

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 6-2-3)

試験機関:化合物安全性研究所

(GLP 対応)

報告書作成年:2013 年

検体純度:

供試動物: 日本白色種ウサギ(Kbl:JW)、雌 18 週齢、試験開始時体重 2890~3940g、
1 群雌 25 匹

投与期間:器官形成期・胎児発育期(妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間)

(試験実施期間:2012 年 8 月 12 日~2012 年 10 月 17 日)

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%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁し、0、60、175 及び 500mg/kg/日の用量を 5mL/kg の容量で、妊娠 6~27 日の 22 日間毎日 1 回胃管を用いて経口投与した。なお、対照群の動物には溶媒のみを投与した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目:

母動物;一般状態及び死亡の有無を、試験期間中(妊娠 0~28 日)毎日少なくとも 1 回(投与期間中は少なくとも 2 回)観察した。体重を妊娠 0 日、3 日及び 6 日より 28 日の毎日 1 回測定し、妊娠 28 日の体重値から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。また、妊娠 7 日から 28 日の体重値から妊娠 6 日の体重値を減じて体重増加量を求めた。妊娠 0、3、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 28 日に飼料の給与量又は残量を測定し、飼料消費量を給与日数で除して 1 日当たりの摂餌量(g/rabbit/日)を算出した。妊娠 28 日に剖検し、卵巣及び子宮

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。

の状態を検査した。肉眼的に子宮内に受胎産物が認められた雌については、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存胎児数及び死亡胚・胎児数を記録した。受胎産物が認められない場合は、子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液で染色し、妊娠早期における胚死亡の有無を確認した。

生存胎児；全生存胎児について体重と胎盤重量を測定した後、外表異常の検査を行い、生殖腺を観察して性別を判定した。次に、胸部及び腹部の内臓について検査し、各腹約半数の胎児については、頭部の皮膚を除去して眼球及び脳を観察した。残り半数の胎児については、頭部を口裂に沿って切断してブアン液で固定した後、頭部の粗大切片を作製して眼球、脳、鼻腔及び舌を観察した。各胎児の骨格部分については、透明骨格標本(アリザリン・レッド S 染色)を作製して骨格検査を行った。

結 果： 概要を表 1 に示した。

母動物に対する影響

一般状態及び死亡；60 及び 500mg/kg/日投与群では各 1 例に母動物の死亡がみられた。

500mg/kg/日投与群の 1 例の死亡(妊娠 27 日)については、摂餌がほぼ認められない状態が継続し、投与開始の妊娠 6 日から著しい体重減少がみられたことから、検体投与に関連した毒性影響と考えられた。

60mg/kg/日投与群の 1 例については、妊娠 24 日まで一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかったが、妊娠 25 日の投与前に自発運動低下および早産が観察され、その後死亡した。この動物の剖検所見では気管の粘膜暗赤色化及び肺の暗赤色化が観察されており、自発運動の低下、早産及び死亡は投与過誤によるものであり検体投与と関連しないものと考えられた。

一般状態の観察では、500mg/kg/日投与群では一過性の呼吸促迫が全例で妊娠 6 及び 7 日の投与後に認められた。また、排糞量の減少/無排糞及び無排尿の出現頻度に有意な増加が認められた。排糞量の減少/無排糞については、後述するように同群では摂餌量の著しい減少がみられていることから、この変化に伴った所見と考えられ、排糞量の減少/無排糞の出現頻度増加は検体投与に関連したものと考えられた。また無排尿については、以前実施したウサギを用いた催奇形性試験(資料 6-2-2)において 300mg/kg/日投与群で飲水量の減少が認められていることから、当該試験の 500mg/kg/日投与群においても同様の変化が起こり、無排尿が生じたものと考えられた。

流産または早産の発生が 175mg/kg/日投与群で 2 例、500mg/kg/日投与群で 3 例(3/24、12.5%)に認められた。500mg/kg/日投与群における早産の発生(3/24、12.5%)については、当該試験施設の背景データ(0.0~8.3%)の範囲を超える頻度であり、検体投与に関連した影響と考えられた。一方、175mg/kg/日投与群の早産及び流産の発生(2/25、8.0%)については、対照群でも 1 例に早産がみられていること、発生頻度が当該試験施設の背景データの範囲内にあることから、偶発的变化と考えられ、投与による毒性影響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。

60 及び 175mg/kg/日投与群では母動物の一般状態に検体投与の影響は認められなかった。

体重変化;500mg/kg/日投与群では、投与期間を通して体重が低く、妊娠 15～26日に对照群と比べて有意な低値を示した。同群の体重増加量は投与開始後増加することはなく、妊娠6日～28日の体重増加量に有意な低値がみられた。補正体重(妊娠 28日の体重から妊娠子宮重量を引いた値)には对照群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

60 及び 175mg/kg/日投与群では、母動物の体重、体重増加量及び帝王切開時の補正体重に検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量;500mg/kg/日投与群では、投与期間を通して对照群より摂餌量が著しく低く、妊娠6～24日に有意な低値を示した。

60 及び 175mg/kg/日投与群では、摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

剖検所見;早産例を含む母動物の剖検では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

投与期間中に死亡した500mg/kg/日投与群の1例では、気管の粘膜暗赤色化、肺の暗赤色化、心臓の右心房拡張、肝臓の淡褐色化、毛の胃内充満及び盲腸の水様内容物が認められた。この動物では観察された所見(気管の粘膜暗赤色化、肺の暗赤色化、心臓の右心房拡張)から循環虚脱が示唆されたが、500mg/kg/日投与群の他の動物では心臓の所見はみられていないこと、また、この動物では摂餌がほぼ認められず、投与開始時から著しい体重減少がみられていたことから、心臓の右心房拡張は飢餓に関連する変化と考えられた。

卵巣及び子宮の検査;帝王切開時の卵巣及び子宮の検査では、各投与群の妊娠子宮重量、妊娠黄体数、着床数及び着床前胚死亡率には、对照群の値と比較して有意な差はみられなかった。

胎児に対する影響

生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児生存率;各投与群の生存胎児数、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率及び胎児生存率には、对照群の値と比較して有意な差はみられなかった。

性比;各投与群の性比には对照群との間で有意な差はみられなかった。

胎児体重及び胎盤重量;いずれの投与群においても胎児体重及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

外表、内臓及び骨格の検査;検体投与群ではいずれの胎児にも外表異常は認められず、内臓及び骨格検査においても異常及び変異の出現頻度に検体投与の影響はなかった。

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

また、骨化進行度(仙尾椎椎体、胸骨分節及び指骨)にも対照群と投与群との間で有意な差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ウサギの器官形成・胎児発育期に投与した母動物への影響として、500mg/kg/日投与群において死亡(1例)、一過性の呼吸促拍、排糞量減少/無排糞、無排尿、摂餌量の減少に伴う体重減少ならびに早産が認められた。また、死亡した母動物に飢餓に関連すると考えられる心臓の右心房拡張が認められた。

胎児への影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は、母動物に対して 175mg/kg/日、胎児に対して 500mg/kg/日であると判断された。また、最高投与量の500mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性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。

