定期計画殺時に各用量群の雌雄 10 匹について、また、105 週後最終計画殺時には 0、60、200、2000 及び 20000ppm 投与群において、それぞれ雄では 9、9、8、10、10 匹、雌では 10、10、10、9、10 匹について以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。また、26 週間投与後 6 週間休薬し投与開始後 33 週に雌雄の対照群及び 20000ppm 投与群の各 10 匹について同様の臓器を測定した。

副腎(両側)、脳、精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、下垂体、前立腺、脾臓、精囊(両側)、精巣(両側)、胸腺、甲状腺/上皮小体(両側)、子宮及び膣

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。

検査項目	検査週	用量群 (ppm)							
		雄				雌			
		60	200	2000	20000	60	200	2000	20000
最終体重	79								
	105								
脳	対体重比	33							
	対体重比	53							
	重量	79							
	対体重比								
肝臓	対体重比	27							
	重量	53							
	対体重比								
	重量	79							
	対脳重量比								
子宮	対体重比	53							
	対体重比	79							
前立腺	重量	79							
	対脳重比								
腎臓	重量	105							
卵巣	対体重比	105							
精巣	対体重比	105							

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アグロ株式会社にある。

105 週時に卵巣の対体重比が増加したが、これは嚢胞を有する 1 例の卵巣重量が増加したことによるものであり、検体投与の影響とは判断しなかった。

その他各検査週に一部の臓器の重量、対体重比、対脳重量比が増減したが、投与量及び投与期間に相関し、かつ、病理組織学的検査において対応する変化の認められたものはなかった。

肉眼病理学的検査； すべての動物について剖検した。

雌において、子宮の腫瘤が途中死亡・切迫殺動物の 20000ppm 投与群で有意に増加し、また全動物においても有意差は認められなかったものの 2000 および 20000ppm 投与群で増加傾向を示した。しかし、病理組織学的検査では子宮に種々の病変が見られたが対照群に比し有意に増加した腫瘍性病変は認められなかったため、検体投与の影響とは判断しなかった。

その他の所見に投与量と投与期間に相関した変化は認められなかった。

発生頻度が対照群に比較して統計学的に有意に増減した肉眼所見を下表に示す。また、統計学的に有意差はないが増加傾向を示した所見も記載した。

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
79 週	臓器	所見/検査動物数										
		検査動物数										
	肝臓	びまん性褪色										
		赤色点/斑										
	乳腺 (雌)	検査動物数										
肥大												
105 週	副腎	検査動物数										
		皮質肥大										
	外貌	検査動物数										
		肥満										
	脳	検査動物数										
		圧迫(視床下部)										
	肝臓	検査動物数										
		赤色点/斑										
	下垂体	検査動物数										
		肥大										
腫瘤												

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アグロ株式会社にある。

統計学的有意差を示す肉眼所見(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
途 中 死 亡 ・ 切 迫 殺	臓器	所見/検査動物数										
	外貌	検査動物数										
		肥満										
		削瘦										
		鼻部排泄物										
		消化管腔拡張										
		切歯不整合										
		被毛汚濁										
	腎臓	検査動物数										
		表面粗さ										
	脳	検査動物数										
		圧迫(視床下部)										
	リンパ節 (鼠径)	検査動物数										
		肥大										
	乳腺 (雌)	検査動物数										
		肥大										
	下垂体	検査動物数										
		腫瘤										
		赤色点/斑										
	脾臓	検査動物数										
		肥大										
	胃	検査動物数										
		暗色点/斑										
		前胃びらん・潰瘍										
	子宮	検査動物数										
		腫瘤										
	膣	検査動物数										
		軟凝塊様物										

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アグロ株式会社にある。

統計学的有意差を示す肉眼所見(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
全 投 与 期 間	臓器	所見/検査動物数										
	副腎	検査動物数										
		皮質肥大										
	外貌	検査動物数										
		肥満										
		消化管腔拡張										
		会陰部・肛門部汚濁										
	腎臓	検査動物数										
		斑状										
	肝臓	検査動物数										
		びまん性褪色										
		斑状										
		赤色点/斑										
	リンパ節 (腋下)	検査動物数										
		肥大										
	リンパ節 (鼠径)	検査動物数										
		肥大										
	リンパ節 (腸間膜)	検査動物数										
		びまん性暗調化										
	骨格筋	検査動物数										
		腫瘤										
	胃	検査動物数										
		腺胃暗調点/斑										
		腺胃赤色点/斑										
		腺胃壁肥厚										
		前胃びらん/潰瘍										
	胸腺	検査動物数										
		赤色点/斑										
	臍部	検査動物数										
		胼胝										
	乳腺 (雌)	検査動物数										
		腫瘤										
		肥大										

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アグロ株式会社にある。

統計学的有意差を示す肉眼所見(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	子宮	検査動物数										
		腫瘍										
	膣	検査動物数										
		漿液様物質										

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製した。

副腎（両側）、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巢上体（両側）、眼球（両側）、食道、大腿骨及び骨髓（遠位端関節面）、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓（両側）、肉眼的異常部位、肝臓、肺（主要気管支を含む）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺（雌のみ）、膵臓、腫瘍及び周辺組織、骨格筋（大腿部）、卵巣（両側）、眼神経（両側）、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、精のう（両側）、皮膚、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸椎及び骨髓、胃、精巢、胸腺、甲状腺及び上皮小体（両側）、舌、気管、膀胱、子宮、膣

顕微鏡観察を以下の動物について実施した。

対照群、20000ppm 投与群、途中死亡・切迫殺動物：

上記全組織

60、200 及び 2000ppm 投与群：

肉眼的異常部位、副腎（両側）、腫瘍、肺、肝臓、腎臓（両側）、下垂体、上皮小体、甲状腺、精巢（両側）、精のう、前立腺、精巢上体（両側）、雌の乳腺、卵巣、子宮、膣

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アグロ株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

投与期間全体における発生頻度において統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。なお、統計学的検定結果は全検査臓器について対照群と 20000ppm 投与群間で比較し、その他の投与群では前記した指定臓器における検定結果を表示した。

20000ppm 投与群の雄において下記の病変が増加あるいは増加傾向を示した。

腎臓： 腎盂鉍質沈着、リンパ組織球系細胞浸潤、尿細管上皮塩基性変性、腎盂拡張、腎盂潰瘍、尿細管上皮基底膜肥厚

前立腺： 慢性活動性炎症

甲状腺： ろ胞のう腫

胸腺： リンパ球減少

これらの病変の各検査週における発生頻度を対照群と 20000ppm 投与群で比較し下表に示す。

雄の対照群及び 20000ppm 投与群における腎臓、前立腺、甲状腺及び胸腺の主要所見

検査週	27		53		79		105		全動物	
臓器・所見/用量群 (ppm)	0	20000	0	20000	0	20000	0	20000	0	20000
腎臓： 検査動物数										
腎盂鉍質沈着										
リンパ組織球系細胞浸潤										
尿細管上皮塩基性変性										
腎盂拡張										
腎盂潰瘍										
尿細管上皮基底膜肥厚										
前立腺： 検査動物数										
慢性活動性炎症										
甲状腺： 検査動物数										
ろ胞のう腫										
胸腺： 検査動物数										
リンパ球減少										

20000ppm 投与群の雄では、腎盂鉍質沈着、リンパ組織球系細胞浸潤、尿細管上皮塩基性変性、腎盂拡張、腎盂潰瘍および尿細管上皮基底膜肥厚の発現頻度に統計学的に有意な増加傾向が認められた。リンパ組織球系細胞浸潤は比較的軽度な変化であり、この系統のラットでよくみられる変化であったことから、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。腎盂拡張および腎盂潰瘍は、石灰沈着に起因する病

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アグロ株式会社にある。

変と考えられた。同群の雌では、腎盂石灰沈着の発現頻度の増加は認められなかった。

尿細管上皮塩基性変性および尿細管基底膜肥厚は、慢性進行性ネフロパシー症候群を構成し、現在はネフロパシーにまで進行していないが、将来ネフロパシーにまで進行する恐れのある腎変化を記録するために用いた。統計学的解析で、雄における慢性進行性ネフロパシーに減少傾向が認められたことから、尿細管上皮塩基性変性および尿細管基底膜肥厚の発現頻度の増加は、慢性進行性ネフロパシーの発現頻度の減少に関連していた。したがって、尿細管上皮塩基性変性および尿細管基底膜肥厚の発現頻度の増加は、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。雄では、前立腺における慢性活動性炎症および甲状腺における濾胞性嚢腫の発現頻度に有意な増加傾向が認められたが、これらはこの系統のラットでよくみられる症状であり、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。また、胸腺におけるリンパ球減少の発現頻度に統計学的に有意な増加が認められたが、毒性学的な悪影響とは考えられなかった。ここでは、リンパ球枯渇という用語を、胸腺において数日前に枯渇したことを示す組織学的証拠が認められた場合、胸腺におけるリンパ球の減少を定義するために用いた。萎縮という用語は、胸腺における長期間のリンパ球消失を定義するために用いた。

20000ppm の雌及び 2000ppm 以下の投与群雌雄に検体投与による影響は認められなかった。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 2 に示す。

表中、造血系腫瘍(X)とは各臓器で認められた組織球性肉腫(M)またはリンパ腫(M)を示す。

全動物投与群において対照群に比し統計学的に有意に増減した腫瘍性病変を抜粋して下表に示す。なお、中間用量群のみでの変動および肺の転移性癌の増加など病理組織学的考察から除外した病変についても表中に示した。

統計学的検定結果は、全検査臓器について対照群と 20000ppm 投与群の定期計画殺例及び全用量群の途中死亡・切迫殺例について示し、前記した指定臓器においては定期計画殺に供したその他の投与群についても記載した。

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アグロ株式会社にある。

統計学的有意差を示す腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
79 週	乳腺	検査動物数										
		線維腺腫										
10 5 週	副腎	検査動物数										
		褐色細胞腫										
	甲状腺	検査動物数										
		C細胞腺腫										
	骨 胸骨	検査動物数										
		脂肪腫										
	心臓	検査動物数										
		造血系腫瘍										
	舌	検査動物数										
		未分化肉腫										
	皮膚	検査動物数										
		角化棘細胞腫										
		扁平上皮乳頭腫										
	脾臓	検査動物数										
		造血系腫瘍										
	胸腺	検査動物数										
		胸腺癌										
		造血系腫瘍										
	乳腺	検査動物数										
		線維腺種										
血液	検査動物数											
	リンパ腫											

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アグロ株式会社にある。

統計学的有意差を示す腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
途中 計画 殺	臓器	所見/検査動物数										
		副腎	検査動物数									
		褐色細胞腫										
	肺	検査動物数										
		転移性癌										
	乳腺	検査動物数										
腺種												
全 投 与 期 間	副腎	検査動物数										
		褐色細胞腫										
	下垂体	検査動物数										
		腺腫										
	甲状腺	検査動物数										
		C細胞腺腫										
		C細胞癌										
		C細胞腺腫/癌										
		C細胞過形成										
	胃 (腺胃)	検査動物数										
		造血系腫瘍										
	皮膚	検査動物数										
		角化棘細胞腫										
		線維肉腫										
	子宮	検査動物数										
		子宮内膜間質ホリーフ*										
	肺	検査動物数										
		転移性癌										

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アグロ株式会社にある。

20000ppm 投与群の雄において甲状腺の C 細胞腺腫の発生頻度が増加(17%)したが、当該研究所の背景データの範囲内(1.7-24%)の変化であった。また、C 細胞腺腫と C 細胞癌とを合計した頻度には対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。さらに、通常ある組織の腫瘍が増加する場合には過形成病変も増加するが、これらの動物において C 細胞過形成は増加しなかった。したがって、本腫瘍が検体投与により増加したとは判断しなかった。

その他の腫瘍性病変の発生頻度に増加は認められなかった。

20000ppm 投与群雌及び 2000ppm 以下の投与群における雌雄の腫瘍性病変に検体投与の影響は認められなかった。

なお、2000 及び 20000ppm 投与群の雌において、肉眼的病理学的検査のプールしたデータから、剖検時の子宮における腫瘍の発現頻度に増加が認められ、この変化は病理組織学的に主として子宮内膜間質ポリープによるものであった。雌における良性子宮内膜間質ポリープの発現頻度増加は、歴史的背景データの範囲内(1.0~14%)にあり検体に関連した変化とは考えられなかった。また、子宮の病理組織学的検査では 2000ppm 投与群における線維化(2000ppm 投与群 4/90 例、対照群 0/100 例)を除き対照群に比し有意に増加した病変は認められなかった。

以上の結果から、20000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が見られたが、雄の変化は軽度で対照群との差は 10%以内であったため、毒性影響とは判断しなかった。2000ppm 以下の投与群雌雄に検体投与の影響は認められなかった。

従って、本試験における最大無毒性量(NOEL)は、雄で 20000ppm(991.213mg/kg/日)、雌で 2000ppm(127.317mg/kg/日)と判断される。

また、発がん性はないものと考えられる。

(申請者注:20000ppm 投与群の雌雄で投与 2 週目より統計学的に有意な低体重が観察され、申請者として、検体による影響と判断した。以上のことから、雄雌とも 2000ppm(雄 100mg/kg/day、雌 127mg/kg/day)を最大無毒性量と判断した。)

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アグロ株式会社にある。

表 1. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
臓器	所見/検査動物数											
全 投 与 期 間	副腎	検査動物数										
		皮質のう腫										
		皮質のう腫様変性										
		皮質網状帯空胞変性										
		皮質髓外造血										
		皮質細胞肥大										
		皮質血栓										
	精巣 上体	検査動物数										
		リンパ組織球系細胞浸潤										
	眼	検査動物数										
		角膜急性炎症										
		角膜血管新生										
	腎臓	検査動物数										
		尿細管上皮塩基性変性										
		蛋白様円柱										
		腎盂拡張										
		リンパ組織球系細胞浸潤										
		腎盂化膿性炎症										
		鉍質沈着										
		腎盂鉍質沈着										
		慢性進行性腎症										
		色素沈着										
		尿細管基底膜肥厚										
		腎盂潰瘍										
	肝臓	検査動物数										
		のう腫様変性										
		好酸性細胞小増殖巣										
髓外造血												
肝細胞肥大												

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アグロ株式会社にある。

表 1. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	肝臓	検査動物数										
		血管拡張										
		肝細胞空胞変性										
	肺	検査動物数										
		リンパ組織球系細胞浸潤										
		肺胞内食細胞浸潤										
		急性炎症										
	乳腺 (雌)	検査動物数										
		乳腺のう腫										
		鉍質沈着										
	卵巣	検査動物数										
		のう胞										
	膵臓	検査動物数										
		腺胞萎縮										
	上皮 小体	検査動物数										
		過形成										
	下垂体	検査動物数										
		過形成										
	前立腺	検査動物数										
		リンパ組織球系細胞浸潤										
		慢性活動性炎症										
		化膿性炎症										
	胃	検査動物数										
		前胃水腫										
	精巣	検査動物数										
		萎縮/変性										
		鉍質沈着										
	胸腺	検査動物数										
リンパ球減少												

