

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

エトフェンプロックスのイヌを用いた混餌投与による4週間亜急性経口毒性試験

(資料 III-4)

試験機関: Huntingdon Research Centre.(英国)

報告書作成年: 1992年

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、18~26週齢、体重: 雄 7.6~9.2 kg、雌 6.4~7.6 kg、
1群雌雄各1匹

試験期間: 4週間観察

試験方法: 検体を加温により液状とし、コーンオイルに懸濁し、これを基礎飼料に 5000、10000 及び 25000ppm の濃度で混入し、400 g を毎朝一度与え 4 週間摂取させた。飼料は週 1 回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目: 一般状態及び生死を 4 週間観察した。体重は投与前及び投与期間を通じて週に 2 回測定した。摂餌量は毎日記録した。臨床検査は投与前と投与第 4 週目に行った。4 週間の観察後、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血殺し、全動物について肉眼的病理検査を行った。

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率:

一般状態を毎日観察した。

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。

体重変化:

投与前及び投与期間中週 2 回測定した。

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。

肉眼的病理検査：

試験終了時に全動物について剖検した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

また、以下の組織を保存した。

副腎、大動脈、脳、結腸、十二指腸、眼球及び視神経、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、リンパ節、乳腺、食道、膵臓、下垂体、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、胸骨、脾臓、胃、精巣または卵巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮または前立腺、病変部

以上の結果から、ビーグル犬を用いた 52 週間慢性毒性試験には、10000ppm を最高用量とすることが適切であると判断された。

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) 28 日間反復経皮投与毒性試験

エトフェンプロックスのウサギを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 III-5)

試験機関: Ricerca(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種 ウサギ、12~13 週齢、体重: 雄 2460~3007 g、雌 2440~3076 g、対照群及び最高用量投与群(1000 mg/kg/day)は 1 群雌雄各 20 匹(28 日間投与後 14 日の無投与回復期間は 1 群雌雄各 10 匹)、低用量(400 mg/kg/day)及び中用量(650mg/kg/day)投与群は 1 群雌雄各 10 匹

投与期間: 28 日間投与後、対照群及び最高用量投与群の各群雌雄各 10 匹について無投与の回復期間 14 日間を設けた。(1999 年 11 月 9 日~1999 年 12 月 22 日)

投与方法: 被験物質投与前日、背部皮膚の被毛を電気バリカンで除毛し、38.3°Cの水槽で溶解した被験物質の 0、400、650、1000 mg/kg/日を 1 日 6 時間、連続 28 日間背部皮膚(体表の約 10%)に塗布した。被験物質塗布部位を上部からガーゼで覆い、被覆の保護と被験物質の経口摂取を避けるために全動物にエリザベスカラーを装着、個体別飼育を行った。6 時間暴露後、被覆を除き、投与皮膚に残留する被験物質を湿潤ペーパータオルで除去した。なお、飼料及び飲水は自由摂取させた。試験期間中の除毛は一定間隔で実施した。また、対照群動物には高用量投与群の被験物質投与容量と同量の水を試験群と同一の操作で皮膚に塗布した。

試験群の構成を次表に示す。

群	被験物質	投与量 (mg/kg/day)	投与期間(28 日間) 供試動物数	無投与回復期間 (14 日間)供試動物数
1	対照群	0	雄 20、雌 20	雄 10、雌 10
2	エトフェンプロックス	400	雄 10、雌 10	0
3		650	雄 10、雌 10	0
4		1000	雄 20、雌 20	雄 10、雌 10

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

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率:

一般状態の観察(6時間暴露後)及び生死を毎日観察した。

詳細な臨床観察は被験物質投与前及びその後は毎週1回実施した。

死亡例および被験物質投与に起因する所見は認められなかった。

皮膚観察:

毎日被験物質を投与する前に皮膚の刺激性反応(紅斑、浮腫及びその他の所見)を観察し、スコアを記録した。

皮膚所見のスコアを1週間毎の発現累計動物数として次表に示す。

スコア 0: 正常、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度

雄では試験1週時に軽度から中等度の紅斑が対照群を含む全群に観察され、被験物質投与群で高頻度を示した。第2週には中程度の紅斑が被験物質投与群に観察された。第3及び第4週には対照群に皮膚所見はなく全ての投与群に軽度の紅斑がみられた。しかし、用量依存性はみられなかった。第3週の被験物質投与群に痂皮及び落屑が観察されたが4週に発現頻度は低下した。