表 1 結果の概要

投与群(mg/kg/日)		0	60	175	500
1群当りの動物数		25	25	25	25
母動物	妊娠動物数				
	死亡動物数				
	早産/流産				
	一般状態	呼吸促拍			
		排糞少量/無排糞			
		無排尿			
	体重 ^a	妊娠 6 日			
		妊娠 9 日			
		妊娠 15 日			
		妊娠 21 日			
		妊娠 24 日			
		妊娠 26 日			
		妊娠 28 日			
	体重増加量 (g) ^a	妊娠 6~28 日			
	摂餌量 ^a	妊娠 6~9 日			
		妊娠 9~12 日			
		妊娠 12~15 日			
		妊娠 15~18 日			
		妊娠 18~21 日			
		妊娠 21~24 日			
		妊娠 24~27 日			
	妊娠 27~28 日				
	検査動物数				
妊娠子宮重量(g) ^a					
補正体重(g) ^a					
帝王切開時の剖検所見					
着床所見	検査動物数				
	生存胎児を有する動物数				
	妊娠黄体数 ^a				
	着床数 ^a				
	着床前胚死亡率(%) ^a				
	死亡胚・胎児数				
	胚・胎児死亡率(%) ^a				
	胎児生存率(%) ^a				
生存胎児数 ^a					
胎児	検査胎児数(腹数)				
	性比 ^b				
	体重(g) ^a	雄			
		雌			
胎盤重量(g) ^a					

^a 群平均値、^b 総生存雄胎児数/総生存胎児数

補正体重 = 妊娠 28 日の体重 - 妊娠子宮重量

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。

表1 結果の概要(続き)

投与群(mg/kg/日)		0	60	175	500		
外 表 検 査	検査胎児数(腹数)						
	異常出現率 [°] (腹数)						
	臍帯ヘルニア						
胎	内 臓 検 査	固 定 後 頭 部	検査胎児数(腹数)				
			異常出現率 [°]				
			変異出現率 [°]				
	未 固 定 頭 部	検査胎児数(腹数)					
		異常出現率 [°]					
		変異出現率 [°]					
	体 幹	検査胎児数(腹数)					
		異常出現率 [°] (腹数)					
		動脈幹遺残					
		大動脈狭窄					
		心室中隔欠損					
		肺分葉異常					
		肝臓分葉異常					
		変異出現率 [°]					
	児	頭 部	検査胎児数(腹数)				
異常出現率 [°]							
変異出現率 [°]							
骨 格 検 査		体 幹	検査胎児数(腹数)				
			異常出現率 [°] (腹数)				
			腰椎半椎				
			肋軟骨の分岐				
			胸骨分節過剰				
			胸骨分節癒合				
			変異出現率 [°] (腹数)				
			8 腰椎				
			仙椎腰椎化				
			頸肋				
			腰肋				
			第13肋骨				
			第12肋骨短小				
			第12肋骨欠損				
			胸骨分節未骨化				
			胸骨分節不完全骨化				
胸骨分節二分骨化							
胸骨過剰骨化部位							
骨化進行度	仙尾椎椎体						
	胸骨分節						

[°] 同腹観察胎児内における出現率(%)の群平均値

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。

(9)変異原性

1)遺伝子突然変異原性

ジノテフラン原体 (MTI-446) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 7-1-1)

試験機関: オリンパス光学工業株式会社

染色体研究センター (CRC)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1996 年

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。濃度設定試験の結果、試験菌株に対して抗菌性が認められなかった 5000 μ g/プレート を最高用量とした。試験濃度は、S9 Mix の存在下及び非存在下とも 313~5000 μ g/プレートの範囲で 5 用量とした。なお、各濃度について 3 枚のプレートを用い、試験は 2 回行った。復帰変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上になり、濃度依存性、かつ再現性が認められた場合に陽性と判定した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2 回の試験において検体は S9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/プレート) まで、いずれの菌株においても陰性対照に比べて復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 、9-AA、及び 2-AA では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対して復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

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

1 回目試験

(表中の数値は3反復の平均値を示す)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—						
検体	1.2	—						
	4.9	—						
	20	—						
	78	—						
	313	—						
	1250 5000	—						
対照(DMSO)		+						
検体	1.2	+						
	4.9	+						
	20	+						
	78	+						
	313	+						
	1250 5000	+						
陽性 対照	S9 Mixを 必要とし ないもの	名称	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9-AA	
		μ g/プレート	0.01	0.5	0.01	0.1	80	
		コロニー数/プレート						
	S9 Mixを 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
		μ g/プレート	1	2	10	0.5	2	
		コロニー数/プレート						

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド NaN₃: アジ化ナトリウム
9-AA: 9-アミノアクリジン 2-AA: 2-アミノアントラセン

2 回目試験

(表中の数値は3反復の平均値を示す)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)		—						
検体	313	—						
	625	—						
	1250	—						
	2500	—						
	5000	—						
対照(DMSO)		+						
検体	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	S9 Mixを 必要とし ないもの	名称	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9-AA	
		μ g/プレート	0.01	0.5	0.01	0.1	80	
		コロニー数/プレート						
	S9 Mixを 必要とす るもの	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
		μ g/プレート	1	2	10	0.5	2	
		コロニー数/プレート						

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド NaN₃: アジ化ナトリウム
9-AA: 9-アミノアクリジン 2-AA: 2-アミノアントラセン

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

2) 染色体異常誘発性

ジノテフラン原体 (MTI-446) の CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 7-2-1)

試験機関: オリンパス光学工業株式会社

染色体研究センター (CRC)

(GLP 対応)

報告書作成年: 1996 年

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスター肺由来の継代培養した CHL/IU 細胞を用い、直接法及び代謝活性化法による染色体異常誘発性を検定した。検体は生理食塩水に溶解して用いた。用量設定のために実施した細胞増殖抑制試験の結果、最高濃度の 2000 μ g/ml において 50%に至る細胞増殖抑制は観察されなかったため、本試験の濃度は直接法及び代謝活性化法とも 500、1000 及び 2000 μ g/ml (10mM 相当) とした。各濃度あたり 3 枚のプレートを用い、2 枚のプレートについては染色体標本作製し、残りの 1 枚については生存細胞数測定を行なった。観察は 1 濃度あたり 200 個 (プレートあたり 100 個) の分裂中期像について行ない、構造異常及び数的異常 (倍数体) の有無を記録した。結果の判定は、ギャップを含む構造異常細胞出現率あるいは倍数体細胞出現率が 5% 未満を陰性、5%以上 10%未満を疑陽性、10%以上を陽性とした。

試験結果: 結果を次表に示した。

1) 直接法

24 及び 48 時間処理群ともに、500~2000 μ g/ml の濃度範囲で、構造異常細胞及び倍数体は誘発されなかった。なお、細胞生存率は 24 及び 48 時間処理群ともに、検体濃度に依存してやや低下した。一方、陽性対照物質 MMC は 24 及び 48 時間ともに、明らかに構造異常を誘発した。

2) 代謝活性化法

直接法と同様に 500~2000 μ g/ml の濃度範囲で、構造異常細胞及び倍数体は誘発されなかった。なお、細胞生存率は S9 Mix の存在の有無に関わらず、陰性対照と比較して大差なかった。一方、陽性対照物質 CP は、S9 Mix 存在下で、明らかに構造異常を誘発した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、CHL/IU 細胞に対し、染色体異常を誘発しないと判断される。