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アグロ株式会社にある。

表 1. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変(つづき)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
	臓器	所見/検査動物数										
全 投 与 期 間	甲状腺	検査動物数										
		甲状舌骨管のう腫										
		C細胞過形成										
	子宮	検査動物数										
		線維化										

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
副腎 皮質	検査動物数	雄																				
		雌																				
	腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	癌(M)	雄																				
		雌																				
	癌(N)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
副腎 髄質	検査動物数	雄																				
		雌																				
	褐色細胞腫(B)	雄																				
		雌																				
悪性褐色細胞腫(M)	雄																					
	雌																					
肺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	扁平上皮癌(M)	雄																				
		雌																				
	肉腫(N)	雄																				
		雌																				
	癌(N)	雄																				
		雌																				
造血系腫瘍(X)	雄																					
	雌																					

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
副腎 皮質	検査動物数	雄																
		雌																
	腺腫(B)	雄																
		雌																
	癌(M)	雄																
		雌																
	癌(N)	雄																
		雌																
	造血系腫瘍(X)	雄																
		雌																
副腎 髄質	検査動物数	雄																
		雌																
	褐色細胞腫(B)	雄																
		雌																
悪性褐色細胞腫(M)	雄																	
	雌																	
肺	検査動物数	雄																
		雌																
	扁平上皮癌(M)	雄																
		雌																
	肉腫(N)	雄																
		雌																
	癌(N)	雄																
雌																		
造血系腫瘍(X)	雄																	
	雌																	

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後						
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000		
腎臓	検査動物数	雄																						
		雌																						
	脂肪腫(B)	雄																						
		雌																						
	尿細管腺腫(B)	雄																						
		雌																						
	移行上皮癌(M)	雄																						
雌																								
尿細管癌(M)	雄																							
	雌																							
肉腫(N)	雄																							
	雌																							
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
肝臓	検査動物数	雄																						
		雌																						
	肝細胞腺腫(B)	雄																						
		雌																						
	胆管腺腫(B)	雄																						
		雌																						
	肝細胞癌(M)	雄																						
雌																								
癌(N)	雄																							
	雌																							
肉腫 N)	雄																							
	雌																							
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
腎臓	検査動物数	雄																
		雌																
	脂肪腫(B)	雄																
		雌																
	尿細管腺腫(B)	雄																
		雌																
	移行上皮癌(M)	雄																
雌																		
尿細管癌(M)	雄																	
	雌																	
肉腫(N)	雄																	
	雌																	
造血系腫瘍(X)	雄																	
	雌																	
肝臓	検査動物数	雄																
		雌																
	肝細胞腺腫(B)	雄																
		雌																
	胆管腺腫(B)	雄																
		雌																
	肝細胞癌(M)	雄																
雌																		
癌(N)	雄																	
	雌																	
肉腫 N)	雄																	
	雌																	
造血系腫瘍(X)	雄																	
	雌																	

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
骨髓、 大腿骨	検査動物数	雄 雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																					
骨髓、 胸骨	検査動物数	雄 雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																					
骨、 胸骨	検査動物数	雄 雌																					
	脂肪腫(B)	雄 雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																					
眼	検査動物数	雄 雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																					
脳	検査動物数	雄 雌																					
	星状膠細胞腫(B)	雄 雌																					
	稀突起膠細胞腫(B)	雄 雌																					
	髄膜腫(B)	雄 雌																					
	顆粒細胞腫(B)	雄 雌																					
	癌(N)	雄 雌																					

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
骨髓、 大腿骨	検査動物数	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
骨髓、 胸骨	検査動物数	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
骨、 胸骨	検査動物数	雄 雌															
	脂肪腫(B)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
眼	検査動物数	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
脳	検査動物数	雄 雌															
	星状膠細胞腫(B)	雄 雌															
	稀突起膠細胞腫(B)	雄 雌															
	髄膜腫(B)	雄 雌															
	顆粒細胞腫(B)	雄 雌															
	癌(N)	雄 雌															

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
脳	癌(I)	雄																					
		雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄																					
		雌																					
脊髓	検査動物数	雄																					
		雌																					
	星状膠細胞腫(B)	雄																					
		雌																					
心臓	検査動物数	雄																					
		雌																					
	癌(N)	雄																					
		雌																					
	肉腫(N)	雄																					
		雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄																					
		雌																					
骨格筋	検査動物数	雄																					
		雌																					
	線維肉腫(M)	雄																					
		雌																					
	未分化肉腫(M)	雄																					
		雌																					
	肉腫(I)	雄																					
		雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄																					
		雌																					

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
脳	癌(I)	雄																
		雌																
	造血系腫瘍(X)	雄																
		雌																
脊髄	検査動物数	雄																
		雌																
	星状膠細胞腫(B)	雄																
		雌																
心臓	検査動物数	雄																
		雌																
	癌(N)	雄																
		雌																
	肉腫(N)	雄																
		雌																
	造血系腫瘍(X)	雄																
		雌																
骨格筋	検査動物数	雄																
		雌																
	線維肉腫(M)	雄																
		雌																
	未分化肉腫(M)	雄																
		雌																
	肉腫(I)	雄																
		雌																
造血系腫瘍(X)	雄																	
	雌																	

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26週間投与後					33週間投与後					52週間投与後						
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000		
舌	検査動物数	雄																						
		雌																						
	未分化肉腫(M)	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						
食道	検査動物数	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						
脾臓	検査動物数	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
	肉腫(N)	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						
胸腺	検査動物数	雄																						
		雌																						
	胸腺癌(M)	雄																						
		雌																						
	未分化肉腫(M)	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期		性別	78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見		0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
舌	検査動物数	雄															
		雌															
	未分化肉腫(M)	雄															
		雌															
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
食道	検査動物数	雄															
		雌															
	造血系腫瘍(X)	雄															
		雌															
脾臓	検査動物数	雄															
		雌															
	癌(N)	雄															
		雌															
	肉腫(N)	雄															
		雌															
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
胸腺	検査動物数	雄															
		雌															
	胸腺癌(M)	雄															
		雌															
	未分化肉腫(M)	雄															
		雌															
	癌(N)	雄															
		雌															
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
気管	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
上皮小体	検査動物数	雄 雌																				
	腺腫(B)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
甲状腺	検査動物数	雄 雌																				
	濾胞細胞腺腫(B)	雄 雌																				
	C 細胞腺腫(B)	雄 雌																				
	神経節細胞腫(B)	雄 雌																				
	C 細胞癌(M)	雄 雌																				
	濾胞細胞癌(M)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
大動脈	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
気管	検査動物数	雄																
		雌																
	造血系腫瘍(X)	雄																
		雌																
上皮小体	検査動物数	雄																
		雌																
	腺腫(B)	雄																
		雌																
	造血系腫瘍(X)	雄																
		雌																
甲状腺	検査動物数	雄																
		雌																
	濾胞細胞腺腫(B)	雄																
		雌																
	C細胞腺腫(B)	雄																
		雌																
	神経節細胞腫(B)	雄																
雌																		
C細胞癌(M)	雄																	
	雌																	
濾胞細胞癌(M)	雄																	
	雌																	
造血系腫瘍(X)	雄																	
	雌																	
大動脈	検査動物数	雄																
		雌																
	造血系腫瘍(X)	雄																
		雌																

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後						
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000		
リンパ節、 腸間膜	検査動物数	雄																						
		雌																						
	血管腫(B)	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
下垂体	検査動物数	雄																						
		雌																						
	腺腫(B)	雄																						
		雌																						
	癌(M)	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
ハタゲ腺	検査動物数	雄																						
		雌																						
	腺腫(B)	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
リンパ節、 下顎	検査動物数	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
	肉腫(I)	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
リンパ節、 腸間膜	検査動物数	雄															
		雌															
	血管腫(B)	雄															
		雌															
癌(N)	雄																
	雌																
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
下垂体	検査動物数	雄															
		雌															
	腺腫(B)	雄															
		雌															
癌(M)	雄																
	雌																
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
ハタゲ腺	検査動物数	雄															
		雌															
	腺腫(B)	雄															
雌																	
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
リンパ節、 下顎	検査動物数	雄															
		雌															
	癌(N)	雄															
		雌															
肉腫(I)	雄																
	雌																
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
唾液腺	検査動物数	雄 雌																				
	肉腫(I)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
膵臓	検査動物数	雄 雌																				
	島細胞腺腫(B)	雄 雌																				
	腺房細胞腺腫(B)	雄 雌																				
	島細胞癌(M)	雄 雌																				
	肉腫(N)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
腺胃	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
前胃	検査動物数	雄 雌																				
	扁平上皮乳頭腫(B)	雄 雌																				
	扁平上皮癌(M)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
唾液腺	検査動物数	雄															
		雌															
	肉腫(I)	雄															
		雌															
	造血系腫瘍(X)	雄															
		雌															
脾臓	検査動物数	雄															
		雌															
	島細胞腺腫(B)	雄															
		雌															
	腺房細胞腺腫(B)	雄															
		雌															
	島細胞癌(M)	雄															
		雌															
肉腫(N)	雄																
	雌																
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
腺胃	検査動物数	雄															
		雌															
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
前胃	検査動物数	雄															
		雌															
	扁平上皮乳頭腫(B)	雄															
		雌															
	扁平上皮癌(M)	雄															
		雌															
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
十二指腸	検査動物数	雄 雌																				
	平滑筋腫(B)	雄 雌																				
空腸	検査動物数	雄 雌																				
	平滑筋肉腫(M)	雄 雌																				
	癌(N)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
回腸	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
盲腸	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
結腸	検査動物数	雄 雌																				
	肉腫(N)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
十二指腸	検査動物数	雄 雌															
	平滑筋腫(B)	雄 雌															
空腸	検査動物数	雄 雌															
	平滑筋肉腫(M)	雄 雌															
	癌(N)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
回腸	検査動物数	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
盲腸	検査動物数	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
結腸	検査動物数	雄 雌															
	肉腫(N)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
直腸	検査動物数	雄																				
		雌																				
	平滑筋肉腫(M)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
皮膚	検査動物数	雄																				
		雌																				
	基底細胞腫(B)	雄																				
		雌																				
	皮脂腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	線維腫(B)	雄																				
		雌																				
	角化棘細胞腫(B)	雄																				
		雌																				
	脂肪腫(B)	雄																				
		雌																				
	粘液腫(B)	雄																				
		雌																				
扁平上皮乳頭腫(B)	雄																					
	雌																					
扁平上皮癌(M)	雄																					
	雌																					
線維肉腫(M)	雄																					
	雌																					
横紋筋肉腫(M)	雄																					
	雌																					
未分化肉腫(M)	雄																					
	雌																					

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期		78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
直腸	検査動物数	雄 雌															
	平滑筋肉腫(M)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
皮膚	検査動物数	雄 雌															
	基底細胞腫(B)	雄 雌															
	皮脂腺腫(B)	雄 雌															
	線維腫(B)	雄 雌															
	角化棘細胞腫(B)	雄 雌															
	脂肪腫(B)	雄 雌															
	粘液腫(B)	雄 雌															
	扁平上皮乳頭腫(B)	雄 雌															
	扁平上皮癌(M)	雄 雌															
	線維肉腫(M)	雄 雌															
	横紋筋肉腫(M)	雄 雌															
	未分化肉腫(M)	雄 雌															

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後							
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000			
皮膚	造血系腫瘍(X)	雄																							
		雌																							
膀胱	検査動物数	雄																							
		雌																							
	造血系腫瘍(X)	雄																							
		雌																							
前立腺	検査動物数	雄																							
	腺腫(B)																								
	線維腫(B)																								
	造血系腫瘍(X)																								
精巣上体	検査動物数	雄																							
	肉腫(N)																								
	造血系腫瘍(X)																								
精巣	検査動物数	雄																							
	間細胞腫(B)																								
	悪性間細胞腫(M)																								
	造血系腫瘍(X)																								

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺						
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000		
皮膚	造血系腫瘍(X)	雄																	
		雌																	
膀胱	検査動物数	雄																	
		雌																	
	造血系腫瘍(X)	雄																	
		雌																	
前立腺	検査動物数	雄																	
	腺腫(B)																		
	線維腫(B)																		
	造血系腫瘍(X)																		
精巣上体	検査動物数	雄																	
	肉腫(N)																		
	造血系腫瘍(X)																		
精巣	検査動物数	雄																	
	間細胞腫(B)																		
	悪性間細胞腫(M)																		
	造血系腫瘍(X)																		

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
乳腺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	線維腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	線維腫(B)	雄																				
		雌																				
	脂肪腫(B)	雄																				
		雌																				
	癌(M)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
子宮頸部	検査動物数																					
	子宮内膜間質ホリープ(B)	雌																				
	子宮内膜間質肉腫(M)																					
	癌(N)																					
	造血系腫瘍(X)																					
検査動物数																						
卵巣	顆粒膜/莖膜細胞腫(B)	雌																				
	間質腫瘍(B)																					

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
乳腺	検査動物数	雄															
		雌															
	腺腫(B)	雄															
		雌															
	線維腺腫(B)	雄															
		雌															
	線維腫(B)	雄															
		雌															
	脂肪腫(B)	雄															
		雌															
	癌(M)	雄															
		雌															
	造血系腫瘍(X)	雄															
		雌															
子宮頸部	検査動物数																
	子宮内膜間質ホリフ(B)	雌															
	子宮内膜間質肉腫(M)																
	癌(N)																
	造血系腫瘍(X)																
卵巣	検査動物数	雌															
	顆粒膜/莖膜細胞腫(B)																
	間質腫瘍(B)																

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
卵巢	造血系腫瘍(X)	雌																					
子宮	検査動物数	雌																					
	線維腫(B)																						
	血管腫(B)																						
	子宮内膜間質ホリープ(B)																						
	癌(M)																						
	子宮内膜間質肉腫(M)																						
	造血系腫瘍(X)																						
膣	検査動物数	雌																					
	間質ホリープ(B)																						
	子宮内膜間質ホリープ(I)																						
リンパ節、 腋窩	検査動物数	雄																					
		雌																					
	癌(N)	雄																					
		雌																					
	肉腫(N)	雄																					
		雌																					
造血系腫瘍(X)	雄																						
	雌																						

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	
卵巣	造血系腫瘍(X)	雌																
子宮	検査動物数	雌																
	線維腫(B)																	
	血管腫(B)																	
	子宮内膜間質ホリフ(B)																	
	癌(M)																	
	子宮内膜間質肉腫(M)																	
膺	造血系腫瘍(X)																	
	検査動物数	雌																
	間質ホリフ(B)																	
子宮内膜間質ホリフ(I)																		
リンパ節、 腋窩	検査動物数	雄																
		雌																
	癌(N)	雄																
		雌																
	肉腫(N)	雄																
		雌																
造血系腫瘍(X)	雄																	
	雌																	