一方、雌では試験1週に対照群を含む全群の皮膚に紅斑がみられ、雄に比較して発現頻度及び程度が高かった。投与群で皮膚の浮腫、裂及び肥厚が観察されたが、これらの皮膚所見に用量依存性はみられなかった。これら皮膚所見が被験物質投与全群にみられた理由として、被験物質を希釈せずに塗布したことによる物理的刺激によるものと考えられた。

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。

体重変化:

試験開始前、投与期間中は7、14、21及び28日、また、被験物質投与後の回復期間は試験35及び42日に個体別体重を測定した。

被験物質投与期間中及び無投与の回復期間中における体重に対する被験物質の影響は認められなかった。

摂餌量: 試験期間中は週6日間摂餌量を測定した。

統計学的に有意な摂餌量の減少が低用量群の試験2週時に観察されたが、他に有意差はみられず偶発所見と考えられ、被験物質投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査:

試験開始前、投与期間終了前(28日)及び回復期間終了時(42日)に間接検眼鏡を用いて検査した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

血液学的検査:

計画殺時(試験28及び42日)に屠殺動物を対象に大動脈あるいは大静脈から採血し、以下の項目を測定した。なお、採血前16~24時間絶食させた。

試験28日時には対照群雄1例及び高投与量群雄1例に血液凝固が観察されたため血液学的検査ができなかった。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値(Ht)、赤血球数、白血球数(総及び百分比)、血小板数、プロトロンビン時間(あるいは活性化部分トロンボプラスチン時間)、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)

被験物質投与群雄でプロトロンビン時間の短縮及びリンパ球数の軽度の減少が観察されたが、これらの変動に生物学的意義はなく、被験物質投与に起因する影響ではないと考えられた。

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。

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。

尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、総蛋白質、アルブミン、グルコース、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、クレアチンキナーゼ、総コレステロール、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)

投与期間終了時の測定値に有意差は認められなかった。無投与の回復期間終了時における高用量群雄でカルシウム及び無機リンに軽度の低下がみられた。しかし、これらの差に生物学的意義はなく検体投与による影響ではないと考えられた。

表中の数値は対照群に対する百分率(%)を示す。

Dunnett 検定: $\uparrow \downarrow$: $p < 0.05$

—: 検査せず。

肉眼的病理検査:

最終投与終了後(29日)に回復期間観察動物を除く全動物を対象に屠殺、剖検し、また、回復期間終了後(43日)に残る全動物を剖検して各臓器・組織の肉眼的病理検査を行った。

最終屠殺時の雌雄にいくつかの所見が散見されたが、発現頻度及び所見に被験物質投与の影響は認められなかった。

臓器重量:

最終投与終了後(29日)に回復期間観察動物を除く全動物を対象に屠殺、剖検し、また、回復期間終了後(43日)には残る全動物について剖検して以下の臓器を測定した。各臓器重量の対体重比も計算した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、精巣上部、子宮、卵巣、胸腺、下垂体、甲状腺

いずれの計画屠殺時の動物のいずれの臓器重量も対照群に比較して有意差はみられなかった。従って臓器重量及びその対体重比に被験物質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。

3) 90 日間反復吸入毒性試験

エトフェンプロックスのラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験 (資料 III-6)

試験機関: Huntingdon Research Centre(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

供試動物: Wistar(Crl:COBS® WI Br) 系ラット、1 群雌雄各 15 匹、8~9 週齢、暴露開始時平均
体重: 雄 197~200g、雌 160~163g

暴露期間: 1 日 6 時間、週 6 日間で連続 13 週間暴露(1984 年 6 月 25 日~1984 年 10 月)

暴露方法:

暴露液の調製方法:

エトフェンプロックス/アセトン(90:10w/w)混合液を 2 日あるいは 3 日毎に調製した。

実際濃度:

分析の結果 0.042、0.21 及び 1.01 g/m³であった。

設定濃度:

0、0.14、0.64 及び 3.85 g/m³

粒子径分布:

吸入可能な 5.5 µm 以下の粒子分布は 90.1~90.9%であった。

被験物質暴露群の平均粒子径分布を次表に示す。

群	暴露条件	粒子径(µm)分布(%)			
		>5.5	5.5~2.0	<2.0	吸入可能*
1	対照群(空気)	—	—	—	—
2	溶媒対照群(アセトン)	—	—	—	—
3	低濃度群(0.042g/m ³)	9.8	17.2	72.8	90.1
4	中濃度群(0.21g/m ³)	9.6	19.8	70.6	90.3
5	高濃度群(1.01g/m ³)	9.1	22.6	68.3	90.9

*吸入可能な粒子径は<5.5µm

暴露条件:

噴霧装置でチャンバー内に試験液のエアゾールを発生させ、1 日 6 時間、週 6 日間で
13 週間にわたって全身暴露法により吸入暴露させた。

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。

チャンバー容積 500 L

通気量 100 L/分

試験群の構成を次表に示す。

群	暴露条件	暴露濃度(エトフェンプロックス g/m ³)		
		目標濃度	分析濃度	設定濃度
1	対照群(空気)	0	—	—
2	溶媒対照群(アセトン)	0	—	(0.36)*
3	低濃度群(0.042g/m ³)	0.04	0.042	0.14
4	中濃度群(0.21g/m ³)	0.20	0.21	0.64
5	高濃度群(1.01g/m ³)	1.00	1.01	3.85

試験液はエトフェンプロックス:アセトン(90:10w/w)

*溶媒対照群はアセトンの濃度(高濃度群同等 3.86×0.1)

用量設定根拠:

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率:

一般状態及び生死を暴露中は群単位及び個体別に毎日観察し、その他の時間帯においても毎日観察した。詳細な個体別検査は週1回実施した。

全ての群で死亡例は認められなかった。暴露期間中に被験物質による悪影響はみられなかった。中濃度群及び高濃度群で被毛及び眼に被験物質の沈着が観察された。中濃度及び高濃度群のラット頭部皮膚(特に耳介後部)には暴露4から7週の間には痂皮形成が多くみられ、また、両群の暴露7から13週時に脱毛が観察され、痂皮形成に関連すると考えられた。これらの皮膚所見は暴露したエトフェンプロックスの皮膚沈着に起因する過度のグルーミングあるいは攻撃的な行為に起因する可能性が考えられたが、観察時間内ではこれらの行動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。

体重変化:

試験開始前1週、暴露開始前及び試験期間は週1回全動物の個体別体重を測定した。いずれの暴露群においても体重の変化に被験物質暴露の影響は認められなかった。試験開始時及び試験終了時における体重及び試験期間中における体重増加量を次表に示す。

摂餌量: 試験開始前1週、暴露開始前及び試験期間は週1回全動物の摂餌量をケージ単位で測定した。

空気吸入対照群雌に比較して高濃度暴露群雌で累積摂餌量の軽微な増加がみられた。しかし、程度がわずかであり被験物質暴露による毒性影響とは考えられなかった。累積摂餌量比を次表に示す。

飲水量: 試験開始前1週間及び試験期間中はケージ単位で毎日飲水量を測定した。

エトフェンプロックス暴露群動物に軽微な飲水量の増加がみられたが、対照群との間に有意差はなく、被験物質投与による影響ではないと考えられた。

眼科学的検査:

試験開始前及び試験13週時に1群雌雄各5匹を対象に間接検眼鏡により眼科学的検査を実施した。

全ての動物に異常所見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漿を用い、以下の項目の測定を行った。
なお、血液凝固阻止剤としてヘパリンリチウムを用いた。

グルコース、総蛋白質、アルブミン(Alb)、アルブミン/グロブリン比(A/G比)、尿素窒素、クレアチニン(Cre)、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素(Cl)、コレステロール(CHol)、トリイオドチロニン(T3)、チロキシン(T4)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

全群のラットに高グルコース値が散見されたがエトフェンプロックス暴露に関連する影響ではないと考えられた。

試験5週時には、空気対照群に比較して被験物質暴露群でグルコース及びクレアチニンに有意な変動がみられたが、程度はわずかであり毒性学的意義はないと考えられた。

試験12週時にはエトフェンプロックス暴露群のグルコース、総蛋白、A/G比、クレアチニン(Cre)、GPT、GOT、塩素及コレステロール値に有意差が散見されたが程度はわずかであり、毒性学的な意義はないと考えられた。