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

試験結果表

1) 直接法 (24 及び 48 時間処理)

(異常細胞出現頻度は 2 反復の平均値を示す)

処理	処理濃度 (μ g/ml)	処理時間	細胞生存率 (%)	倍数体		構造異常細胞の出現頻度 (%)							判定		
				出現頻度 (%)	判定	ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	合計			
							切断	交換	切断	交換		-g		+g	
溶媒 (saline)	10(*1)	24													
検体	500	24													
	1000	24													
	2000	24													
陽性対照 (MMC)	0.03	24													
溶媒 (saline)	10(*1)	48													
検体	500	48													
	1000	48													
	2000	48													
陽性対照 (MMC)	0.03	48													

(*1): %(v/v)

MMC: マイトマイシン C

-g : ギャップを含まない構造異常細胞出現頻度

+g : ギャップを含む構造異常細胞出現頻度

判定欄:

＋ ; 陽性、 ± ; 疑陽性、 - ; 陰性

細胞生存率は 24、48 時間それぞれの溶媒対照群の生存細胞数を 100 とした場合の値

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) 代謝活性化法 (6 時間処理及び 18 時間回復)

(異常細胞出現頻度は 2 反復の平均値を示す)

処理	処理濃度 (μ g/ml)	S9 Mix 有無	細胞 生存率 (%)	倍数体		構造異常細胞の出現頻度 (%)									
				出現 頻度 (%)	判定	ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	合計		判定	
							切断	交換	切断	交換		-g	+g		
溶媒 (saline)	10(*1)	-													
検体	500	-													
	1000	-													
	2000	-													
陽性対照 (CP)	12.0	-													
溶媒 (saline)	10(*1)	+													
検体	500	+													
	1000	+													
	2000	+													
陽性対照 (CP)	12.0	+													

(*1): %(v/v)

CP: シクロフォスファミド

-g : ギャップを含まない構造異常細胞出現頻度

+g : ギャップを含む構造異常細胞出現頻度

判定欄:

+ ; 陽性、 ± ; 疑陽性、 - ; 陰性

細胞生存率は、-S9、+S9 それぞれの溶媒対照群の生存細胞数を 100 とした場合の値

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。

3) DNA 損傷誘発性

ジノテフラン原体 (MTI-446) の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 7-3-1)

試験機関: ビー・エム・エル

(GLP 対応)

報告書作成年: 1996 年

検体純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復能保持株 (H17, Rec+) 及び欠損株 (M45, Rec-) を用い、孢子法により代謝活性化及び非代謝活性化法によって DNA 損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。最大溶解濃度の 16000 μ g/ディスクを最高用量として行なった予備試験の結果、代謝活性化の有無にかかわらず試験菌株に対して生育阻止域を誘起しなかったため、本試験は、代謝活性化の存在下及び非存在下とも 1000~16000 μ g/ディスクの 5 用量について試験した。

試験結果: 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても、両菌株に生育阻止域を認めなかった。なお、検体は水に対する溶解性が比較的高いため、寒天培地へは充分拡散していると考えられ、試験菌との接触及び菌内への浸透も行われたと考えられる。

一方、陽性対照の MMC (S9 Mix 非存在下) 及び Trp-P-1 (S9 Mix 存在下) では両菌株間に明らかな生育阻止域の差が生じた。また、陰性対照のカナマイシン (S9 Mix 非存在下) 及びストレプトマイシン (S9 Mix 存在下) では両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、枯草菌に対して DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

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

試験結果表

薬物	濃度 (μ g/ディスク)	S9 Mix の 有無	阻止域の差(mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)	0	-			
検体	1000	-			
	2000	-			
	4000	-			
	8000	-			
	16000	-			
陰性対照 (KM)	10	-			
陽性対照 (MMC)	0.01	-			
溶媒対照 (DMSO)	0	+			
検体	1000	+			
	2000	+			
	4000	+			
	8000	+			
	16000	+			
陰性対照 (SM)	100	+			
陽性対照 (Trp-P-1)	3.0	+			

注) KM: 硫酸カナマイシン

MMC: マイトマイシン C

SM: 硫酸ストレプトマイシン

Trp-P-1: 3-アミノ-1,4-ジメチル-5H-ピリド[4,3-b]インドール アセテート

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。

4)小核試験

ジノテフラン原体 (MTI-446) のげっ歯類を用いた小核試験 (資料 7-4-1)

試験機関: (財)食品農医薬品安全性評価センター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1995 年

検体純度:

試験動物: BDF1 (C57BL/6×DBA/2) 系マウス、体重: 雄 24.8~27.1g、1 群雄 6 匹

試験方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース・Na 水溶液 (0.5% CMC・Na) に懸濁し、270、540 及び 1080mg/kg を 2 日間連続強制経口投与した。なお、溶媒対照群には 0.5% CMC・Na を同様に投与し、陽性対照群にはマイトマイシン C の 2mg/kg を腹腔内に単回投与した。各最終投与から 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄細胞を採取し、塗末標本を作製した。メタノールで固定後、ギムザ染色を行ない、染色塗末標本を作製した。各染色塗末標本について、顕微鏡下で 1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計測した。また、骨髄に対する影響を調べるため、1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を計測した。投与期間中及び標本作製時に毒性徴候を観察し、体重を測定した。

用量設定根拠:

結果: 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

標本作製時においては、体重減少を含め毒性徴候を示す顕著な症状は認められなかった。

検体投与による小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、骨髄細胞に対する影響の指標である、多染性赤血球の割合に明確な減少は観察されなかった。

一方、陽性対照である MMC では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。さらに、多染性赤血球の割合が減少し、骨髄細胞の分裂抑制作用が確認された。

以上の結果から、本試験条件下において、検体はマウス骨髄細胞に対し、小核赤血球を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

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。

試験結果表

(表中の数値は6反復の平均値を示す)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)
24	陰性対照 (0.5%CMC·Na)		雄	6		
	検体	270		6		
		540	雄	6		
		1080		6		
	陽性対照 (マイマイシンC)	2	雄	6		

注) PCE: 多染性赤血球数、NCE: 正染性赤血球数、

MNPCE: 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

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。

(10) 生体機能影響

ジノテフラン原体 (MTI-446) の薬理試験

(資料 8-1-1)

試験機関: 実医研

報告書作成年: 1999 年

検体純度:

1) マウスの一般症状及び行動に対する作用

試験動物: CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重: 雄 22.8~29.0g、雌 17.9~22.0g、
1 群雌雄各 5 匹

試験方法: 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、550、850、1300、2000 及び 2600mg/kg を
20ml/kg の容量で強制経口投与し、投与前、投与後 30 分、1、2、4 及び 24 時間に
Irwin の多次元観察法の簡便法に基づき一般症状を観察した。