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
リンパ節、 腎臓	検査動物数	雄 雌																				
	癌(N)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
リンパ節、 腰部/腸 骨	検査動物数	雄 雌																				
	脂肪腫(B)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
血液	検査動物数	雄 雌																				
	リンパ腫(M)	雄 雌																				
	組織球性肉腫(M)	雄 雌																				
リンパ節、 縦隔	検査動物数	雄 雌																				
	癌(N)	雄 雌																				
	肉腫(I)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
リンパ節、 腎臓	検査動物数	雄 雌															
	癌(N)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
リンパ節、 腰部/腸 骨	検査動物数	雄 雌															
	脂肪腫(B)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
血液	検査動物数	雄 雌															
	リンパ腫(M)	雄 雌															
	組織球性肉腫(M)	雄 雌															
リンパ節、 縦隔	検査動物数	雄 雌															
	癌(N)	雄 雌															
	肉腫(I)	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後						
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000		
リンパ節、 前腸間 膜/脾臓	検査動物数	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						
包皮腺	検査動物数	雄																						
	造血系腫瘍(X)																							
骨、 その他	検査動物数	雄																						
		雌																						
	骨肉腫(M)	雄																						
		雌																						
尾	検査動物数	雄																						
		雌																						
	角化棘細胞腫(B)	雄																						
		雌																						
リンパ節、 その他	検査動物数	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						
腹腔	検査動物数	雄																						
		雌																						
	線維肉腫(M)	雄																						
		雌																						

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
リンパ節、 前腸間 膜/脾臓	検査動物数	雄 雌															
	癌(N)	雄 雌															
		雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
雄 雌																	
包皮腺	検査動物数	雄 雌															
	造血系腫瘍(X)	雄 雌															
骨、 その他	検査動物数	雄 雌															
	骨肉腫(M)	雄 雌															
雄 雌																	
尾	検査動物数	雄 雌															
	角化棘細胞腫(B)	雄 雌															
雄 雌																	
リンパ節、 その他	検査動物数	雄 雌															
	癌(N)	雄 雌															
		雄 雌															
造血系腫瘍(X)	雄 雌																
腹腔	検査動物数	雄 雌															
	線維肉腫(M)	雄 雌															
雄 雌																	

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後						
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000		
腹腔	未分化肉腫(M)	雄																						
		雌																						
	癌(N)	雄																						
		雌																						
肉腫(I)	雄																							
	雌																							
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
リンパ節、 鼠径	検査動物数	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
リンパ節、 気管気 管支	検査動物数	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
脂肪組 織	検査動物数	雄																						
		雌																						
	脂肪腫(B)	雄																						
		雌																						
粘液肉腫(M)	雄																							
	雌																							
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
口腔	検査動物数	雄																						
		雌																						
未分化癌(M)	雄																							
	雌																							

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000
腹腔	未分化肉腫(M)	雄															
		雌															
	癌(N)	雄															
		雌															
	肉腫(I)	雄															
		雌															
	造血系腫瘍(X)	雄															
		雌															
リンパ節、 鼠径	検査動物数	雄															
		雌															
	造血系腫瘍(X)	雄															
		雌															
リンパ節、 気管気 管支	検査動物数	雄															
		雌															
	造血系腫瘍(X)	雄															
		雌															
脂肪組 織	検査動物数	雄															
		雌															
	脂肪腫(B)	雄															
		雌															
	粘液肉腫(M)	雄															
		雌															
造血系腫瘍(X)	雄																
	雌																
	検査動物数	雄															
		雌															
口腔	未分化癌(M)	雄															
		雌															

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					26 週間投与後					33 週間投与後					52 週間投与後								
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000				
口腔	線維肉腫(M)	雄																								
		雌																								
耳介	検査動物数	雄																								
		雌																								
	線維肉腫(M)	雄																								
		雌																								
関節、 その他	検査動物数	雄																								
		雌																								
	造血系腫瘍(X)	雄																								
		雌																								
外耳道 皮脂腺	検査動物数	雄																								
		雌																								
	皮脂腺扁平上皮癌(M)	雄																								
		雌																								
胸腔	検査動物数	雄																								
		雌																								
	中皮腫(M)	雄																								
		雌																								
横隔膜	検査動物数	雄																								
		雌																								
	造血系腫瘍(X)	雄																								
		雌																								
皮下組 織	検査動物数	雄																								
		雌																								
	線維腫(B)	雄																								
		雌																								

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アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			78 週間投与後					104 週間投与後					途中死亡・切迫殺										
臓器	所見	性別	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000	0	60	200	2000	20000						
口腔	線維肉腫(M)	雄																					
		雌																					
耳介	検査動物数	雄																					
		雌																					
	線維肉腫(M)	雄																					
		雌																					
関節、 その他	検査動物数	雄																					
		雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄																					
		雌																					
外耳道 皮脂腺	検査動物数	雄																					
		雌																					
	皮脂腺扁平上皮癌(M)	雄																					
		雌																					
胸腔	検査動物数	雄																					
		雌																					
	中皮腫(M)	雄																					
		雌																					
癌(I)	雄																						
	雌																						
横隔膜	検査動物数	雄																					
		雌																					
	造血系腫瘍(X)	雄																					
		雌																					
皮下組 織	検査動物数	雄																					
		雌																					
	線維腫(B)	雄																					
		雌																					

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アグロ株式会社にある。

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78週間発がん性試験

(資料 5-1-2)

試験機関: Covance(米国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

試験動物: CD-1(ICR)系マウス、7週齢、体重: 雄 27.1~36.7g 雌 20.0~29.5g

1群雌雄各70匹(各群雌雄10匹を投与後52週に中間計画殺)

試験期間: 18ヶ月間(78週間)(1997年6月5日 - 1998年12月9日)

投与方法: 検体を0、25、250、2500及び25000ppmの濃度で飼料に混入し、18ヶ月間(78週間)にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は投与17週までは毎週、その後は1月に1度調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び死亡率を毎日観察した。

投与群の雌雄において発生頻度に統計学的有意差がみられた症状を下表に示す。

所見/投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
検査動物数										
腹部:腫張										
痙攣										
呼吸:不規則										
皮膚及び外表:										
脱毛										
痂皮、右耳										
被毛黄色化										
赤色化、左耳										
蒼白、全身性										
両眼:瞳孔拡張										

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アグロ株式会社にある。

25000ppm 投与群の雄に瞳孔拡張の有意な増加及び被毛黄色化ならびに左耳の赤色化の発生頻度が有意に減少した。雌では、けいれん及び全身性の蒼白の発生頻度の有意な増加が認められた。

2500ppm 投与群の雌雄において全身性の蒼白の発生頻度が有意に増加し、雄ではさらに腹部腫脹及び右耳痂皮の発生頻度が有意に増加した。

250ppm 投与群の雄で脱毛及び全身性の蒼白の有意な増加及び不規則呼吸の有意な減少が認められ、雌では腹部腫脹の発生頻度が有意に減少した。

25ppm 投与群では雄のみに瞳孔拡張の有意な増加が認められた。

いずれの症状も用量相関性が無く、かつ雌雄同時に変動しなかったことから、検体投与の影響によるものではないと判断された。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	250	2500	25000
死亡率 (%)	雄					
	雌					

死亡率について被験物質投与の影響は認められなかった。

体重変化； 全動物の体重を投与開始前及び投与 1 週から 14 週までは毎週、以降は 4 週毎に測定した。

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表 1 に示す。

25000ppm 投与群の雄では投与 2 週目から、雌では投与 11 週目から体重増加抑制が認められた。しかし、雌雄の 78 週目の体重変化は、それぞれ対照群の 95.3%及び 90.9%であり、毒性影響とは判断されなかった。

(申請者注: 25000ppm 投与群の雄では投与 2 週目から、雌では投与 11 週目から有意な体重増加抑制が認められたため、申請者として、検体投与による影響と判断した。)

2500ppm 投与以下の投与群では、雌で体重増加抑制が散見されたが、継続性がなく、偶発的な変化と判断された。

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アグロ株式会社にある。

表 1. 体重変化

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
2 週								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
18								
22								
26								
30								
34								
38								
42								
46								
50								
54								
58								
62								
66								
70								
74								
78								

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アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を投与 13 週までは毎週、以後は 4 週毎に測定した。食餌効率を投与 13 週まで算出した。

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			
	25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
投与量 (ppm)								
1 週								
4								
6								
7								
11								
33								

25000ppm 投与群の雄に摂餌量の有意な増加が投与 1、4 及び 7 週目に認められたが、偶発的な変化と判断された。また、2500ppm 以下の投与群においても摂餌量の有意な減少が認められたが、用量相関性がないことから、検体投与によるものではないと判断された。

食餌効率においては、検体投与による変化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を下表に示す。

投与量 (ppm)		25	250	2500	25000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.353	34.089	345.360	3693.698
	雌	4.375	45.087	441.155	4727.978

飲水量； 各群各性 10 匹の動物を投与 13 週までは毎週、それ以後は 4 週間毎に、1 週間のうち 2 日間の飲水量を給水瓶を用いて測定した。

対照群に比し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌			
	25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
投与量 (ppm)								
29 週								
57 週								

検体投与によ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アグロ株式会社にある。

血液学的検査； 投与 53 週に各群各性 10 匹、79 週に雌雄の全ての生存動物について、少なくとも 4 時間絶食させた後に炭酸ガス麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、次の項目を検査した。

赤血球数 (RBC)、血色素量 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、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 (PLT)、白血球数 (WBC)、血球形態 (赤血球大小不同症、多染色赤血球、変形赤血球症、赤血球血色素減少症、中毒性好中球)、白血球百分比 (有核赤血球数 (NRBC)、補正白血球数 (COR WBC)、分葉核好中球数 (N-SEG)、桿状核好中球数 (N-BAND)、リンパ球数 (LYMPH)、単球数 (MONO)、好酸球数 (EOSIN)、好塩基球数 (BASO))

対照群に比し統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

検査時期	投与量 (ppm)	雄				雌			
		25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
53 週	検査動物数								
	単球数 ($\times 10^3 / \mu l$)								
	単球百分率 (%)								
79 週	検査動物数								
	血小板数 ($\times 10^3 / \mu l$)								

25000ppm 投与群の雄で投与 79 週時に血小板数が有意に減少したが、投与 53 週時に変化がなく、かつ軽度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。

雄の 2500ppm 投与群で投与 53 週時に単球数及び百分率が有意に増加したが、用量相関性がなく、かつ投与 79 週時に変化が認められなかったことから、検体投与による変化と判断されなかった。

臓器重量； 投与 53 週目に中間屠殺した各群雌雄各 10 匹について、また投与 79 週目の最終屠殺動物では各群雌雄の最初に解剖した 10 例について、剖検後以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

副腎 (両側)、脳、精巣上体 (両側)、心臓、腎臓 (両側)、肝臓及び胆のう、卵巣 (両側)、下垂体 (両側)、前立腺、脾臓、精嚢 (両側)、精巢 (両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体 (両側)、子宮 (頸部を含む)

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頁の表に示す。

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アグロ株式会社にある。

検査時期	臓器		投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			25	250	2500	25000	25	250	2500	25000
53 週	最終体重									
	肝臓	重量								
		重量								
	卵巣	対体重比								
		対脳重量比								
79 週	最終体重									
	心臓	対体重比								

雌の卵巣重量が 53 週に 25、250ppm 投与群で増加し、25000ppm 投与群においても対体重比が増加したが、これらの群の数例に大型のう胞が認められたことによるもので、特記すべき組織学的異常を伴っていなかった。卵巣のう胞は対照群を含めこれらの年齢のマウスでよく観察される所見であることから、検体投与の影響とは判断されなかった。

その他の臓器重量における統計学的有意差は、用量および投与期間と関連しないため(申請者注)偶発的な変化と判断された。

肉眼病理学的検査; すべての動物について剖検した。

投与群の全検査動物で対照群に比し有意に増減した所見を下表に示す。

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。

臓器	所見	検査時期	投与量 (ppm)	0	25	250	2500	25000
子宮	腫瘍	全投与期間	検査動物数					
			異常動物数					
		53 週	検査動物数					
			異常動物数					
		79 週	検査動物数					
			異常動物数					
		途中死亡・切迫殺	検査動物数					
			異常動物数					

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アグロ株式会社にある。

25000ppm 投与群の雌で子宮の腫瘍の頻度が有意に増加したが、病理組織学的検査において対照群に比し有意に増加した病変がなかったところから、偶発的変化と判断された。

以下に子宮に認められた病理組織学的検査結果を下表に示す。

性		雌				
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	25000
臓器	所見					
子宮	検査動物数					
	炎症/化膿性					
	炎症/血管性					
	壊死					
	過形成, 子宮内膜/嚢胞性					
	過形成, 子宮内膜					
	過形成, 平滑筋					
	子宮内膜間質ホリフ					
	血管腫					
	平滑筋腫					
	平滑筋肉腫					
	癌					
	子宮内膜間質肉腫					
	組織球性肉腫					

病理組織学的検査; 対照群及び 25000ppm 投与群の全動物に対して以下の病理組織標本を作製し鏡検した。

副腎(両側)、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、食道、眼球(両側)、大腿骨(骨髄を含む、遠位関節面)、胆のう、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、肝臓、肺(気管支を含む)、リンパ節(下顎及び腸間膜)、乳腺(雌のみ)、腫瘍および周囲組織、筋肉(大腿部)、視神経(両側)、卵巣(両側)、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺、両側)、坐骨神経、精のう、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、舌、気管、膀胱、子宮、腔、肉眼的病変部

また、肉眼的病変部、腫瘍、肺、肝臓及び腎臓については全投与群の全動物について標本を作製し鏡検した。

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アグロ株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

検査した全動物において投与群と対照群の間に統計学的有意差の認められた所見を表 2 に示す。

25000ppm 投与群の雄に骨髄の色素沈着、副腎皮質細胞肥大及びハーダー腺のリンパ形質細胞性細胞浸潤の有意な増加ならびに心臓のリンパ組織球性炎症、脾臓リンパ網内系過形成、脾臓被膜線維化、盲腸のリンパ組織過形成及び精囊の分泌物増加の有意な減少が認められた。同群の雌では、腎盂拡張及び卵巣傍性のう胞の有意な増加ならびに骨髄線維化、胸腺及び腸管膜リンパ節のリンパ網内系過形成、ハーダー腺及び顎下線のリンパ形質細胞性細胞浸潤の有意な低下が認められた。これらの所見はいずれもこの系統のこの週令のマウスでよく観察される変化であり、検体投与の影響とは判断されなかった。

2500ppm 以下の投与群では、腎臓の再生尿細管上皮、蛋白様の尿円柱、尿細管萎縮、肝臓の肝細胞空胞化、リンパ形質細胞性細胞浸潤の有意な増加及び肺の胸膜/胸膜下の線維化、肺胞/気管支での過形成、腎臓の皮質線維化の有意な減少が散見された。これらの変化は、いずれも用量相関性のない変化であり、検体投与の影響によるものではないと判断された。

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アグロ株式会社にある。

[腫瘍性病変]

本試験で観察された腫瘍性病変を表 3 に示す。

表中、造血系腫瘍(X)とは各臓器で認められた組織球性肉腫(M)またはリンパ腫(M)を示す。

対照群及び投与群に認められた腫瘍は本系統マウスに通常よく観察されるもので、その発生頻度に対照群と投与群間に差は認められなかった。

以上の結果、最高投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかった。

従って、最大無毒性量は雌雄とも 25000ppm(雄 3693.698mg/kg/day、雌 4727.978mg/kg/day)と判断される。

(申請者注:25000ppm 投与群の雄では投与 2 週目から、雌では投与 11 週目から有意な体重増加抑制が認められたため、検体投与による影響と判断した。従って、申請者として、雄雌とも 2500ppm(雄 345mg/kg/day、雌 441mg/kg/day)を最大無毒性量と判断した。)