試験結果: 850mg/kg 以上の投与群で自発運動の低下及び群居性の低下を示す動物数が用
量相関的に増加し、1300mg/kg 以上の投与群ではさらに立毛、体温低下が観察さ
れ、2000mg/kg 以上では一部の動物に振戦、痙攣、皮膚蒼白、腹這い姿勢、外刺
激に対する反応の低下、発声及び眼瞼下垂が見られた。また、2600mg/kg 投与群
では投与 30 分後に雌雄それぞれ 4 例及び 3 例が死亡した。いずれの症状も 24 時
間後には回復した。550mg/kg 投与群では影響はみられなかった。

2) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける自発運動量

試験動物: CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重: 雄 25.2~32.7g、1 群雄 10 匹

試験方法: 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量
で強制経口投与し、投与前、投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に運動量測定装置を
用いて 10 分間の自発運動量を測定した。

試験結果: マウスの自発運動量に対し、1300mg/kg 以下の投与群では影響が認められず、
2000mg/kg 投与群で投与 30 分から 2 時間後にかけて有意な著しい自発運動量の
低下が認められた。

② マウスにおける Hexobarbital 睡眠増強作用

試験動物: CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重: 雄 26.0~32.0g、1 群雄 10 匹

試験方法: 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量
で強制経口投与し、2 時間後に 80mg/kg の hexobarbital を腹腔内投与し、正向反射
消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。

試験結果: マウスの睡眠増強作用に対し、何ら作用を示さなかった。

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。

③マウスにおける最大電撃痙攣に対する作用

試験動物： CD-1(ICR)系マウス、5週齢、体重： 雄 25.3～33.5g、 1群雄 10匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量で強制経口投与し、2 時間後に最大電撃刺激を両側角膜に 0.3 秒間与え、強直性伸展痙攣の発現率及び持続時間ならびに死亡の発現率を測定した。

試験結果： 2000mg/kg 投与群で死亡例がやや増加したが、有意差は認められなかった。マウスの強直性伸展痙攣発現率及び持続時間においても有意差は認められなかった。

④マウスにおける鎮痛作用に対する作用

試験動物： CD-1(ICR)系マウス、5週齢、体重： 雄 25.2～29.6g、 1群雄 10匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、550、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量で強制経口投与した。2 時間後に 0.1ml/10g の 0.6%酢酸水溶液を腹腔内投与し、20 分間の writhing 回数を測定した。

試験結果： マウス鎮痛作用に対する作用は、550mg/kg 投与群では影響が認められず、850mg/kg 以上の投与群において酢酸誘発 writhing 回数の用量相関性のある有意な減少が観察された。

⑤ラットにおける体温に対する作用

試験動物： CD(SD)IGS 系ラット、6週齢、体重： 雄 179～229g、 1群雄 5匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、550、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量で強制経口投与し、投与前、投与後 30 分、1、2 及び 4 時間にサーミスターセンサーを用いて直腸温を測定した。

試験結果： ラットの体温に対する作用は、550mg/kg 投与群では影響が認められず、850mg/kg 以上の投与群で有意な体温低下が投与 30 分から 2 時間後に観察され、2000mg/kg 投与群では 4 時間後にも観察された。また、2000mg/kg 投与群では 2 例が死亡した。

⑥ウサギにおける脳波に対する作用

試験動物： 日本白色種ウサギ、体重： 雄 3.18～3.24kg、 1群雄 3匹

試験方法： 10mg/kg の gallamine triethiodide の静脈注射により非動化したウサギの頭部を東大脳研式脳定置固定装置に固定し、注射用蒸留水に懸濁した検体の 0、10、30 及び 100mg/kg を 10ml/kg の容量で漸増的に静脈注射し、運動領、知覚領及び視覚領の皮質脳波ならびに背側海馬、扁桃核及び中脳網様体の深部脳波を測定した。投与前、投与後 5、10、15 及び 30 分に脳波の周波数解析を行った。また、大腿動脈の平均血圧及び心拍数も同時に記録した。

試験結果： ウサギの脳波に対する作用は、30mg/kg 投与群の投与前及び投与 1 分後に知覚領の δ 波成分に有意な減少が認められたが、投与前からの変化であり検体の影響によるものではないと考えられた。その他の脳波に対す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。

3) 骨格筋系に対する作用

① マウスにおける懸垂時間に対する作用

試験動物： CD-1 (ICR) 系マウス、5 週齢、体重： 雄 25.3～32.0g、1 群雄 10 匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量で強制経口投与し、投与前、投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に Courvoiser らの方法に従って懸垂時間を測定した。すなわち、床上 30cm の水平に張った針金に両前肢で懸垂させ、後肢を針金に掛けるまでの時間を測定した。

試験結果： マウスの懸垂時間に対し、何ら作用を示さなかった。

② ウサギにおける腓骨神経—前脛骨筋収縮に対する作用

試験動物： 日本白色種ウサギ、体重： 雄 2.30～2.40kg、1 群雄 4 匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、10、30 及び 100mg/kg を 10ml/kg の容量で漸増的に静脈注射し、urethane 麻酔したウサギの腓骨神経(間接刺激)及び前脛骨筋(直接刺激)に電気刺激を交互に与え、前脛骨筋収縮に及ぼす影響を投与前、投与 5、10、15 及び 30 分後に測定した。

試験結果： ウサギの腓骨神経—前脛骨筋収縮に対し、何ら作用を示さなかった。

③ ラットの摘出横隔膜神経筋収縮に対する作用

試験動物： CD(SD)IGS 系ラット、6 週齢、体重： 雄 240～283g、雄 4 匹

試験方法： 横隔膜神経を付帯した横隔膜をラットから摘出し、横隔膜及び横隔膜神経に電極を留置してマグヌス管内に静止張力 3g をかけて懸垂した。検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 及び 10^{-3} g/ml を 30℃ の Krebs-Henseleite 液を満したマグヌス管に順次適用し、横隔膜及び横隔膜神経に電気刺激を与えた場合の収縮に及ぼす影響を測定した。

試験結果： ラットの摘出横隔膜の筋収縮に対し、何ら作用を示さなかった。

4) 自律神経系に対する作用

① ラットにおける瞳孔径に対する作用

試験動物： CD(SD)IGS 系ラット、6 週齢、体重： 雄 183～215g、1 群雄 5 匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量で強制経口投与し、投与前、投与後 30 分、1、2 及び 4 時間に 40W の蛍光灯から約 1.5m 離れたラットの左右の瞳孔径を測定した。

試験結果： ラットの瞳孔径に対して、850mg/kg では影響が認められず、1300mg/kg では投与 1 及び 2 時間後に、2000mg/kg では投与 30 分、1 および 2 時間後に有意な縮瞳が認められた。

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。

②ラットの摘出輸精管収縮に対する作用

試験動物： CD(SD)IGS系ラット、6週齢、体重： 雄 206～245g、 雄 4匹

試験方法： ラットから摘出した約2 cmの輸精管標本に電極を通してマグヌス管内に0.5gの負荷をかけて懸垂した。検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 及び 10^{-3} g/ml を 30°C の Krebs-Henseleite 液を満したマグヌス管に累積的に適用し、経壁的に交感神経を電気刺激した場合の収縮に及ぼす影響を測定した。