また、発がん性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
臓器	所見										
肺	検査動物数										
	線維化, 胸膜/胸膜下										
	過形成, 肺胞/気管支										
腎臓	検査動物数										
	再生, 尿細管上皮										
	線維化, 皮質										
	尿円柱, 蛋白様										
	拡張, 腎盂										
	萎縮, 尿細管										
肝臓	検査動物数										
	空胞化, 肝細胞										
	細胞浸潤, リンパ形質細胞性										
骨髄, 大腿骨	検査動物数										
	細胞密度増加										
	骨髄線維化										
骨髄, 胸骨	検査動物数										
	細胞密度増加										
	骨髄色素沈着										
心臓	検査動物数										
	炎症, リンパ組織球性										
脾臓	検査動物数										
	過形成, リンパ網内系										
	線維化, 被膜										
胸腺	検査動物数										
	過形成, リンパ網内系										
リンパ節, 腸間膜	検査動物数										
	過形成, リンパ網内系										
副腎	検査動物数										
	肥大, 皮質細胞										

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アグロ株式会社にある。

表 2. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変(つづき)

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
臓器	所見										
ハタゲ腺	検査動物数										
	細胞浸潤, リンパ形質細胞性										
盲腸	検査動物数										
	過形成, リンパ組織										
精のう	検査動物数										
	分泌物, 増加										
リンパ節, 下顎	検査動物数										
	過形成, リンパ網内系										
唾液腺 顎下	検査動物数										
	細胞浸潤, リンパ形質細胞性										
卵巣	検査動物数										
	のう胞, 卵巣傍性										

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アグロ株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変

検査時期			全投与期間					53週間投与後					79週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
肺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	細気管支・肺胞腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	細気管支・肺胞癌(M)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
	癌(N)	雄																				
		雌																				
腎臓	検査動物数	雄																				
		雌																				
	尿管腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	間葉腫(M)	雄																				
		雌																				
造血系腫瘍(X)	雄																					
	雌																					
肝臓	検査動物数	雄																				
		雌																				
	肝細胞腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	肝細胞癌(M)	雄																				
		雌																				
	血管腫(B)	雄																				
		雌																				
血管肉腫(M)	雄																					
	雌																					
造血系腫瘍(X)	雄																					
	雌																					

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
骨髓、 大腿骨	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
骨髓、 胸骨	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
眼	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
脳	検査動物数	雄 雌																				
	髄膜肉腫(M)	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
脊髄	検査動物数	雄 雌																				
	髄膜肉腫(I)	雄 雌																				
心臓	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				

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アグロ株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
骨格筋	検査動物数	雄																				
		雌																				
	線維肉腫(M)	雄																				
	雌																					
	血管肉腫(M)	雄																				
雌																						
造血系腫瘍(X)	検査動物数	雄																				
		雌																				
	扁平上皮乳頭腫(B)	雄																				
雌																						
造血系腫瘍(X)	検査動物数	雄																				
		雌																				
造血系腫瘍(X)	検査動物数	雄																				
		雌																				
脾臓	検査動物数	雄																				
		雌																				
	血管腫(B)	雄																				
	雌																					
血管肉腫(M)	検査動物数	雄																				
		雌																				
造血系腫瘍(X)	検査動物数	雄																				
		雌																				
胸腺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
雌																						

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
腸間膜リンパ節	検査動物数	雄																				
		雌																				
	平滑筋肉腫(N)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
副腎皮質	検査動物数	雄																				
		雌																				
	被膜下細胞腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
下垂体	検査動物数	雄																				
		雌																				
	腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
甲状腺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
ハート腺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				

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アグロ株式会社にある。

表3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53週間投与後					79週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
下顎リンパ節	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
唾液腺	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
脾臓	検査動物数	雄																				
		雌																				
	膵島細胞腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	平滑筋肉腫(N)	雄																				
		雌																				
造血系腫瘍(X)	雄																					
	雌																					
前胃	検査動物数	雄																				
		雌																				
	扁平上皮癌(M)	雄																				
		雌																				
十二指腸	検査動物数	雄																				
		雌																				
	腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	癌(M)	雄																				
		雌																				

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
空腸	検査動物数	雄																				
		雌																				
	腺腫(B)	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
回腸	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
盲腸	検査動物数	雄																				
		雌																				
	平滑筋肉腫(M)	雄																				
		雌																				
造血系腫瘍(X)	雄																					
	雌																					
結腸	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
皮膚	検査動物数	雄																				
		雌																				
	粘液腫(B)	雄																				
		雌																				
	角化棘細胞腫(B)	雄																				
		雌																				
扁平上皮乳頭腫(B)	雄																					
	雌																					

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
皮膚	扁平上皮癌(M)	雄																				
		雌																				
	線維肉腫(M)	雄																				
		雌																				
乳腺	検査動物数																					
	癌(M)	雌																				
	造血系腫瘍(X)																					
膀胱	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
		雌																				
精囊	検査動物数	雄																				
	腺腫(B)																					
精巣	検査動物数																					
	間細胞腫(B)	雄																				
	血管腫(B)																					
子宮 頸部	検査動物数																					
	平滑筋腫(B)	雌																				
	線維腫(B)																					
	肉腫(M)(分類せず)																					
	子宮内膜間質肉腫(M)																					
	血管肉腫(M)																					
	癌(M)																					
	造血系腫瘍(X)																					
検査動物数																						
卵巣	黄体腫(B)	雌																				
	顆粒膜/莖膜細胞腫(B)																					
	顆粒膜/莖膜細胞腫(M)																					
	造血系腫瘍(X)																					

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期		性別	全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺						
臓器	所見		0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000		
子宮	検査動物数	雌																						
	子宮内膜間質ポリープ(B)																							
	血管腫(B)																							
	平滑筋腫(B)																							
	平滑筋肉腫(M)																							
	癌(M)																							
	子宮内膜間質肉腫(M)																							
	造血系腫瘍(X)																							
腔	検査動物数	雌																						
	造血系腫瘍(X)																							
血液	検査動物数	雄																						
		雌																						
	組織球性肉腫(M)	雄																						
		雌																						
リンパ腫(M)	雄																							
	雌																							
リンパ節、 前腸間膜 /脾臓	検査動物数	雄																						
		雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																							
	雌																							
リンパ節、 縦隔	検査動物数	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						
リンパ節、 その他	検査動物数	雄																						
		雌																						
	造血系腫瘍(X)	雄																						
		雌																						

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期		全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺					
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
リンパ節、 腋窩	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
リンパ節、 鼠径	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
リンパ節、 腰部/腸骨	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
	平滑筋肉腫(N)	雄 雌																				
リンパ節、 腎臓	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
頭蓋骨	検査動物数	雄 雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄 雌																				
	髄膜肉腫(I)	雄 雌																				

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アグロ株式会社にある。

表 3. 腫瘍性病変(つづき)

検査時期			全投与期間					53 週間投与後					79 週間投与後					途中死亡・切迫殺				
臓器	所見	性別	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000	0	25	250	2500	25000
皮下組織	検査動物数	雄																				
		雌																				
	メラニン無形成性黒色腫(M)	雄																				
		雌																				
	神経線維肉腫(M)	雄																				
		雌																				
線維肉腫(M)	雄																					
	雌																					
尾	検査動物数	雄																				
		雌																				
	線維腫(B)	雄																				
	雌																					
	尿道	雄																				
雌																						
造血系腫瘍(X)	雄																					
	雌																					
腹腔	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
雌																						
リンパ節、 膝窩	検査動物数	雄																				
		雌																				
	造血系腫瘍(X)	雄																				
雌																						
骨その他	検査動物数	雄																				
		雌																				
	骨肉腫(M)	雄																				
雌																						

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アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のイヌを用いた混餌投与による52週間慢性毒性試験

(資料 5-1-3)

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、約5ヶ月齢、体重: 雄 8.0-9.8kg 雌 7.1-8.9kg、1群雌雄各4匹

試験期間: 52週間(1998年5月27日~1999年5月28日)

投与方法: 検体を0、640、3200及び16000ppmの濃度で飼料に混入し、52週間にわたって1日約400gを制限給餌した。検体を混入した飼料は1ヶ月に1回調製した。

投与量設定根拠:

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アグロ株式会社にある。

体重変化； 全動物の体重を 16 週目までは毎週 1 回、その後は 4 週に 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		
	640	3200	16000	640	3200	16000
2 週						
14						
15						
20						
24						
32						
36						
40						
44						
48						
52						

16000ppm 投与群の雌において投与 14 週目から 52 週目まで有意に体重が減少し、対照群の 84.0 から 91.7%であった。また、3200ppm 投与群の雌においても投与 2 週目及び投与 14 週目から 52 週目にかけて有意に体重が減少し、それぞれ対照群の 98% 及び 86.3 から 92.5%であった。これらは、試験期間を通して摂餌量が減少したことに起因すると考えられた。しかし、体重減少に関連する一般状態変化、臨床病理及び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。

(申請者注：雌の 3200ppm 投与群及び 16000ppm 投与群において、統計学的に有意な体重減少が認められたため、申請者として、これらの体重減少は検体投与による影響と判断した。)

640ppm 投与群の雌及び全投与群の雄では検体投与の影響は認められなかった。第 1 週から 52 週までの体重増加量は、3200 及び 16000ppm 投与群の雌において有意な低下が認められた。16000ppm 投与群の雄においても有意差は認められなかったが対照群に比較して低下した。

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アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を 16 週までは毎日、その後は 4 週に 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		
投与量 (ppm)	640	3200	16000	640	3200	16000
12 週						
13						
20						

3200ppm 投与群の雌及び 16000ppm 投与群の雌雄では、摂餌量の減少が試験期間中認められたが、有意差が認められたのは 16000ppm 投与群の雌の 20 週目のみであった。

3200ppm 投与群の雄の 12 及び 13 週目、16000ppm 投与群の雄の 12 週目に摂餌量の有意な増加が認められたが、偶発的な変化であり、検体投与によるものではないと判断された。

640ppm 投与群では影響は認められなかった。

また食餌効率はいずれの投与群においても有意差は認められなかった。

飲水量； 全動物の飲水量を 16 週までは毎週 1 回 2 日間測定し、その後は 4 週に 1 回 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	雄			雌		
投与量 (ppm)	640	3200	16000	640	3200	16000
30 日						

3200ppm 投与群の雄において投与 30 日目に飲水量の有意な増加が認められた。しかし、1 日のみの変化であり、飲水量は、個々の動物及び測定日において変動率が大きいいため、毒性学的に意義のない変化と判断された。

640 及び 16000ppm 投与群では、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

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)		640	3200	16000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	20	111	559
	雌	22	108	512

血液学的検査； 投与前、投与 14、27 週及び 53 週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、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

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)		640	3200	16000	640	3200	16000
ヘモグロビン量	14 週						
ヘマトクリット値	14 週						
白血球百分比 好中球 (%)	53 週						

3200ppm 投与群の雌において 14 週目の検査時にヘモグロビン量及びヘマトクリット値が有意に増加したが、用量相関性がなく、他の検査時期に変化が認められなかったことから検体投与の影響によるものではないと判断された。

16000ppm 投与群の雌において 53 週目の検査時に白血球百分比における好中球の割合 (%) が有意に減少したが、軽度な変化であり、他の検査時期や雄に認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

640ppm 投与群及び雄では、検体投与の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

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アグロ株式会社にある。

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)		640	3200	16000	640	3200	16000
尿素窒素	14 週						
	53 週						
アルブミン	53 週						
カリウム	53 週						

640ppm 投与群の雄において投与 14 週及び 53 週目の検査で尿素窒素が有意に増加したが、用量相関性のないことから偶発的な変化と判断された。16000ppm 投与群の雌の 53 週目の検査においてアルブミン及びカリウムが有意に増加したが、軽度な変化であり、他の検査時期や雄に認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

3200ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。

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

尿量、比重、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、尿沈査、外観

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
雌	27 週	0						
		640						
		3200						
		16000 ↑						

16000ppm 投与群の雌において投与 27 週の尿の pH が有意に上昇したが、その後の検査では観察されなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

640 及び 3200ppm 投与群では検体投与の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及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

眼科的検査； 全動物について投与開始前及び投与 52 週目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、精巢上体、心臓、腎臓、胆嚢を含む肝臓、肺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、脾臓、精巢、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		雌		
投与量(ppm)		640	3200	16000
最終体重				
卵巣	重量			
	対体重比			
	対脳重量比			
子宮	重量			
	対体重比			
	対脳重量比			

3200ppm ならびに 16000ppm 投与群の雌において最終体重が有意に減少した。3200ppm 投与群の雌の卵巣及び子宮の対体重比ならびに 16000ppm 投与群の雌の卵巣の対体重比が有意に増加したが、低体重に起因する変化であり、検体投与の影響とは判断されなかった。

640ppm 投与群の雌の卵巣及び子宮重量、対体重比、対脳重量比が有意に増加したが、この変化は発情に関連する変化であった。

雄においては、検体投与に関連のある変化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； 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、精巢上体、食道、眼球、骨髓を含む大腿骨(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)、

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アグロ株式会社にある。

視神経、卵巣、膵臓、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

本試験で認められた組織病理学的所見を次表に示す。いずれの所見も検体投与に関連のある変化と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アグロ株式会社にある。

		性		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	640	3200	16000	0	640	3200	16000
		検査動物数									
臓器	所見										
肺	結石/鉍質化肺胞内 分泌物/巣状										
	気腫										
	線維症, 胸膜/胸膜下										
	細胞浸潤, 食細胞性, 肺胞										
	炎症, 慢性										
	炎症, 慢性活動性										
	炎症, 顆粒球性										
腎	鉍質化, 尿細管										
胸腺	嚢胞, 鰓後体性										
	枯渴, リンパ球性										
舌	炎症, 慢性										
甲状腺	嚢胞, 鰓後体性										
	炎症, 慢性										
	鉍質化										
上皮小体	嚢胞, 鰓後体性										
	異所性胸腺										
	炎症, 慢性										
副腎/皮質	空胞化										
下垂体	嚢胞										
リンパ節/ 腸間膜	浮腫										
	出血										
胃	鉍質化										
リンパ節/ 浅頸	出血										
	細胞浸潤, 食細胞性, 色素貪食性										
下顎腺	炎症, 慢性										
皮膚	浮腫										
	びらん										
	線維症										
	異物										
	炎症, 急性										
	炎症, 慢性										
乳腺(雌)	反応性										
精巢	若年性精巢										
精巢上体	精子減少										
卵管	嚢胞										

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アグロ株式会社にある。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入投与による慢性毒性試験において3200及び16000ppm投与群の雌に摂餌量の低下を伴う体重減少が認められたが、関連する一般状態変化、臨床病理及び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。従って、最大無毒性量は雌雄とも16000ppm(雄 559mg/kg/day、雌 512mg/kg/day)であると判断される。(申請者注:雌の3200ppm投与群及び16000ppm投与群において、統計学的に有意な体重減少が認められたため、申請者として、検体投与による影響と判断した。従って、雄で16000ppm(559mg/kg/day)、雌で640ppm(22mg/kg/day)を最大無毒性量と判断した。)

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アグロ株式会社にある。

(8)繁殖毒性及び催奇形性

1)繁殖性に及ぼす影響

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた繁殖試験

(資料 6-1-1)

試験機関: 実医研

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

試験動物: CD(SD)IGS 系ラット(投与開始時雄 6 週齢、雌 5 週齢)

P 世代; 1 群雌雄各 30 匹、F₁ 世代; 1 群雌雄各 25 匹

試験期間: 1997 年 10 月 30 日~1998 年 7 月 15 日

投与期間: P 世代; 投与開始から F₁ 児離乳時までの約 18 週間

F₁ 世代; 離乳時から F₂ 児離乳時までの約 18 週間

投与方法: 検体の 0、200、2000 及び 20000ppm を含有した飼料を自由摂取させた。

<投与量の設定>

試験方法及び試験項目: 概要を表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物について毎日 2 回観察した。

体重; 雄は全投与期間を通じて週 1 回、雌では育成期間中は週 1 回、交尾後は妊娠 0、7、14 及び 20 日、分娩後 0、4、7、14 及び 21 日及び剖検日に測定した。

摂餌量; 育成期間中は雌雄とも週 1 回、交尾後は雌で妊娠 7、14 及び 20 日、分娩後 7、14 及び 21 日に測定した。

検体摂取量; 体重及び摂餌量から 1 日の検体摂取量を算出した。

飲水量; 育成期間中、全動物の飲水量を週 1 回、1 日量を測定した。

交尾及び妊娠の確認; 同群内の雌雄 1 対 1 で同居させ、朝、膣垢中に精子を認めた場合に交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する項目;

性周期; 休止期、発情前期、発情期、発情後期に区分し、発情期数をカウント

雌雄の交尾率(%); (交尾した動物数/交配に用いた動物数) × 100

雌の妊娠率(%); (妊娠した動物数/交尾雌動物数) × 100

雄の妊娠率(%); (妊娠させた動物数/交尾雄動物数) × 100

出産率(%); (生存児を出産した雌動物数/妊娠した雌動物数) × 100

妊娠期間; 交尾を認めた日から分娩までの日数

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アグロ株式会社にある。

着床数； 剖検時の子宮内の着床痕数

出生率(%)； (出産生存児数/着床数)×100

性比(%)； (雄の出産生存児数/全出産生存児数)×100

哺育中の児動物の観察； 全児動物について以下の項目を検査した。なお、出生日を生後 0 日とした。

出生日観察； 生存児数、死産児数、外表観察、生存児体重

4 日生存率(%)； [生後 4 日(調整前)の生児数/出産生存児数×100]

離乳時の生存率(離乳率、%)；

[生後 21 日の生存児数/生後 4 日(調整後)の生児数×100]

児体重； 生後 4 日、7、14 及び 21 日に個体別に測定し母体ごとに雌雄別に平均値を算出

生後の発育分化； 耳介開展は生後 5 日以降、皮膚毛生は生後 10 日以降、切歯萌出及び眼瞼開裂は生後 15 日以降、陰茎と包皮の分離は生後 28 日以降、膣開口は生後 35 日以降に観察

機能検査； 生後 21 日に全生存児の以下の項目について実施した。

歩行状態、自発運動、姿勢、耳介反射、角膜反射、面正向反射、空中落下正向反射、聴覚性驚愕反射、対光反射及び疼痛反射

剖検； 全親動物及び全児動物について実施した。各世代の親動物は児動物の離乳後、児動物については死亡時及び次世代用の親として選抜されなかったものにつき生後 4 日または離乳時に屠殺剖検した。

臓器重量； 各世代すべての親動物について剖検後に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。また、F₁ 及び F₂ 児動物については離乳時に各腹雌雄各 1 匹の脳、脾臓、胸腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、脾臓、精巢(左右)、精巢上体(左右)、精囊・凝固腺、前立腺または子宮、卵巣(左右)

病理組織学的検査； 各世代の対照群及び 20000ppm 投与群の全ての親動物について下記の項目を検査した。

下垂体、精巢(左右)、精巢上体(左右)、精囊・凝固腺、前立腺、膣、子宮(体部、頸管部)、卵巣(左右)、全投与群の副腎(左右)及び肉眼的異常部位

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アグロ株式会社にある。

試験方法の概要:

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)	雄6週齢、雌5週齢より投与開始	体重、餌、水を週1回測定 一般状態、生死の観察: 毎日2回
	交配(3週)	雌雄1対1で3週間交配、未交尾の場合は別の雌雄と1週間再交配。交尾は膣垢中の精子の存在で確認する(妊娠0日)	性周期、交尾率、妊娠率、一般状態の観察、体重の測定
	妊娠(3週)		一般状態の観察、妊娠0, 7, 14および20日に体重測定、7, 14および20日に餌測定
F ₁	出産		出産状況の観察 妊娠期間、出産率、生存児数、死産児数、外表異常、性別、出生率および生存児の個別体重測定
	哺育(3週)	生後4日目に各同腹児を8匹に調整(可能な限り雄4匹、雌4匹)	親動物の一般状態の観察、分娩後0, 4, 7, 14および21日に体重測定、7, 14および21日に餌測定 児動物の生死の確認(4日生存率、離乳時生存率)、生後4, 7, 14および21日に個別に体重測定、发育分化の観察(耳介開展、皮膚毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、陰茎と包皮の分離、膣開口)、途中死亡および4日目屠殺の新生児について剖検
	離乳(生後21日)	継代用の各群雌雄各25匹ずつを各腹から1~2匹を無作為に選抜	P動物雌雄の剖検(F ₁ 離乳後実施)、雌の着床痕数の計数、臓器重量測定(雌雄全例の脳、下垂体、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓左右、副腎左右、脾臓、精巣左右、精巣上体左右、精囊・凝固腺、前立腺、子宮、卵巣左右)、病理組織学的検査(対照群と最高用量群の下垂体、精巣) 離乳児全例の機能検査(歩行状態、自発運動、姿勢、耳介反射、角膜反射、面正向反射、空中落下正向反射、聴覚性驚愕反射、対光反射および疼痛反射)、継代用以外の児動物を屠殺、剖検、各腹雌雄各1匹の臓器重量測定(脳、脾臓、胸腺)
F ₂	生育(10週)		
	交配(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		
F ₂	出産		
	哺育(3週)	(P~F ₁ 世代に準ずる)	(P~F ₁ 世代に準ずる)
	離乳	F ₁ 親動物とF ₂ 児動物を全例屠殺	生殖器の分化観察は実施しなかった。 F ₂ 全児動物の剖検、各腹雌雄各1匹の臓器重量測定(脳、脾臓、胸腺)

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アグロ株式会社にある。

結 果:

検体摂取量; 各投与群の育成期間中の平均検体摂取量は以下の通りである。

投与量(ppm)	世代	雄(mg/kg/day)	雌(mg/kg/day)
200	P	16.2	18.4
	F ₁	21.4	21.9
2000	P	164	190
	F ₁	210	220
20000	P	1690	1840
	F ₁	2170	2230

試験結果; 結果の概要を次頁以降の表に示した。また、投与群において検体投与によると考えられる所見は次の通りであった。

20000ppm 投与群

親動物

P 及び F₁ 親動物の雌雄で体重増加抑制、P 動物の雌、F₁ 親動物の雄及び妊娠中の F₁ 雌動物で摂餌量の減少、雌雄の P 動物で飲水量の減少が認められた。

臓器重量においては、P 動物の雌で下垂体及び胸腺の絶対及び相対重量の減少、F₁ 親動物の雌で胸腺及び心臓の絶対及び相対重量の減少が認められた。その他の雌雄で認められた臓器重量の変動は、低体重による変化あるいは絶対及び相対重量が連動しない変化であったため、検体の影響ではないと判断された。

児動物

F₁ 及び F₂ 動物とも哺育期間中の雌雄に体重増加抑制が認められた。

離乳時の臓器重量においては、F₁ 動物で雌雄に胸腺及び脾臓絶対重量の減少及び雄の脾臓相対重量の減少、F₂ 動物ではさらに雌の脾臓相対重量の減少も認められた。

2000ppm 投与群

いずれの検査においても検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

200ppm 投与群

いずれの検査においても検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

なお、親動物の繁殖能に対する影響は各世代とも認められなかった。

以上の結果より、ラットに2世代に渡りジノテフラン(MTI-446)原体を混餌投与した場合、P、F₁ 及び F₂ 動物とも20000ppm 投与で体重増加抑制が認められたが、2000ppm 投与では変化が認められなかったことから、最大無毒性量は2000ppm(P世代: 雄 164mg/kg/day、雌 190mg/kg/day、F₁ 世代: 雄 210mg/kg/day、雌 220m/kg/day)と考えられた。一方、繁殖能に対する最大無作用量は20000ppm(P世代: 雄 1690 mg/kg/day、雌 1840mg/kg/day、F₁ 世代: 雄 2170mg/kg/day、雌 2230m/kg/day)と考えられた。

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アグロ株式会社にある。

[腎臓の病理組織変化について]

F₁ 親動物の剖検において、対照群を含む各投与群の雄で 25 例中 5~9 例に腎盂拡張が認められた。各投与群における腎盂拡張の発現率には対照群と比べて差は認められなかったが、腎盂拡張例の病理組織学的検査においては各投与群で乳頭部の石灰化及び線維化、尿路上皮の剥離及び過形成、腎盂の出血などが対照群に比べて高頻度に認められた。しかし、これらの変化には用量反応性が認められず、また病理組織学的検査の対象となった動物数も少なく、被験物質投与との関連が不明確であった。そこで、泌尿器系への影響を体系的に見る事を目的とした本試験の追加試験(資料 No. 6-1-2)を計画・実施した。その結果、P 及び F₁ 親動物の腎臓、尿管及び膀胱の病理組織学的検査では、乳頭部の石灰化及び線維化、尿路上皮の剥離及び過形成、腎盂の出血の発現頻度及び程度に対照群及び各投与群間で差は認められなかった。従って、腎臓の組織学的変化について再現性が認められないことから、本試験でみられた腎臓の変化は被験物質投与と関連しないものと考えられた。

次表に本試験及び追加試験における腎臓の病理組織学的検査結果を示した。

2 世代繁殖試験 (PROJECT No. H-97167)

投与量 (ppm)	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000
	P (18 週齢)				F ₁ (18 週齢)			
検査例数	0							
乳頭部の石灰化	/							
乳頭部の線維化	/							
尿路上皮の剥離	/							
尿路上皮の過形成	/							

2 世代繁殖試験追加試験 (PROJECT No. H-99019)

投与量 (ppm)	0		2000	20000	0		2000	20000
	P (18 週齢)				F ₁ (18 週齢)			
動物数								
乳頭部の石灰化								
乳頭部の線維化								
尿路上皮の剥離								
尿路上皮の過形成								
					F ₁ (10 週齢)			
動物数								
乳頭部の石灰化								
乳頭部の線維化								
尿路上皮の剥離								
尿路上皮の過形成								

全例を観察した。

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アグロ株式会社にある。

繁殖試験結果概要:

世代			P				F ₁				
投与量 (ppm)			0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
親 動 物	動物数		雄	30	30	30	30	25	25	25	25
			雌	30	30	30	30	25	25	25	25
	一般状態	雄									
		雌	交配前								
			妊娠中								
	哺育中										
	死亡	雄									
		雌									
	体重	雄									
		雌	交配前								
			妊娠中								
			哺育中								
	摂餌量	雄									
		雌	交配前								
			妊娠中								
			哺育中								
飲水量	雄										
	雌										

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アグロ株式会社にある。

世代			P				F ₁				
投与量 (ppm)			0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
親 動物	臓器重量	雄	最終体重								
			絶対	脳							
				胸腺							
				心臓							
				肺							
				肝臓							
				脾臓							
		右腎臓									
		左腎臓									
		相対	脳								
			右腎臓								
			左腎臓								
			左副腎								
			右精巣								
	左精巣										
	右精巣 上体										
	左精巣 上体										
	精囊										
	雌	最終体重									
		絶対	脳								
			下垂体								
			胸腺								
			心臓								
			肝臓								
			脾臓								
			卵巣								
		相対	脳								
			下垂体								
胸腺											
心臓											
肝臓											
腎臓											
腎盂拡張											
剖検	雄										
雌											

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アグロ株式会社にある。

世代				P				F ₁				
投与量 (ppm)				0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
親 動 物	病理組織	雄	腎臓	乳頭部の石灰化								
				乳頭部の繊維化								
				尿路上皮の剥離								
				尿路上皮の過形成								
		雌										
	交尾率(%)	雄										
		雌										
	妊娠率(%)	雄										
		雌										
	妊娠期間(days)											
出産率(%)												
着床数	総数											
	平均											

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アグロ株式会社にある。

世代		F ₁				F ₂				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
児 動 物	生存児数	総数								
		平均								
	死亡児数	総数								
	出生率(%)	平均								
	性比(%)	雄/全児動物								
	生存児の 体重(g)	雄								
		雌								
	外表異常	発現児数								
		頻度(%)								
	生存率(%)	4日目								
		離乳時								
	哺育期間の 体重	雄	4日							
			4日							
			7日							
			14日							
			21日							
		雌	4日							
			4日							
			7日							
			14日							
21日										
生後分化										
離乳時機能検査										
臓器重量	雄	最終体重								
		絶対	胸腺							
			脾臓							
		相対	脳							
	脾臓									
	雌	最終体重								
		絶対	脳							
			胸腺							
脾臓										
相対	脳									
	脾臓									

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アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体 (MTI-446) のラットを用いた繁殖試験追加試験

(資料 6-1-2)

試験機関: 実医研

報告書作成年: 2000 年

試験目的: 当追加試験は、先に行われた「ジノテフラン原体 (MTI-446) のラットを用いた繁殖試験」(資料 6-1-1)において認められた F₁ 親世代の腎臓所見の検体投与との関連を明らかにすることおよび検体の新生児神経系および精巣機能への影響を詳細に観察することを目的として行った。(申請者注)

検体純度:

試験動物: CD (SD) IGS 系ラット(投与開始時雄 6 週齢、雌 5 週齢)

P 世代; 1 群雌雄各 10 匹

F₁ 世代; 10 週解剖群及び交配試験群とも 1 群雌雄各 10 匹

試験期間: 1999 年 2 月 12 日～1999 年 10 月 21 日

投与期間: P 世代; 投与開始から F₁ 児離乳時までの約 18 週間

F₁ 世代(10 週解剖群); 投与開始から剖検までの 10 週間

F₁ 世代(交配試験群); 離乳時から F₂ 児離乳時までの約 18 週間

投与方法: 検体の 0、2000 及び 20000ppm を含有した飼料を自由摂取させた。

<投与量の設定>

試験方法及び試験項目: 概要を表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物について毎日 2 回観察した。

神経毒性学的検査; F₁ 世代(10 週解剖群)の 9 週間投与後、各群雌雄全例について、Irwin の多次元観察法を参考に行動的プロフィール、神経学的プロフィール、自律神経的プロフィールなどの一般症状、握力検査、落下試験及び聴覚試験を実施した。