試験結果： ラットの摘出輸精管収縮に対し、 10^{-6} 及び 10^{-5} g/ml では影響が認められず、 10^{-4} g/ml で増大傾向が観察され、 10^{-3} g/ml で有意な収縮増大が認められた。

5) イヌの呼吸・循環器系に対する作用

試験動物： ビーグル犬、12ヶ月齢、体重： 雄 10.2～12.7kg、 1群雄 3匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、10、30 及び 100mg/kg を 10ml/kg の容量で漸増的に pentobarbital 麻酔下のビーグル犬に静脈内注射した。呼吸数は鼻孔型呼吸ピックアップを介して、血圧は左大腿動脈圧をカニューレに接続した血圧トランスデューサを介して測定した。血流量は右大腿動脈のカニューレに接続したプローブ及び電磁血流計を介して測定した。心電図は第II誘導法で測定した。いずれも投与前、投与後 1、3、5、10、15 及び 30 分に測定した。

試験結果： イヌの呼吸数、血圧、血流量、心拍数及び心電図に対し、30mg/kg 以上の投与で血流量の増加傾向が観察され、100mg/kg の投与では脈圧の上昇傾向が観察されたが、有意な影響は観察されなかった。

6) 消化器系に対する作用

①マウスにおける炭末輸送能に対する作用

試験動物： CD-1(ICR)系マウス、5週齢、体重： 雄 24.9～29.2g、 1群雄 10匹

試験方法： 検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、850、1300 及び 2000mg/kg を 20ml/kg の容量で絶食させたマウスに強制経口投与した。投与 2 時間後に 10ml/kg の 5%炭末アラビアゴム懸濁液を経口投与し、30 分後に幽門から炭末先端までの長さを測定し、小腸全体の長さに対する比率を算出した。

試験結果： マウスの炭末輸送能に対し、何ら作用を示さなかった。

②モルモットの摘出回腸運動に対する作用

試験動物： ハートレー系モルモット、体重： 雄 312～358g、 雄 4匹

試験方法： モルモットから摘出した 1.5cm の輪状回腸標本に 1g の負荷をかけて懸垂し、検体を注射用蒸留水に懸濁して 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 及び 10^{-3} g/ml を 30°C の Tyrode 液を満したマグヌス管に順次適用した。検体を 5 分間適用した後、 10^{-6}M 塩化アセチルコリン、 10^{-6}M 二塩化ヒスタミン及び 10^{-3}M 塩化バリウムを添加し、収縮反応への影響を測定した。

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

試験結果：モルモットの摘出回腸を用いたアセチルコリン及びバリウム収縮に対し、何ら作用を示さなかった。ヒスタミン収縮に対し、 10^{-3} g/ml の投与で有意な抑制が観察された。

7) ラットの腎機能に対する作用

試験動物：CD(SD)IGS系ラット、6週齢、体重：雄181～225g、雌139～168g、1群雌雄各5匹

試験方法：検体を注射用蒸留水に懸濁して絶食、絶水させたラットの雌に0、360、550、850及び1300mg/kg、雄に0、360、550、850、1300及び2000mg/kgを20ml/kgの容量で強制経口投与した。投与直前にラットの膀胱を圧迫して排尿させ、30ml/kgの生理食塩液を経口負荷し、5時間蓄尿を採取した。尿重量及び尿比重から尿量を算出し、尿中 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 濃度及びpHを測定した。

試験結果：850mg/kg投与群の雄においてのみ尿量が有意に増加し、1300mg/kg以上の投与群で雌雄とも尿電解質濃度も上昇傾向及び有意な上昇が観察された。また、pHでは雌の360及び850mg/kg投与群で有意に上昇した。

8) ウサギの血液系に対する作用

試験動物：日本白色種ウサギ、体重：雄2.00～2.76kg、1群雄3匹

試験方法：検体を注射用蒸留水に懸濁して0、10、30及び100mg/kgを10ml/kgの容量で静脈内注射した。投与前、投与5、10、30及び60分後に耳介動脈より採血し、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンビン時間(APTT)、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)及びヘマトクリット値(Ht)を測定した。

試験結果：ウサギの血液凝固時間に対し、何ら影響を示さなかった。血液学的検査に対しては、投与1時間後の100mg/kg投与群でヘマトクリット値の有意な低下が観察されたが、採血時の影響と考えられた。

9) 受容体結合に対する作用

試験方法：検体の 10^{-6} Mを用いて、中枢性及び末梢性のhistamine H_1 受容体、 H_2 、 H_3 受容体、中枢性及び筋肉性 nicotine N受容体、noradrenaline α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 受容体、GABA受容体、imidazoline受容体、muscarine M、 M_1 、 M_2 、 M_3 受容体、opioid受容体、serotonine 5-HT受容体と其々のリガンドとの結合への影響を検討した。

試験結果：末梢性のhistamine H_1 受容体、中枢性及び筋肉性 nicotine N受容体に対し、それぞれ15、27及び16%の結合抑制を示し、histamine H_2 受容体の結合を50%以上増強した。その他の受容体の結合に対しては、何ら作用を示さないか10%以下の結合抑制であった。

以上の結果より、本検体は無麻酔動物及び麻酔動物の生体機能に対して、自発運動抑制、鎮痛作用及び体温低下など一部中枢神経抑制作用と縮瞳及び摘出平滑筋収縮の増大など自律神経系の興奮作用を示し、これにはニコチン性及びヒスタミン神経系の関与が示唆された。また、尿排泄促進作用を有する可能性も示唆された。

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。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
一般 症 状	一般症状 [Irwin 法] (マウス)	経口(蒸留水)	0, 550, 850, 1300, 2000, 2600	♂:5 ♀:5	850 以上	550	850mg/kg 以上で自発運動の低下、群居性の低下、1300mg/kg 以上で立毛、体温低下、2000mg/kg 以上で振戦、痙攣、皮膚蒼白、腹這い姿勢、外刺激に対する反応の低下、発声、眼瞼下垂 2600mg/kg では♂: 3/5、♀: 4/5 例が死亡。
中 枢 神 経 系	自発運動量 (マウス)	経口(蒸留水)	0, 850, 1300, 2000	♂:10	2000	1300	2000mg/kg 群で顕著な自発運動量の低下
	Hexobarbital 睡眠増強作用 (マウス)	経口(蒸留水)	0, 850 1300, 2000	♂:10		2000	影響なし
	最大電撃痙攣 (マウス)	経口(蒸留水)	0, 850, 1300, 2000	♂:10		2000	2000mg/kg 群で死亡例の増加傾向がみられたが、有意な変化ではなかった。
	鎮痛作用 [酢酸 writhing 法] (マウス)	経口(蒸留水)	0, 550, 850, 1300, 2000	♂:10	850 以上	550	850mg/kg 以上で用量相関性に Writhing 回数が減少
	体温(ラット)	経口(蒸留水)	0, 550, 850, 1300, 2000	♂:5	850 以上	550	850mg/kg 以上で体温の低下 2000mg/kg では 2/4 例死亡
	脳波 (ウサギ)	静注(蒸留水)	0, 10, 30, 100	♂:3		100	検体による影響なし
骨 格 筋	懸垂時間 [Courvoiser 法] (マウス)	経口(蒸留水)	0, 850, 1300, 2000	♂:10		2000	影響なし
	腓骨神経— 前脛骨筋収縮 [麻醉下] (ウサギ)	静注(蒸留水)	0, 10, 30, 100	♂:4		100	影響なし
	摘出横隔膜 神経筋収縮 [マグヌス管] (ラット)	<i>in vitro</i> (Krebs-Hensel eite 液)	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	♂:4		10 ⁻³ g/ml	影響なし
自 律 神 経 系	瞳孔径(ラット)	経口 (蒸留水)	0, 850, 1300, 2000	♂:5	1300 以上	850	1300mg/kg 以上で縮瞳
	摘出輸精管収縮 [マグヌス管] (ラット)	<i>in vitro</i> (Krebs-Hensel eite 液)	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	♂:4	10 ⁻³ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml	10 ⁻³ g/ml で電気刺激による筋収縮を増大
呼 吸 ・ 循 環 器	呼吸数・血圧、 血流量、心拍数、 心電図 [麻醉下](イヌ)	静注(蒸留水)	0, 10, 30, 100	♂:3		100	影響なし