体重; 雄は全投与期間を通じて週一回、雌では育成期間中は週 1 回、交尾後は妊娠 0、7、14 及び 21 日、分娩後 0、7、14 及び 21 日及び剖検日に測定した。

摂餌量; 育成期間中は雌雄とも週一回、さらに雌では妊娠 7、14 及び 21 日、分娩後 1、7、14 及び 21 日に測定した。

検体摂取量; 体重及び摂餌量から 1 日の検体摂取量を算出した。

性周期; 各世代のすべての雌動物について投与開始 8 週間後から 14 日間の性周期を休止期、発情前期、発情期、発情後期に区分し、発情期数をカウントした。

尿検査; 各世代の投与開始 9 週間後に各群雌雄全例の新鮮尿を用いて以下の尿検査を行った。また、17 時間蓄尿を用いて尿量、比重を測定した。

潜血、ケトン体、ブドウ糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、色調

交尾及び妊娠の確認; 同群内の雌雄 1 対 1 で同居させ、朝、膣垢中に精子を認めた場合に交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。

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アグロ株式会社にある。

繁殖性に関する項目；

発情期数； 交配期間中の性周期を観察、発情期数をカウント

雌雄の交尾率(%)； (交尾した動物数/交配に用いた動物数) × 100

雌の妊娠率(%)； (妊娠した動物数/交尾雌動物数) × 100

雄の妊娠率(%)； (妊娠させた動物数/交尾雄動物数) × 100

出産率(%)； (生存児を出産した雌動物数/妊娠した雌動物数) × 100

妊娠期間； 交尾を認めた日から分娩までの日数

着床数； 剖検時の子宮内の着床痕数

出生率(%)； (出産生存児数/着床数) × 100

性比(%)； (雄の出産生存児数/全出産生存児数) × 100

哺育中の児動物の観察； 全児動物について以下の項目を検査した。なお、出生日を生後 0 日とした。

出生日観察； 生存児数、死産児数、外表観察、生存児体重

4 日生存率(%)； [生後 4 日(調整前)の生存児数/出産生存児数 × 100]

離乳時の生存率(離乳率, %)；

[生後 21 日の生存児数/生後 4 日(調整後)の生存児数 × 100]

児体重； 生後 4、7、14 及び 21 日に、母体ごとに、雌雄別に測定し平均値を算出

生後の発育分化； 陰茎と包皮の分離は生後 28 日以降、膣開口は生後 35 日以降に観察

なお、出生率(%)、性比(%)、哺育中の生存率(%)については腹ごとに算出した数値の平均値を群別の数値とした。

剖検； P 世代及び F₁ 世代(交配試験群)の親動物は児動物の離乳後、F₁ 世代(10 週解剖群)では 10 週間投与後、屠殺剖検した。児動物については、死亡時及び選抜されなかった動物は生後 4 日または離乳時に屠殺剖検した。

血液生化学的検査； F₁ 世代(10 週解剖群)の解剖時、各群雌雄各 5 例について血中尿素窒素及びクレアチンを測定した。

テストステロン測定； P 世代及び F₁ 世代(10 週解剖群)の解剖時、各群雄 5 例について血液中及び精巢中のテストステロン濃度を測定した。

精子検査； P 世代及び F₁ 世代(10 週解剖群)の解剖時、各群雄 5 例について精巢上体尾部から採取した精子について検査を行った。検査項目は精子数、精子運動性、精子の形態検査とした。

精巢毒性学的検査； P 世代及び F₁ 世代(10 週解剖群)の対照群及び 20000ppm 投与群の各群雄 5 例について、精細管を A 相 (I ~ VI)、B 相 (VII ~ VIII)、C 相 (IX ~ X I)、D 相 (X II ~ X VI) に分類し、細胞数(伸長精子を除く)をカウントした。

病理組織学的検査； P 世代の各群雌雄全例、F₁ 世代(10 週解剖群)の各群雌雄全例、F₁ 世代(交配試験群)の各群雌雄全例について腎臓、尿管、膀胱を検査した。

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アグロ株式会社にある。

神経病理組織学的検査； F₁世代(10週解剖群)の対照群及び20000ppm投与群の雌雄各5例について、脳、脊髄(頸部及び腰部)、坐骨神経、脛骨神経、腓腹筋、眼球左右(視神経を含む)を光学顕微鏡で検査し、坐骨神経、脛骨神経の一部を電子顕微鏡で検査した。

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アグロ株式会社にある。

試験方法の概要:

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)	雄 6 週齢、雌 5 週齢より 投与開始	一般状態、生死の観察 1 日 2 回 体重、餌を週 1 回測定 性周期 尿検査(潜血、ケトン体、ブドウ糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、尿量、比重、色調)
	交配(1週)	雌雄 1 対 1 で 1 週間交配 交尾は膣垢中の精子の 存在で確認(妊娠 0 日)	性周期、交尾率、妊娠率 一般状態観察、生死の観察 1 日 2 回、体重測定
	妊娠(3週)		一般状態観察、生死の観察 1 日 2 回 妊娠 0、7、14 及び 21 日に体重測定 妊娠 7、14 及び 21 日に餌測定
	出産		出産状況の確認 妊娠期間、出産率、生存児数、死産児数、外表異常、 性比、出生率及び生存児の個別体重測定
	哺育(3週)	生後 4 日目に各同腹児を 8 匹に調整(可能な限り雄 4 匹、雌 4 匹)	親動物の一般状態観察、生死の観察 1 日 2 回 分娩後 0、7、14 及び 21 日に体重測定 分娩後 7、14 及び 21 日に餌測定
			児動物の生死の確認(4 日生存率、離乳時生存率) 生後 4、7、14 及び 21 日に体重測定
			親動物の剖検(F ₁ 離乳後実施) 着床痕数の計測 雄の血液中及び精巣中のテストステロン測定 精子検査(精子数、精子運動性、精子形態検査) 精巣毒性学的検査 病理組織学的検査(腎臓、尿管、膀胱)
離乳 (生後 21 日)	次世代用に各群雌雄各 20 匹を各腹から 2~4 匹 を選抜、10 週剖検用及び 交配用に無作為に 10 匹 ずつ配分	途中死亡及び選抜されなかった新生児(生後 4 日、及 び離乳時)について剖検 発育分化の観察(陰茎と包皮の分離、膣開口)	
F ₁	生育(10週)		P 世代と同様な項目 10 週剖検群の動物 テストステロン測定、精子検査、精巣毒性学的検査、 剖検、病理組織学的検査を P 世代に準じて実施 神経毒性学的検査 血液生化学的検査(尿素窒素、クレアチニン) 神経病理組織学的検査(脳、脊髄〔頸部及び腰部〕、 坐骨神経、脛骨神経、腓腹筋、眼球左右〔視 神経を含む〕を光学顕微鏡で検査、坐骨神経、脛 骨神経の一部を電子顕微鏡で検査)
	交配(1週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P、F ₁ 世代に準ずる)
	哺育(3週)	(P 世代に準ずる)	(P、F ₁ 世代に準ずる) 雄動物においてはテストステロン測定、精子検査、精巣毒 性学的検査を除く
F ₂	離乳	離乳時に全例屠殺	児動物においては発育分化の観察を除く

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アグロ株式会社にある。

結 果:

検体摂取量; 各投与群の育成期間中の平均検体摂取量は以下の通りである。

投与量(ppm)	世代	雄(mg/kg/day)	雌(mg/kg/day)
2000	P	147	180
	F ₁	198	211
20000	P	1390	1690
	F ₁	2040	2180

試験結果; 結果の概要を次頁以降の表に示した。また、投与群において検体投与によると考えられる所見は次の通りであった。

20000ppm 投与群

親動物

P 及び F₁ 親動物の雌雄で体重増加抑制または増加抑制傾向、摂餌量の減少が認められた。妊娠中の P 及び F₁ 動物、哺育中の F₁ 動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少、哺育中の P 動物で体重増加抑制が認められた。

腎毒性については、F₁ 親動物で BUN の高値(16.7mg/dl)が認められたが、試験実施期間における背景データ範囲内(15.13±1.59mg/dl)であったため、生理的変動の範囲内と判断した。尿検査、腎、尿管および膀胱の病理組織学的検査において検体投与と関連すると思われる所見は認められなかった。

児動物

F₁ 及び F₂ 動物とも哺育期間中の雌雄に体重増加抑制が認められた。

神経系に対する検査として、神経病理学的検査および神経行動プロファイル、神経機能発育について観察したが検体投与の影響は認められなかった。

2000ppm 投与群

F₁ 児動物の雌で哺育の 21 日に体重の増加抑制がみられたが、ごく軽度な変化であり、検体投与による変化ではないと判断した。その他にはいずれの検査においても検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果より、ラットに2世代に渡りジノテフラン(MTI-446)原体を混餌投与した場合、20000ppm 投与群で親動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少、児動物に体重増加抑制が認められた。繁殖能に関しては、何ら影響はみられず先に実施した試験とほぼ一致する結果が得られた。本試験で検討した精巣毒性を含む生殖毒性に関する検査、神経系に関する検査および腎毒性を含む泌尿器系に関する検査では、いずれも検体投与の影響は認められなかった。

したがって、最大無毒性量は2000ppm(P世代: 雄 147mg/kg/day、雌 180mg/kg/day、F₁世代: 雄 198mg/kg/day、雌 211mg/kg/day)と考えられた。一方、親動物の繁殖能に対する最大無作用量は20000ppm(P世代: 雄 1390mg/kg/day、雌 1690mg/kg/day、F₁世代: 雄 2040mg/kg/day、雌 2180mg/kg/day)と考えられた。

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アグロ株式会社にある。

繁殖試験追加試験結果概要:

世代		親:P 児:F ₁			親:F ₁ 児:F ₂		
投与量(ppm)		0	2000	20000	0	2000	20000
動物数 (交配群+10週解剖群)	雄	10+0	10+0	10+0	10+10	10+10	10+10
	雌	10+0	10+0	10+0	10+10	10+10	10+10
一般状態 及び 死亡率	雄						
	雌	交配前					
		妊娠中					
		哺育中					
神経毒性学的検査 ^{a)}		/					
体重	雄						
	雌	交配前					
		妊娠中					
		哺育中					
摂餌量	雄						
	雌	交配前					
		妊娠中					
		哺育中					
性周期(発情期数)							
尿検査	雄						
	雌						
血液生化学的検査 ^{a)} (N=5)	雄	/					
	雌	/					
テストステロン測定 ^{b)} (N=5)							
精子検査 ^{b)} (N=5)							
精巣毒性学的検査 ^{b)} (N=5)							
肉眼的病理検査							
病理組織学的検査							
神経病理組織学的検査 ^{a)} (N=5)		/				/	

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アグロ株式会社にある。

世代		親:P 児:F ₁			親:F ₁ 児:F ₂		
投与量(ppm)		0	2000	20000	0	2000	20000
親動物	発情期数						
	交尾率(%)	雄					
		雌					
	妊娠率(%)	雄					
		雌					
	出産率(%)						
	妊娠期間						
着床数	総数						
	平均						
児動物	出生率(%)						
	生存児数	総数					
		平均					
	死亡児数						
	性比(%) 雄/全児動物						
	生存児の体重(g)	雄					
		雌					
	外表異常	発現児数 頻度(%)					
	生存率	4日目					
		離乳時					
	哺育期間中の一般状態						
	哺育期間の 体重(g)	雄	4日				
4日							
7日							
14日							
21日							
雌		4日					
		4日					
		7日					
		14日					
		21日					
離乳までの剖検							
生殖器の発育分化	雄						
	雌						

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アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体(MTI-446)のラットを用いた繁殖試験

(資料 6-1-3)

試験機関:RCC Ltd.(スイス)

(GLP 対応)

報告書作成年:2002年

検体の純度

試験動物:Wistar(Hanlbm: WIST)系ラット、1群雌雄各25匹、P世代投与開始時5~6

週齢(体重:雄130~161g、雌93~126g)

投与期間:P世代;雄は投与開始時から交配前70日間、交配期間(最長14日間)および

剖検までの113~116日間。雌は投与開始時から交配前70日間、交配期間(最長14日間)、
妊娠期間および哺育期間終了後剖検までの113~125日間。

F1世代;雄は離乳後交配前最低70日間、交配期間(最長14日間)および剖検までの132
~139日間。雌は離乳後交配前最低70日間、交配期間、妊娠期間および哺育期間終了後
剖検までの133~156日間。

(2000年12月11日~2001年9月13日)

投与方法:検体を0、300、1000、3000および10000ppmの濃度で基礎飼料に混合し、ペレット化して
自由に摂取させた。対照群には基礎飼料のみを与えた。検体を混合した飼料は3週間
ごとに調製した。

投与量設定根拠;

試験項目及び試験方法:概要を表に示した。

PおよびF1親動物

一般状態および死亡;試験期間中、全動物について一般状態および生死を1日2回以上観察した。

死亡あるいは切迫屠殺動物について肉眼的病理検査を行った。

体重;雄は試験期間中毎週1回体重を測定した。雌は、交配前は雄と同じ頻度で、交配後は妊娠0、
7、14および21日、哺育1、4、7、14および21日に測定した。

摂餌量;雄は試験期間中毎週1回摂餌量を測定した。雌は、交配前は雄と同じ頻度で、交配後は妊
娠0、7、14および21日、哺育1、4、7および14日に摂餌量を測定した。

検体摂取量;体重、摂餌量および飼料中の検体設定濃度から検体摂取量(mg/kg/日)を算出した。

交配および妊娠の確認;兄妹交配を避け、雌雄を1:1で同居させて交配した。交配期間中毎日膈垢
中の精子および/または膈栓の有無を観察することにより交尾を確認し、交尾が確認され
た日を妊娠0日とした。交配期間は最長14日間とした。

繁殖性に関する指標;親動物の繁殖期間中における観察に基づき、次の指標を算出した。

性周期:交配前3週間および交配期間中、毎日膈垢を観察して性周期の時期および
性周期長を確認した。

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アグロ株式会社にある。

交配所要日数:交配開始から交配成立が確認されるまでの日数を記録した。

妊娠期間:交尾が認められた日から分娩完了日までの期間を記録した。

着床数:子宮内の着床痕の数

交尾率 = (交尾を認めた雌数 / 交配に用いた雌数) × 100

受胎率 = (妊娠雌数 / 交配に用いた雌数) × 100

出産率 = (生児出産雌数 / 妊娠動物数) × 100

着床後胚損失率 = (着床数 - 出生児数) / 着床数 × 100

出生率 = (出生児数 / 着床数) × 100

生存率 = (哺育4日生存児数 / 出生児数) × 100

離乳率 = (哺育21日生存児数 / 哺育4日生存児数) × 100

精子検査;雄全例について剖検時に左側の精巣および精巣上体を摘出して重量を測定するとともに、精巣上体尾部より精子を採取して以下の検査を行った。

精子運動性:100個の精子について運動精子を顕微鏡下で計測した。

精子の形態:エオジン染色標本を作製した後、顕微鏡下で各個体500個の精子を観察して以下のA~Fに分類した。最初に対照群および10000ppm投与群について観察し、検体投与の影響が認められなかった場合は、300~3000ppm投与群についての観察は行わなかった。