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。

試験項目 (試験動物)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
消化器系	炭末輸送能 (マウス)	経口 (蒸留水)	0, 850, 1300, 2000	♂:10		2000	影響なし
	摘出回腸 [マグヌス管] (モルモット)	<i>in vitro</i> (Tyrode 液)	0, 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ , 10 ⁻³ g/ml	♂:4	10 ⁻³ g/ml	10 ⁻⁴ g/ml	10 ⁻³ g/ml でヒスタミン収縮を抑制 アセチルコリン、バリウム収縮に 対しては影響なし
腎機能	腎機能 (ラット)	経口 (蒸留水)	♂♀:0, 360, 550, 850, 1300 ♂:2000	♂:5 ♀:5	♂:850 以上 ♀:1300 以上	♂:550 ♀:850	1300mg/kg 以上で尿電解質濃 度の上昇 ♂の 850mg/kg で尿量の増加、 1300 mg/kg 以上で増加傾向
血液系	PT, APTT, WBC, RBC, Ht, Hb (ウサギ)	静注 (蒸留水)	0, 10, 30, 100	♂:3		100	影響なし
受容体	受容体結合試験 (マウス、ラット、 モルモット)	<i>in.vitro</i>	10 ⁻⁴ M	供試受容体(由来動物)	結合能(%)	末梢性ヒスタミン H ₁ 受容体及 び中枢性、筋肉性ニコチン N 受容体との結合を抑制、ヒスタ ミン H ₂ 受容体との結合を増大	
				noradrenaline α ₁ (ラット)	93.9		
				noradrenaline α ₂ (ラット)	93.8		
				noradrenaline β ₁ (ラット)	97.7		
				noradrenaline β ₂ (モルモット)	101.3		
				GABA (ラット)	106.9		
				中枢性 histamine H ₁ (モルモット)	91.9		
				末梢性 histamine H ₁ (モルモット)	84.8		
				histamine H ₂ (モルモット)	162.5		
				histamine H ₃ (ラット)	93.1		
				中枢性 imidazoline I ₂ (ラット)	103.4		
				muscarine M (ラット)	100.1		
				muscarine M ₁ (ラット)	95.0		
				muscarine M ₂ (ラット)	100.2		
				muscarine M ₃ (ラット)	104.3		
				中枢性 nicotine N (ラット)	72.9		
				筋肉性 nicotine N (マウス)	83.8		
opioid (ラット)	105.3						
serotonine 5-HT (ラット)	93.2						

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。

(11)その他

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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. 原体混在物及び代謝物

(1) 急性毒性

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

3. 製 剤

(1)急性毒性

1)急性経口毒性

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

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 1.07%
バインダー 3.00%
界面活性剤 0.20%
鉱物性担体 95.73%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 1.07%
 バインダー 3.00%
 界面活性剤 0.20%
 鉍物性担体 95.73%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4
 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び
 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 2.33%
ワックス 18.00%
鉱物性担体 79.67%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。
動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-6)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 2.33%

ワックス 18.00%

鉱物性担体 79.67%

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

1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を 0.5%メチルセルローズ水溶液に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。
動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び
14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットにを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-7)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 21.43%
界面活性剤 7.00%
水溶性高分子 2.90%
色素 0.10%
水溶性担体 68.57%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	0.5 時間~4 時間
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

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

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

肉眼的病理所見; 投与に関連した異常所見は観察されなかった。

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

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

試験機関: ポゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 21.43%
界面活性剤 7.00%
水溶性高分子 2.90%
色素 0.10%
水溶性担体 68.57%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のラットにを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成: ジノテフラン原体 0.61%

溶剤 3.50%

凝集剤/酸化防止剤 0.60%

鉱物性担体 95.29%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のマウスを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-10)

試験機関: ポゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成: ジノテフラン原体 0.61%
溶剤 3.50%
凝集剤/酸化防止剤 0.60%
鉱物性担体 95.29%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 20ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に 3~4 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 5000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-11)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成: ジノテフラン原末 3.45%
補助成分 0.20%
増量剤 96.35%

試験動物: SD 系ラット、7 週齢、体重: 雄 224~236g 雌 169~177g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して 10ml/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、7、及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のラットを用いた急性経口毒性試験(資料 1-1-13)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成: ジノテフラン原末 0.42%
補助成分 6.42%
増量剤 93.16%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水に懸濁して、10ml/kg の容量で経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

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

結 果:

投与方法	経 口
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-14)

試験機関: ボンリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成: ジノテフラン原体 10.62%

補助成分 25.40%

増量剤 63.98%

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

試験期間: 14 日間観察

方法: 検体を蒸留水に希釈して、10ml/kg の容量で経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

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

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-15)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 51.00%

補助成分 9.00%

増量剤 40.00%

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

試験期間: 14 日間観察

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

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

結 果:

投与方法	経 口
性 別	♀
投与量(mg/kg)	2000、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)のラットを用いた急性経口毒性試験

試験機関:SRD 生物センター
(GLP 対応)
報告書作成年:2008 年

検体純度:12%剤
検体組成:ジノテフラン 12.0%
 鉍物質微粉等 88.0%

試験動物:SD 系ラット(雌 5 匹、週齢 8 週、体重 188~201 g)
観察期間:14 日間
試験方法:固定用量法

投与方法:約 18 時間絶食させたラット 5 匹に、被験物質を注射用水で希釈し、2000 mg/10 mL/kg 体重を強制経口投与した。

用量設定根拠:有効成分の毒性知見から、被験物質の毒性が低いと考えられたため。

観察項目:死亡及び一般状態等について、投与 15, 30 分後、投与 1, 3, 6 時間後に観察した。
その後 14 日間は 1 日 1 回観察した。
体重は投与直前、投与 1, 2, 3, 7, 14 日後に測定した。
試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。

結 果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌:2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌:>2000
毒性徴候開始及び終了時間	投与 6 時間後~投与翌日 (投与翌日移行は毒性徴候無し)
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	<2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