A:正常な精子

B:尾部がない精子

C:フック(頭部鉤形)に奇形がある精子

D:フックが異常に曲がった精子

E:フックの反転した精子

F:尾部がなく頭部が異常な精子

精子数:ホモジナイズ耐性精子細胞数および精巣上体尾部に蓄えられた精子数を顕微鏡下で計測した。

臓器重量;以下の臓器について重量を測定した。

脳、肝臓、副腎、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(卵管および頸部を含む)、左右精巣、左右精巣上体、精囊、下垂体、腎臓、脾臓、卵巣、前立腺

肉眼的病理検査;ペントバルビタール・ナトリウム投与により安楽死させた後、肉眼的病理検査を行った。以下の臓器について、卵巣および右側精巣をブアン液で、それら以外を4%ホルムアルデヒド溶液(申請者注:ホルマリン10%液)で固定して保存した。

膈、卵管を含む子宮、子宮頸部、卵巣、右側精巣、右側精巣上体(縦断切片)、精囊、前立腺、凝固腺、副腎、下垂体、腎臓、脾臓、脳、肝臓、肺、胸腺、心臓、肉眼的病変

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アグロ株式会社にある。

病理組織学的検査;対照群および 10000 ppm 投与群は以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。

膣、卵管を含む子宮、子宮頸部、卵巣、右側精巣、右側精巣上体(縦断切片)、精囊、前立腺、凝固腺、副腎、下垂体

300~3000 ppm 投与群は肉眼的に異常が認められた組織について、また交配が成立しなかった動物は生殖器についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。

なお、精巣組織は病理組織学的検査に加え、PAS 染色標本を作製して精子形成サイクルを調べた。卵巣についても病理組織学的検査に加え、対照群および 10000 ppm 投与群の F1 雌各 10 匹の卵胞ステージを定量的に評価した。

F1 および F2 児

一般状態および死亡;F1 および F2 児について一般状態および生死を毎日観察した。

体重;F1 および F2 児について哺育 0(可能な場合)、1、4、7、14 および 21 日に体重を測定した。

性比;F1 および F2 児について哺育 0、4 および 21 日に性別を記録した。

肛門生殖突起間距離;F2 児について分娩後 1 日に肛門生殖突起間距離を測定した。

F1 親動物の選抜;哺育 21 日に各群の F1 児から雌雄それぞれ 25 匹を無作為に選抜し、F1 世代の親動物とした。

性成熟;F1 世代の親動物として選抜した F1 児について、膣開口または包皮分離が起きた日および体重を記録した。

機能検査;各群の F1 児から雌雄それぞれ 20 匹を哺育 21 日に無作為に選抜し、6 週齢時に修正 Irwin 試験、握力および自発運動活性の測定を実施した。

臓器重量;F1 および F2 の離乳時(哺育 21 日)に各群の各母動物から雌雄各 1 匹を無作為に選抜し、以下の臓器重量を測定した。

脳、脾臓、胸腺

肉眼的病理検査;臓器重量を測定した F1 児、余剰 F1 児およびすべての腹の雌雄各 1 匹の F2 児を哺育 21 日にペントバルビタール・ナトリウム投与により安楽死させた後、肉眼的病理検査を行った。また、機能検査に用いた F1 児について、検査終了時に肉眼的病理検査を行った。

病理組織学的検査;肉眼的病理検査において異常が認められた組織について鏡検した。

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アグロ株式会社にある。

試験方法の概要:

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (10 週間)		<ul style="list-style-type: none"> ・一般状態および生死の観察(毎日 2 回以上)、死亡/切迫殺動物の剖検 ・体重および摂餌量の測定(週 1 回) ・性周期検査(交配前 3 週間)
	交配 (2 週間)	雌雄 1:1 で交配(最長 2 週間)。 膣栓または膣垢中の精子の有無により交尾を確認し、交尾確認日を妊娠 0 日とした。	<ul style="list-style-type: none"> ・性周期検査(交配期間中) ・交配状況の確認 ・交配所要日数 ・交尾率
	妊娠 (3 週間)		<ul style="list-style-type: none"> ・一般状態および生死の観察(毎日) ・体重(妊娠 0、7、14 および 21 日)および摂餌量(妊娠 0、7、14 および 21 日)の測定 ・受胎率
	出産	分娩確認日を哺育 0 日とした。	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠期間、同腹児数、新生児数、死産児数、肉眼的異常所見、性別検査 ・出産率、着床後胚損失率、出生率
	哺育 (3 週間)		<ul style="list-style-type: none"> ・P 雌親動物および F1 哺育児の一般状態および生死の観察(毎日) ・P 雌親動物の体重(哺育 1、4、7、14 および 21 日)および摂餌量(哺育 1、4、7 および 14 日)の測定 ・F1 児の体重(哺育 0、1、4、7、14 および 21 日)の測定 ・F1 児の性別検査(哺育 0、4 および 21 日) ・哺育 4 日生存率
	離乳	F1 親動物として継代用 F1 児の選抜(雌雄各 25 匹)。 機能検査用 F1 児の選抜(雌雄各 20 匹)。	<ul style="list-style-type: none"> ・離乳率 ・P 親動物の剖検、臓器重量測定、肉眼的病理検査、病理組織学的検査(対照群および最高用量群)、雄で精子検査 ・離乳時に F1 児の剖検、臓器重量測定 ・継代用および機能検査用以外の F1 児の剖検 ・継代用 F1 児の包皮分離または膣開口の日および体重を記録 ・6 週齢の機能検査用 F1 児で機能検査、剖検
F ₁	交配前 (10 週間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交配 (2 週間)		
	妊娠 (3 週間)		
	出産	(P 世代に準ずる)	
	哺育 (3 週間)	(P 世代に準ずる)	<ul style="list-style-type: none"> ・哺育 1 日に F2 児の肛門生殖突起間距離を測定。
	離乳		<ul style="list-style-type: none"> ・離乳時に F1 親動物の剖検、肉眼的病理検査、病理組織学的検査(対照群および最高用量群)、臓器重量測定、雄で精子検査。 ・離乳時に F2 児の剖検、臓器重量測定。

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アグロ株式会社にある。

結果:概要を次表に示した。

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
一般状態 (軟便)	雄										
	雌										
死亡数	雄										
	雌										
体重(g)*											
雄	交配前70日(P)と 75日(F1)の値										
	交配後29日(P)と 49日(F1)の値										
雌	交配前70日(P)と 75日(F1)の値										
	妊娠21日の値										
	哺育21日の値										
摂餌量(g/ラット/日)											
雄	交配前期間										
	交配後期間										
雌	交配前期間										
	妊娠期間 哺育期間										
検体摂取量 (mg/kg/日)											
雄	交配前期間										
	交配後期間										
雌	交配前期間										
	妊娠期間 哺育期間										

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アグロ株式会社にある。

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
親動物	臓器重量*										
	脳	雄	絶対								
			対体重比								
	雌	絶対									
		対体重比									
	下垂体	雄	絶対								
			対体重比								
	雌	絶対									
		対体重比									
	甲状腺	雄	絶対								
			対体重比								
	雌	絶対									
		対体重比									
	肝臓	雄	絶対								
			対体重比								
	雌	絶対									
		対体重比									
	腎臓	雄	絶対								
			対体重比								
	雌	絶対									
		対体重比									
	脾臓	雄	絶対								
			対体重比								
	雌	絶対									
対体重比											
精巣	左	絶対									
		対体重比									
右	絶対										
	対体重比										
前立腺	絶対										
	対体重比										
精巣上体	右	絶対									
		対体重比									
左	絶対										
	対体重比										
卵巣	絶対										
	対体重比										
子宮	絶対										
	対体重比										
主な肉眼的病理所見											
腎盂拡張	雄										
	雌										
主な病理組織学的所見											

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アグロ株式会社にある。

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
投与量(ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000	
親動物	繁殖能力											
	雄	精子数(精巢)*										
		前進運動精子(%)										
		正常形態精子(%)										
	雌	性周期(日)										
		交配所要日数										
		交尾率(%)										
		受胎率(%)										
		出産率(%)										
		妊娠期間(日)										
着床数												
児動物	出生児数											
	死産児数											
	着床後胚損失率(%)											
	出生率(%)											
	哺育4日生存率(%)											
	離乳率(%)											
	性比(哺育21日雄%)											
	肛門生殖突起間距離(mm)	雄										
		雌										
	性成熟											
	雄	包皮分離	日齢									
			体重g									
	雌	膈開口	日齢									
			体重g									
	体重(g)*											
	雄	哺育21日										
	雌	哺育21日										
	臓器重量*											
	脳	雄	絶対									
			対体重比									
	雌	雄	絶対									
			対体重比									
	胸腺	雄	絶対									
対体重比												
雌	雄	絶対										
		対体重比										
脾臓	雄	絶対										
		対体重比										
雌	雄	絶対										
		対体重比										
肉眼の病理所見												
腎盂拡張	雄											
	雌											

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アグロ株式会社にある。

P および F1 親動物

一般状態および死亡；

P 世代では、10000 ppm 投与群の雌 1 例で哺育期間中に軟便、血尿が観察され、哺育 21 日に死亡した。偶発的な死亡であると考えられたが、肉眼的病理検査および病理組織学的検査において腎盂拡張と尿細管鉍質沈着が認められたことから死因は腎臓異常であると推定され、高用量の検体投与との関連を完全には否定できなかった。10000 ppm 投与群の雌の全例で哺育期間中に軟便がみられ、検体投与に関連する影響であると考えられた。

F1 世代では、死亡はみられず、10000 ppm 投与群の雌 1 例で軟便がみられた以外に影響は認められなかった。

体重；P 世代では、交配前期間に 10000 ppm 投与群の雌雄で対照群と比較して体重の低値傾向が認められた。統計学的に有意な体重の低値が、雄では Day 22 以降期間終了まで、雌では Day 43 に認められた。交配後、10000 ppm 投与群の雄で屠殺まで、雌で妊娠および哺育期間を通して統計学的に有意な体重の低値がみられた。

F1 世代では、交配前期間に 10000 ppm 投与群の雄で期間を通して統計学的に有意な体重の低値がみられ、雌で交配前期間の 6 時点(Day1、7、14、21、35 及び 63)において統計学的に有意な体重の低値がみられた。交配後、10000 ppm 投与群の雄では屠殺まで、雌では哺育期間において統計学的に有意な体重の低値がみられた。

両世代とも 300～3000 ppm 投与群に検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；P 世代では、交配前期間に 10000 ppm 投与群の雄の摂餌量が第 1 週目に、雌の摂餌量が第 1、2、3、5 および 6 週目に統計学的に有意な低値がみられた。

交配後、雄ではいずれの投与群においても摂餌量に検体投与に関連した影響はみられなかったが、10000 ppm 投与群の雌で哺育期間の第 2 週目に統計学的に有意な低値がみられた。しかしながら、各々の期間を通じた摂餌量の平均値にはいずれも有意差は認められなかった。

F1 世代では、交配前期間に 10000 ppm 投与群の雄で第 1、2 週目に、雌で第 2 週目に統計学的に有意な摂餌量の低値がみられた。

交配後、10000 ppm 投与群の雄で第 1、2 および 5 週目に統計学的に有意な低値がみられた。10000 ppm 投与群の雌では妊娠期間の第 1 週目に統計学的に有意な低値がみられたが、哺育期間中に有意差は認められなかった。しかしながら、各々の期間を通じた摂餌量の平均値にはいずれも有意差は認められなかった。

両世代の 300～3000 ppm 投与群においても統計的に有意な変動が認められたが、散発的なものであることから偶発的なものであると考えられた。

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アグロ株式会社にある。

検体摂取量; 検体摂取量 (mg/kg/日) を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
P	交配前	24.1	79.9	241.0	822.1	26.8	90.1	267.9	907.0
	交配後	16.9	56.6	166.7	577.3	—	—	—	—
	妊娠期間	—	—	—	—	21.9	75.1	226.1	767.5
	哺育期間	—	—	—	—	47.8	161.8	466.1	1628.8
F1	交配前	27.2	90.5	269.0	934.7	29.6	96.5	292.6	1004.8
	交配後	16.5	54.7	162.7	575.3	—	—	—	—
	妊娠期間	—	—	—	—	21.1	70.5	211.9	725.2
	哺育期間	—	—	—	—	47.9	158.8	477.7	1653.9

繁殖性に関する指標;

性周期: 0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の交配前 3 週間の性周期は、P 世代が 5.3、5.6、4.8、5.1 および 4.9 日、F1 世代が 4.9、4.9、4.9、5.0 および 5.0 日であった。いずれも正常な性周期を示し、検体投与の影響はみられなかった。

交配所要日数: 0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の平均交配所要日数は、P 世代が 2.8、2.8、2.8、2.6 および 2.6 日、F1 世代が 2.7、2.8、2.5、2.6 および 2.4 日であった。投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

受胎率: 0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の受胎率は、P 世代が 96.0、100、100、100 および 96.0%、F1 世代が 100、96.0、96.0、100% および 100% であった。投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

妊娠期間: 0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の平均妊娠期間は、P 世代が 21.5、21.4、21.5、21.5 および 21.8 日、F1 世代が 21.5、21.4、21.5、21.5 および 21.5 日であった。投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

着床数および着床後胚損失率: 0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の平均着床数は、P 世代が 13.1、13.2、12.6、12.5 および 12.9、F1 世代が 11.8、11.8、11.5、11.4 および 12.3 であった。投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

着床後胚損失率は、P 世代が 7.3、7.9、9.7、9.3 および 7.1%、F1 世代が 6.4、3.5、4.0、10.9 および 5.2% であった。3000 ppm 投与群の F1 世代で着床後損失率が対照群に対し高かったが、10000 ppm 投与群で同様な所見が認められなかったため、検体投与に関連する影響であるとは判断されなかった。それ以外に投与群と対照群との間に統計学的な有意差

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アグロ株式会社にある。

は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

産児数:0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の平均出生児数は、F1 児が 12.2、12.2、11.4、11.3 および 12.0、F2 児が 11.1、11.4、11.0、10.2 および 11.6 であった。投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

哺育 4 日生存率:0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の哺育 4 日生存率は、F1 児が 98.2、94.4、97.6、98.6 および 97.3%で、F2 児が 98.2、97.8、99.6、99.6 および 98.3%であった。300 ppm 投与群の F1 児で統計学的に有意な低値がみられたが、より高い投与群で生存率の低下が認められなかったため、検体投与の影響であるとは判断されなかった。他の投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、検体投与の影響はみられなかった。

離乳率:0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の離乳率は、F1 児が 97.8、98.6、99.2、100.0 および 97.3%で、F2 児が 99.3、99.3、99.6、99.2 および 100.0%であった。3000 ppm 投与群の F1 児で統計学的に有意な高値がみられた以外、投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。両世代とも離乳率に検体投与の影響はみられなかった。

精子検査;

精子運動能:F1 世代において前進運動精子の比率が統計学的に有意に減少したが、その差は小さく用量依存性を示さなかったため、投与に対して偶発的なものと考えられた。すなわち、P および F1 世代ともすべての投与群で精子運動性に検体投与の影響は認められなかった。