観察期間を通じて、死亡例は見られなかった。
投与後 6 時間後に下痢が 2 例、ゼリー状便が全例、肛門周囲の汚れが 1 例で見られたが、
投与翌日以降、全例に異常は見られなかった。
観察期間を通じて各動物の体重は順調に増加した。
試験終了時の剖検においては、全動物について異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 40%水和剤のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 1-1-12)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 40%水和剤

検体組成: ジノテフラン原末 45.3%

補助性分 27.0%

増量剤 27.7%

供試動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重: 雄 233~241g 雌 174~185g

一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を蒸留水で希釈して、10mL/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 6 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口	
性別	♂	♀
投与量(mg/kg)	0、2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	投与後約 15 分から発現 投与後 4 時間に終了	投与後約 15 分から発現 投与後 4 時間に終了
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状としては、雌雄で自発運動の減少が観察された。

体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 12%粒剤(MIE-1006 粒剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-16)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2011 年

被検物質: ジノテフラン 12%粒剤

被検組成: ジノテフラン 12.63%

鉍物質微粉等 残

供試動物: CD(SD)系ラット、8 週齢、体重: 175.0~190.2g、1 群(1 投与段階)雌 3 匹

観察期間: 14 日間観察

試験方法: 「毒性等級法」に従った。

投与方法: 検体を注射用水に懸濁して、20mL/kg の容量で強制経口投与した。動物は投与前に約 16 時間、投与後 4 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
性別	♀
投与量(mg/kg)	2000、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後 1 日に発現、投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

中毒症状として、投与後 1 日に薬物混入便が全例に観察された。

体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 8%液剤(KW-09 液剤)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料 1-1-17)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2013 年

被験物質: ジノテフラン 8%液剤

Lot No. BE-077F

供試動物: ラット、Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))、SPF、8 週齢

1 群雌 3 匹(合計雌 6 匹)

試験開始時体重範囲 雌: 180.2~205.6g

観察期間: 14 日間

投与方法: 毒性等級法

2000mg/kg 用量は被験物質をそのまま用いた。

この被験物質を、16 時間絶食させたすべてのラットに、ラット用胃ゾンデを取り付けたディスポーザブルシリンジを用いて、比重(1.03)で換算した、1.95mL/kg 体重を 1 回強制経口投与した。

観察項目: 一般状態の観察及び死亡の有無を投与当日の投与後 30 分、1、2、4、6 時間及び投与後 1 日から 14 日までは毎日 1 回、観察した。

体重は投与前、投与後 1、3、7 及び 14 日目に測定した。

観察期間終了時に剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 経 路	経 口
性	♀
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状の発現なし
死亡の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

観察期間を通して、死亡例及び一般状態に異常は認められなかった。

体重は観察期間を通して、全例で順調な体重増加が認められた。

剖検において、異常は認められなかった。

結 論:

以上の結果から、KW-09 液剤のラットにおける急性経口投与による LD₅₀ 値は 2000mg/kg 体重を上回ると結論した。

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。

2)急性経皮毒性

ジノテフラン 1%粒剤(MTI-446 粒剤 1)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-2)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 1.07%
バインダー 3.00%
界面活性剤 0.20%
鋳物性担体 95.73%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 2%粒剤(MTI-446 粒剤 2)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-3)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 2.33%
ワックス 18.00%
鉱物性担体 79.67%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 20%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットにを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-4)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 21.43%
界面活性剤 7.00%
水溶性高分子 2.90%
色素 0.10%
水溶性担体 68.57%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 0.5%粉剤(MTI-446 粉剤 DL)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2-5)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成: ジノテフラン原体 0.61%
 溶剤 3.50%
 凝集剤/酸化防止剤 0.60%
 鉍物性担体 95.29%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 1、2、3、7、10 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について塗布部位及び組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重、塗布部位の皮膚及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 3.0%粒剤(MTI-446 1 キロ粒剤)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2-6)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 3.0%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 3.45%
補助成分 0.20%
増量剤 96.35%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

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

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 0.35%粉剤(MTI-446 粉剤 DL35)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-8)

試験機関: ポズリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成: ジノテフラン原末 0.42%

補助成分 6.42%

増量剤 93.16%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体を蒸留水で湿らせて、刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

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

結 果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 10%液剤(MTI-446 液剤)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-9)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 10%液剤

検体組成: ジノテフラン原体 3.45%
補助成分 0.20%
増量剤 96.35%

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

試験期間: 14 日間観察

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

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

結 果:

投与方法	経 皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 50%水溶剤(MTI-446 水溶剤)のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 1-2-10)

試験機関: ボゾリサーチセンター
(GLP 対応)

報告書作成年: 2004 年

検体純度: 50%水溶剤

検体組成: ジノテフラン原体 51.00%
補助成分 9.00%
増量剤 40.00%

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

試験期間: 14 日間観察

方 法: 検体はすりつぶし、蒸留水で湿らせて使用した。雌雄とも 2000mg/kg を各動物の背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

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

結 果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀: >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	異常なし
無影響量(mg/kg)	♂♀: 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀: 2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 12%剤(スタークル豆つぶ)のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関:SRD 生物センター

(GLP 対応)

報告書作成年:2008 年

検体純度:12%剤

検体組成:ジノテフラン 12.0%
 鉍物質微粉等 88.0%

試験動物:SD 系ラット 1 群雌雄各 5 匹(週齢;雄 7.5 週間、雌 8 週間)

群構成;被験物質処理群(雌雄各 5 匹)および溶媒対照群(雌雄各 5 匹)

体重:雄 246~266 g/動物、雌 200~218 g/動物

観察期間:14 日間

試験方法:被験物質を注射用水で適度に湿潤させ剪毛したラット背部に塗布し、閉塞貼付した。

24 時間後に注射用水で被験物質を除去した。対照群は注射用水で湿らせたリント布のみを貼付し、同様に 24 時間後に除去した。

用量設定根拠:2000 mg/kg 投与でも死亡および毒性を示さないと予想されたため。

観察項目:死亡及び一般状態について、投与直前、投与後 15 分後、30 分後、投与 1, 3, 6 時間後に観察した。その後 14 日間、1 日 1 回観察した。

体重は投与直前、投与 1, 2, 3, 7, 14 日後に測定した。

生存動物について試験終了時に剖検を行い、体外表並びに諸臓器の肉眼的観察を行なった。変化の見られた臓器のみ保管した。

結 果:

投与方法	経皮
塗布量(mg/kg)	雌雄:2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄:>2000
毒性徴候開始及び終了時間	毒性徴候無し
死亡開始及び終了時間	死亡例無し
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄:2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄:2000

死亡例は無かった。

すべての動物に一般状態の異常及び皮膚反応はなかった。

対照群および被験物質処理群双方において投与 1 日後に体重減少が見られたが、投与 3 日後に回復した。これらは試験操作によるものと考えられた。

また、剖検においてすべての動物に異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 40%水和剤のラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 1-2-12)

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 40%水和剤

検体組成: ジノテフラン原末 45.3%

補助性分 27.0%

増量剤 27.7%

供試動物: CD(SD)系ラット、7 週齢、体重:雄 248~261g 雌 193~203g、

1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	♂	♀
性 別	♂	♀
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。
また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 12%粒剤(MIE-1006 粒剤)のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-11)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2011 年