精子の形態:F1 世代の正常精子の比率が統計学的に有意に減少したが、その比率は 95.4%と高く対照群(96.4%)とほぼ同等であり、この統計学的有意は投与に対して偶発的なものと考えられた。すなわち、P および F1 世代ともすべての投与群で精子の形態に検体投与の影響は認められなかった。

精子数:P および F1 世代ともすべての投与群で精巣上体の精子数に検体投与の影響は認められなかった。P 世代の 10000 ppm 投与群で精巣の均一化抵抗性精子数が統計学的に有意な低値を示したが、精巣上体の精子数に変化がみられず、F1 世代で影響が認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

臓器重量;P 世代では 10000 ppm 投与群の雌雄で脾臓の絶対重量に統計学的に有意な低値がみられた。10000 ppm 投与群の雌で下垂体、肝臓、腎臓、子宮についても絶対重量の統計学的に有意な低値がみられたが、これらの対体重比に対照群との間で有意差が認められなかったため、対照群より有意に体重が低かったことに起因する二次的な変化であると考えられた。

F1 世代では 10000 ppm 投与群の雌で甲状腺の絶対重量および対体重比に統計学的に有意な低値がみられた。肝臓、腎臓および卵巣重量の対体重比が統計学的に有意に高値を示した

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アグロ株式会社にある。

が、絶対重量に対照群との間で有意差は認められなかった。

その他の統計学的な差は、低体重に伴う二次的なもの、もしくは用量依存性のない変化であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査;P および F1 世代でみられた肉眼的病変に検体投与に起因する異常は認められなかった。

病理組織学的検査;P および F1 世代とも生殖器官、下垂体および副腎に検体投与に起因する異常は認められなかった。

精子形成サイクルに異常はみられず、成熟の遅延を示唆する所見は認められなかった。F1 世代の卵巣のステージ判定において、10000 ppm 投与群の卵巣の原始卵胞数に有意な減少が観察された。しかしながら、一方で胞状卵胞が明らかに増加しているためこの所見に生物学的意義はないものと考えられた。すなわち、卵胞ステージに検体投与の影響はなく、毒性学的意義はないものと考えられた。

F1 世代の卵巣ステージ判定

	原始卵胞	一次卵胞	胞状卵胞	黄体
対照群				
10000ppm				

F1 および F2 児

体重;F1 児では、10000 ppm 投与群において哺育 14 日の雄で、哺育 21 日の雌雄で統計学的に有意な体重の低値がみられた。

F2 児では、10000 ppm 投与群において哺育 14 および 21 日も雌雄で統計学的に有意な体重の低値がみられた。

F1 および F2 児とも 300~3000 ppm 投与群の体重に検体投与の影響は認められなかった。

性比;0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の哺育 21 日における雄の割合は、F1 児が 51、49、47、47 および 45%、F2 児が 52、46、49、55 および 46%であった。F1 児および F2 児とも性比に検体投与の影響は認められなかった。

肛門生殖突起間距離; 0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の F2 児の哺育 1 日における肛門生殖突起間距離は、雄が 2.12、2.17、2.24、2.16 および 2.12 mm、雌が 1.00、1.00、1.04、1.02 および 1.01 mm であった。1000 ppm 投与群の雌雄で統計学的に有意な高値がみられたが、用量相関性が認められなかったため、検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。

性成熟;0、300、1000、3000 および 10000 ppm 投与群の F1 児について、包皮分離は 27.9、28.0、

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アグロ株式会社にある。

27.8、28.2 および 28.2 日齢、膈開口は 34.3、34.1、34.5、33.9 および 35.5 日齢で生じた。投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められず、性成熟に検体投与の影響はみられなかった。

機能検査;修正 Irwin 法による行動検査で行動、姿勢、呼吸、反射に異常は認められなかった。また、自発運動活性にも異常は認められなかった。10000ppm 投与群の雄の前肢および雌の後肢の握力絶対値が対照群に比べ統計学的に低下した(対対照群比:雄 82%、雌 79%)が、対体重比握力では有意差は認められなかった(雄 96%、雌 87%)。そのため、これらの絶対握力の低下は体重減少と小型化によるものであり運動能力に対する特異的な影響ではないと考えられた。すなわち、運動能に対しても検体投与の毒性影響は認められないと判断された。

臓器重量;F1 児では 10000 ppm 投与群の雌雄で脾臓の絶対重量に、雌で脾臓重量の対体重比に統計学的に有意な低値が認められた。脳重量の対体重比に統計学的に有意な高値が認められたが、体重が対照群より有意に低かったことに起因していると考えられた。

F2 児では 10000 ppm 投与群の雌雄で脾臓の絶対重量および対体重比ともに統計学的に有意な低値が認められた。同群の胸腺の絶対重量にも統計学的に有意な低値が認められたが、対体重比に差がないことから、低体重に伴う二次的なものと考えられた。

F1 および F2 児とも 300~3000 ppm 投与群の臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査;F1 児および F2 児ともにすべての投与群で腎盂拡張がみられたが、対照群との間で出現率に差が認められなかったため、検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。他の肉眼的病変はすべて極めて低い出現率であり、検体投与との影響はみられなかった。

以上の結果から、ジノテフランのラットを用いた混餌投与による二世世代繁殖毒性試験における親動物に対する一般毒性に関して、10000 ppm 投与群で摂餌量、体重、脾臓および甲状腺の重量に有意な低値がみられ、明らかな毒性兆候が認められたため、無毒性量 (NOAEL) は 3000 ppm (P:雄 241.0 mg/kg/日および雌 267.9 mg/kg/日、F1:雄 269.0 mg/kg/日および雌 292.6 mg/kg/日)と考えられた。親動物の繁殖への影響および児動物の行動への影響に関する NOAEL は、10000 ppm 投与群でも繁殖能力に関する指標および機能検査に異常が認められなかったため、10000 ppm (P:雄 822.1 mg/kg/日および雌 907.0 mg/kg/日、F1:雄 934.7 mg/kg/日および雌 1004.8 mg/kg/日)と考えられた。児世代の発生・発育に関する NOAEL は、10000 ppm 投与群の F1 および F2 児で体重増加量に有意な低値が認められたため、3000 ppm (P:雄 241.0 mg/kg/日および雌 267.9 mg/kg/日、F1:雄 269.0 mg/kg/日および雌 292.6 mg/kg/日)と判断された。

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アグロ株式会社にある。

2) 催奇形性

ジノテフラン原体 (MTI-446) のラットを用いた催奇形性試験

(資料 6-2-1)

試験機関: 実医研

(GLP 対応)

報告書作成年: 1998 年

検体純度:

試験動物: CD (SD) IGS 系雌ラット (10~11 週齢)、体重 212.22~269.37g、1 群 24 匹

試験期間: 1997 年 11 月 3 日~11 月 29 日

投与期間: 器官形成期 (妊娠 6 日~15 日の 10 日間)

投与方法: 雌雄を 1:1 で昼夜同居させ、翌朝、膣垢中の精子の有無により交尾を確認し、その日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、0、100、300 及び 1000mg/kg/day を妊娠 6~15 日までの 10 日間毎日 1 回強制経口投与した。

投与量設定根拠;

試験項目:

母動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0 日、3 日及び 5 日より 20 日の毎日 1 回体重を測定した。摂餌量および飲水量を妊娠 1 日、3 日及び 6 日より 20 日の毎日測定した。妊娠 20 日に屠殺し、肉眼的病理検査を行うとともに卵巣と子宮を調べ、妊娠の有無、黄体数、着床数、胚及び胎児死亡数 (着床痕、胎盤遺残、早・後期吸収胚、浸軟胎児、死亡胎児に分類) および生存胎児数を調べた。

生存胎児 ; 全例に対し性別、体重及び外表異常の観察を行った。生存胎児を各 1 対 1 に骨格検査用と内臓検査用に配分した。内臓検査用胎児は Bouin 液に固定後、胸部は顕微解剖法、頭部・腹部は Wilson 法で精査した。骨格検査用胎児は 99%エタノールで固定後、骨格標本作製し、異常及び変異を検査した。また、母動物毎の平均化骨数も測定した。

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アグロ株式会社にある。

試験結果:

投与群(mg/kg/day)		0	100	300	1000	
1群当たり動物数		24	24	24	24	
親動物	一般状態					
	死亡数					
	体重変化					
	摂餌量					
	飲水量					
	肉眼的病理検査					
	妊娠数					
	着床所見	検査親動物数				
		黄体数				
		着床数				
生存胎児数						
着床前胚死亡率(%)						
胎児死亡率(%)						
胎児動物	体重		雄			
			雌			
	性比(雄/生存胎児数)					
	外表異常	検査胎児数				
		奇形胎児数				
	骨格異常	検査胎児数				
		奇形胎児率(%)				
		変異胎児率(%)				
	内臓異常	検査胎児数				
		奇形胎児率(%)				
	奇形	内臓(%)	胸腺の頸部残留			
			左臍帯動脈			
			腎盂拡張			
			尿管拡張			
			小眼球症			
			卵巣位置異常			
	変異	骨格(%)	腰肋骨			
			第14肋骨			
			第13肋骨短小			
	平均化骨数	尾椎椎体				
尾椎椎弓						
前肢指節						
後肢指節						

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アグロ株式会社にある。

母動物；

1000mg/kg/day 群；

- 1) 一般症状変化として、妊娠 8 日から 10 日まで、自発運動の低下が 1 例に観察された。
- 2) 妊娠 6 日目を基準とした体重増加量において、妊娠 11 日に有意な増加抑制が観察された。
- 3) 摂餌量が、妊娠 7 日、8 および 10 日に有意に減少した。
- 4) 飲水量が、妊娠 11 日から 13 日に有意に増加した。

300、100mg/kg/day 群；

検体投与の影響は認められなかった。

児動物；

1000、300、100mg/kg/day 群；

検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、ジノテフラン原体をラットの胎児器官形成期に母動物に投与したときの最大無毒性量は、母動物に対して 300mg/kg/day、胎児に対して 1000mg/kg/day であった。また、最高投与量の 1000mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性はないものと判断された。

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アグロ株式会社にある。

ジノテフラン原体 (MTI-446) のウサギを用いた催奇形性試験

(資料 6-2-2)

試験機関: 実医研

(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雌ウサギ (5~6 ヶ月齢)、体重 2.7~3.6kg、1 群 22 匹

試験期間: 1998 年 1 月 29 日~1998 年 3 月 12 日

投与期間: 器官形成期 (妊娠 6 日~18 日の 13 日間) 1998 年 2 月 1 日~2 月 13 日

投与方法: 交配は生産施設 (有限会社市川屋) で実施し、妊娠 3 日までに搬入した。交配確認日の翌日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、0、52、125 及び 300mg/kg/day を妊娠 6~18 日までの 13 日間毎日 1 回強制経口投与した。

投与量設定根拠:

試験項目:

母動物: 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 6 日より 19 日の毎日、21、23、25、27 および 28 日に 1 回体重を測定した。摂餌量および飲水量を妊娠 6 日より 28 日まで毎日一日量を測定した。妊娠 28 日に屠殺し、肉眼的病理検査を行うとともに卵巣と子宮を調べ、妊娠の有無、黄体数、着床数、胚及び胎児死亡数 (着床痕、胎盤遺残、早・後期吸収胚、浸軟胎児、死亡胎児に分類) および生存胎児数を調べた。また、剖検で異常のみられた 300 と 125mg/kg 投与群の胃及び肝臓について各 5 例、溶媒対照群は 3 例について病理組織学的検査を実施した。

生存胎児: 性別、体重及び外表異常の観察を行った。全例に対し、内臓検査と骨格検査を行った。各母動物の 1/2 の胎児について頭部を切断し、Bouin 液に固定後、胸部は頭微解剖法、頭部は Wilson 法で精査した。内臓摘出後、99%エタノールに固定、骨格標本を作成し、異常及び変異を検査した。また、母動物毎の平均化骨数も測定した。

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アグロ株式会社にある。

試験結果:

投与群(mg/kg/day)		0	52	125	300		
1 群当たり動物数		21 ¹⁾	22	22	21 ¹⁾		
親動物	一般状態						
	死亡数						
	体重変化						
	摂餌量						
	飲水量						
	肉眼的病理検査						
	病理組織学的検査						
	妊娠数						
	着床所見	検査親動物数					
		黄体数					
着床数							
生存胎児数							
着床前胚死亡率(%)							
胎児死亡率(%)							
胎児動物	体重	雄					
		雌					
	性比(雄/生存胎児数)						
	外表異常	検査胎児数					
		奇形胎児数					
	骨格異常	検査胎児数					
		奇形胎児率(%)					
		変異胎児率(%)					
	内臓異常	検査胎児数					
		奇形胎児率(%)					

1): 対照群の1例に誤投与による死亡、300mg/kg 投与群の1例を不良動物として、それぞれ試験より除外した。

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アグロ株式会社にある。

投与群(mg/kg/day)		0	52	125	300	
胎児動物	奇形	外表	臍帯ヘルニア			
			腹壁破裂			
			口蓋裂			
			水頭症			
			内反足			
			関節拘縮(前肢)			
		骨格	胸骨骨核の分離			
			尾椎椎体の屈曲			
		内臓	水頭症			
			側脳室拡張			
			第三脳室拡張			
			冠状動脈口過剰			
	心室中隔欠損					
	動脈管開存					
	動脈幹遺残					
	水腎症					
	変異	骨格	尿管拡張			
			腰肋骨			
			腰椎の仙椎化			
			第8腰椎			
	平均化骨数		胸骨非対称			
			尾椎椎体			
			尾椎椎弓			
			前肢指節			
		後肢指節				

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アグロ株式会社にある。

母動物；

300mg/kg/day 群；

- 1) 一般症状変化として、妊娠6日から自発運動の低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻および耳介の潮紅、振戦等が観察されたが、経時的に症状が軽減し、妊娠 14 日に症状が消失した。
- 2) 体重増加量において、妊娠8、9日および妊娠12～19日において有意な増加抑制が観察された。
- 3) 摂餌量が、妊娠8、9日および妊娠12～16日に有意に減少した。
- 4) 飲水量が、妊娠14～16日に有意に減少した。
- 5) 剖検において、不妊例も含め、肝臓の褪色が19例、肥大が1例、胃粘膜の灰白斑が21例、粘膜肥厚が2例に観察された。
- 6) 肝臓及び胃の病理学的検査において、肝臓においてごく軽度の単核細胞浸潤が観察されたが、対照群と同等の変化であった。また、胃には異常は観察されなかった。

125mg/kg/day 群；

- 1) 体重増加量において、妊娠8日に有意な増加抑制が観察された。
- 2) 剖検において、不妊例も含め、肝臓の褪色が8例、胃粘膜の灰白斑が15例、腎の黄色斑が1例、褪色が1例に認められた。
- 3) 肝臓及び胃の病理学的検査において、肝臓においてごく軽度の単核細胞浸潤が観察されたが、対照群と同等の変化であった。また、胃には異常は観察されなかった。

52mg/kg/day 群；

検体投与の影響は認められなかった。

児動物；

300、125、52mg/kg/day 群；

検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、ジノテフランをウサギの胎児器官形成期に母動物に投与したときの最大無毒性量は、母動物に対して 52mg/kg/day、胎児に対して 300mg/kg/day であった。また、最高投与量の 300mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性はないものと判断された。