被検物質: ジノテフラン 12%粒剤

被検組成: ジノテフラン 12.63%
鉍物質微粉等 残

供試動物: CD(SD)系ラット、8~9 週齢、体重:雄 268.8~281.0g 雌 221.1~245.1g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 3、7 及び 14 日に測定した。試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮	
	♂	♀
性別	♂	♀
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 及び消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重及び肉眼的病理所見において異常は認められなかった。

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

ジノテフラン 8%液剤 (KW-09 液剤) のラットを用いた急性経皮毒性試験 (資料 1-2-12)

試験機関: バイオトクステック(韓国)

(GLP 対応)

報告書作成年: 2013 年

被験物質: KW-09 液剤

Lot No. BE-077F

供試動物: ラット、Sprague-Dawley (CrI:CD(SD))、SPF、雄 8 週齢、雌 9 週齢

1 群 10 匹 (雌雄各 5 匹)

試験開始時体重範囲 雄: 259.4~282.0g、雌: 235.2~247.8g

試験期間: 14 日間

投与方法: 投与前日にラットの背部被毛を刈毛し、刈毛した皮膚に区画 (4cm×5cm) を設けて投与部位とした。被験物質 2000mg/kg 体重をビニールフィルムが付着したリント布に均一に載せ、投与部位に貼付し、サージカルテープを用いて適用部位に固定した。塗布 24 時間経過後に全ての被覆物を取り除き、微温湯を用いて被験物質の残留物を除去した。

観察項目: 一般状態の観察及び死亡の有無は投与当日の投与後 30 分、1、2、4、6 時間及び投与後 1 日から 14 日までは毎日 1 回、観察した。

体重は投与前、投与後 3、7 及び 14 日目に測定した。

観察期間終了時に剖検し、肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投 与 経 路	経 皮	
	♂	♀
性	♂	♀
投 与 量 (mg/kg)	2000	2000
LD50値(mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	認められず	認められず
死亡の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

観察期間を通して、死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。

体重は対照群と比べて優位差は認められなかった

剖検において、異常は認められなかった。

結 論:

以上の結果から、KW-09 液剤のラットにおける急性経皮投与による LD₅₀ 値は雌雄とも 2000mg/kg 体重を上回ると結論した。

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。

(2)眼及び皮膚に対する刺激性

1)眼刺激性

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

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 1%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 1.07%

バインダー 3.00%

界面活性剤 0.20%

鉱物性担体 95.73%

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

非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

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

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

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目			最高評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.8	0	0	0
	合 計*		110	7.7	0	0	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C	2	0	0	0	0	
	結膜	発 赤 D	3	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.3	0	0	0
	合 計*		110	4.7	0	0	0

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

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

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

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

非洗眼群、洗眼群とも角膜及び虹彩に対する刺激性は認められなかった。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 1%粒剤は、ウサギの眼に対し、「極く軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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

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

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 2%粒剤

検体組成: ジノテフラン原体 2.33%

ワックス 18.00%

鉱物性担体 79.67%

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

非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 96 時間観察

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

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

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0	0
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0.7	0.3	0.2	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.0	0	0	0	0
	合 計*		110	6.0	1.3	0.7	0.3	0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0	0
		虹 彩 C	2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	0.3	0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.0	0	0	0	0
	合 計*		110	4.7	0	0	0	0

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

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

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

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

非洗眼群、洗眼群とも角膜及び虹彩に対する刺激性は認められなかった。

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 2%粒剤は、ウサギの眼に対し、「軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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

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

眼一次刺激性試験

(資料 2-1-4)

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 1999 年

検体純度: 20%水溶剤

検体組成:	ジノテフラン原体	21.43%
	界面活性剤	7.00%
	水溶性高分子	2.90%
	色素	0.10%
	水溶性担体	68.57%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14~15 週齢、体重 2.78~3.00kg、
非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹、希釈液非洗眼群; 1 群 3 匹

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

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

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

結 果: 観察した刺激性変化の評点を次頁に示す。

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

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

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

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

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

結果： 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目			最高評点	適用後時間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日	7日
製剤非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.7	0.8	0.5	0.3	0.3	0.3	0	0
		面 積 B	4	0.7	1.2	0.5	0.3	0.3	0.3	0	0
	虹 彩	C	2	0	0.2	0	0	0	0	0	0
	結 膜	発 赤 D	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.3	0.2	0
		浮 腫 E	4	1.0	1.0	0	0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	2.0	0.8	0	0	0	0	0	0
	合 計*			110	11.3	12.3	4.5	3.7	3.0	2.3	0.3
製剤洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0.7	1.0	1.0	0.3	0.3	0	0	0
		面 積 B	4	0.7	1.3	1.3	0.3	0.3	0	0	0
	虹 彩	C	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	結 膜	発 赤 D	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	1.0	0	0	0	0	0	0
		分 泌 F	3	2.0	1.0	0.7	0	0	0	0	0
	合 計*			110	11.3	12.7	10.0	3.7	2.3	0	0
希釈液 非洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0	-	-	-	-
		面 積 B	4	0	0	0	0	-	-	-	-
	虹 彩	C	2	0	0	0	0	-	-	-	-
	結 膜	発 赤 D	3	0	0	0	0	-	-	-	-
		浮 腫 E	4	0	0	0	0	-	-	-	-
		分 泌 F	3	0	0	0	0	-	-	-	-
	合 計*			110	0	0	0	0	-	-	-

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

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

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

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

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

試験機関: ポゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2000 年

検体純度: 0.5%粉剤

検体組成: ジノテフラン原体 0.61%
 溶剤 3.50%
 凝集剤/酸化防止剤 0.60%
 鉱物性担体 95.29%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.38~2.65kg、
 非洗眼群; 1 群 6 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 72 時間観察

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

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

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0.8	0.5	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	2.0	0	0	0
	合 計*			110	8.0	1.7	1.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜 混濁	程 度 A	4	0	0	0	0
		面 積 B	4	0	0	0	0
	虹 彩 C		2	0	0	0	0
	結膜	発 赤 D	3	1.0	0	0	0
		浮 腫 E	4	1.0	0	0	0
		分 泌 F	3	1.7	0	0	0
	合 計*			110	7.3	0	0

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

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

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

なお、各試験群とも、一般状態及び体重に異常は認められなかった。

以上の結果から、ジノテフラン 0.5% 粉剤は、ウサギの眼に対し、「軽度の刺激性あり」と思われ、洗眼により刺激性が軽減されるものと推察された。

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

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

試験機関: ボゾリサーチセンター

(GLP 対応)

報告書作成年: 2003 年

検体純度: 0.35%粉剤

検体組成: ジノテフラン原末 0.42%
 補助成分 6.42%
 増量剤 93.16%

試験動物: 日本白色種雌ウサギ、試験開始時 14 週齢、体重 2.52~2.80kg、
 非洗眼群; 1 群 3 匹、洗眼群; 1 群 3 匹

試験期間: 5 日間観察

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

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

結 果: 観察した刺激性変化の評点は以下の表の通りである。

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

※観察項目は試験内容により適宜記載する。

※※判定基準の最高評点

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

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

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

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

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

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