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。

臓器重量:

試験終了時に1群雌雄各5匹を対象にして麻酔下で放血死させ、以下の臓器重量を測定した。

副腎、肝臓、脾臓、卵巣、心臓、腎臓、脳、肺、精巣、甲状腺

統計学的有意差の認められた臓器重量を次表に示す。

被験物質暴露高濃度群及び中濃度群の甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎及び卵巣に有意差が観察された。これらのうち甲状腺、肝臓及び腎臓の重量増加は被験物質暴露に関連した変動と考えられたが、他の変化は用量依存性がなく偶発的なものと考えられた。また、腎臓の重量増加は病理組織学的変化を伴わず、毒性学的意義のないものと考えられた。

肉眼的病理検査:

試験終了時に全動物を対象にして麻酔下で放血死させ剖検を行った。全ての臓器・組織について肉眼的観察を行った。

暴露による影響は認められなかった。

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、以下の臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、検鏡した。

なお、全群を対象に病理組織学的検査を実施した臓器・組織を以下に示す。

気管、肺、気管支、心臓、胃(前胃、腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、腎臓、精巣、卵巣、肝臓、脾臓、膵臓、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、副腎、脳、下垂体、全ての肉眼的異常部位

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。

対照群及び高濃度群を対象に病理組織学的検査を実施した臓器・組織を以下に示す。

鼻腔部(舌、咽頭、喉頭)、大動脈、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巢上体、精囊、前立腺、子宮、唾液腺、リンパ節(気管食道部、頸部、腋窩)、眼球、坐骨神経、胸骨(骨髄)

統計学的有意差のついた病理組織学的所見とエトフェンプロックス暴露に関連すると考えられる病理組織学的所見について、以下の表に示した。

肺に認められた所見は、用量相関性がなく被検物質暴露に係るものとは考えられなかった。

一方、高濃度群ラット雌雄の肝臓にみられた小葉中心性肝細胞の軽微な肥大、高濃度群雄にみられた甲状腺における小型濾胞の軽微な増加及び濾胞上皮丈の軽微な増大、ならびに対照群に比較して中濃度群及び高濃度群雌ラットで副腎皮質層の増大が観察された。このうち、副腎皮質層の増大はストレスに由来されるものと考えられた。

以上の結果より、エトフェンプロックスの90日間反復吸入暴露試験の影響として、 0.2 g/m^3 暴露群(中濃度)で軽度の肝臓重量増加、同群雌における副腎皮質層の増大、 1 g/m^3 暴露群(高濃度)で肝臓重量の増加及び軽微な小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺重量の増加、甲状腺小型濾胞及び濾胞上皮丈の増大が認められたことから、無影響量は 0.042 g/m^3 と判断される。また、 0.2 g/m^3 群に認められた変化は、毒性学的に意義のある変化とは考えられないため、無毒性量は 0.21 g/m^3 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) 反復経口投与神経毒性試験

エトフェンプロックスのラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 XXII-1)

試験機関: Covance Laboratories Inc.(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: CD(SD) IGS 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、試験開始時 54~60 日齢、体重:
雄 242~306 g、雌 168~233 g

投与期間: 13 週間(2002 年 6 月 5 日~2002 年 9 月 9 日)

投与方法: 検体を 60°C のインキュベーターに入れて液状にし、コーン油に溶解させ、0、2500、
5000 及び 10000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検
体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率:

生死について 1 日 2 回、一般状態について 1 日 1 回ケージサイドから観察した。投与
開始前に 1 回、投与期間中は週 1 回詳細な観察を実施した。

いずれの投与群においても死亡例は認められなかった。

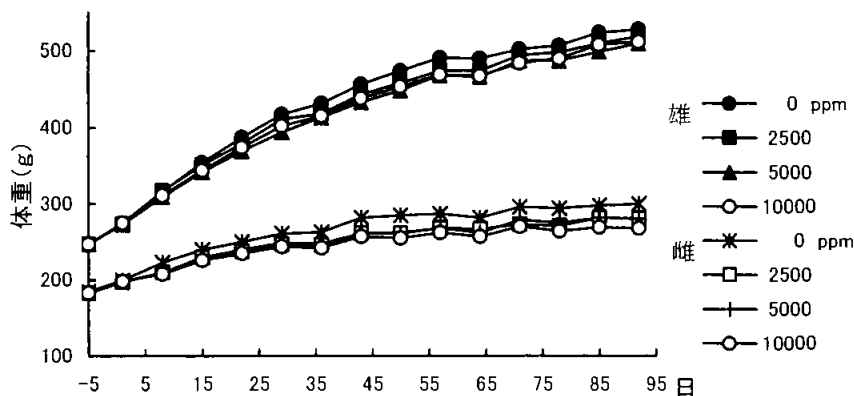
試験期間を通じて、検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められな
かった。

体重変化:

投与開始前(群分け時)、投与開始日、投与期間中は週 1 回及び機能観察総合試験
(FOB 検査)実施日に体重を測定した。

体重変化を次図に示す。

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。



10000ppm 投与群の雌では投与期間を通して対照群よりわずかに低く推移し、投与後50日に対照群と比較して有意に低下した(約11%、ANOVA 及び Dunnett の多重比較 t 検定 $p \leq 0.05$)。しかし変動幅がわずかであるため毒性影響とは考えられない。

対照群と比較して体重増加量に統計学的な有意差の認められた測定週を下表に示す。

測定週	雄				雌			
	0 ppm	2500 ppm	5000 ppm	10000 ppm	0 ppm	2500 ppm	5000 ppm	10000 ppm

検体投与群の雌において、対照群と比較して統計学的に有意な体重増加抑制が散発的に認められ、総体重増加量も有意に低下した。しかし変動幅がわずかであるため毒性影響とは考えられない。

雄では全例において体重及び体重増加量に検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量: 全動物の摂餌量を投与期間中毎週1回測定した。

対照群と比較して統計学的な有意差の認められた測定週を下表に示す。

測定週	雄				雌			
	0 ppm	2500 ppm	5000 ppm	10000 ppm	0 ppm	2500 ppm	5000 ppm	10000 ppm

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

検体投与群の雌において摂餌量の有意な低下が散発的に認められたが、体重の変動がわずかであるため毒性影響とは考えられない。

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。

詳細な状態の観察:

投与開始前及び投与第 1、5、9 及び 13 週に、全動物を対象として以下の項目について測定した。

ホームケージ内:

姿勢、活動性、歩行異常(型及び程度)、その他の異常行動

ハンドリング:

ハンドリングに対する反応、発声、眼瞼閉鎖、眼球突出、流涙、流涎、呼吸、被毛の状態、立毛、筋緊張、瞳孔反射

オープンフィールド(2 分間):

歩行始動潜時、自発運動、姿勢、歩行異常(型及び程度)、その他の異常行動(振戦、痙攣、異常運動を含む)、身づくろい回数、立ち上がり回数、糞塊数、排尿回数

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

2500 及び 5000ppm 投与群の雄において投与第 1 週に立ち上がり回数の統計学的に有意な増加が認められ、2500ppm 投与群の雄において投与第 1 週に糞塊数の有意な減少が認められたが、いずれの所見も他の検査時期では差がみられないこと、高用量群では有意差が認められていないことから、本所見は偶発的で投与に関連しないものと考えられた。

検体投与群の雌では被毛の汚れが特に投与 9 週及び 13 週に増加した。本所見が観

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。

察された動物数を対照群と比較したところ、統計学的有意差は認められなかった (Fisher 直接確率計算法、申請者実施)。

機能検査:

投与開始前及び投与第 1、5、9 及び 13 週に、全動物を対象として以下の項目について測定した。

感覚運動反応/反射:

聴覚反応、耳介反応、接近反応、空中落下正向反射、接触角膜反応、瞳孔反応、握力(前肢及び後肢)、刺激反射、後肢着地開脚幅

自発運動量

生理学的項目: 瞳孔状態、体温、体重

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

5000 ppm 投与群の雌において投与第 9 週の 2 回目の後肢握力が対照群と比較して有意に低下したが、他の検査時期では差がみられないこと、高用量群では有意差が認められていないことから、本所見は偶発的で投与に関連しないものと考えられた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

自発運動量:

全動物を対象に FOB 検査と同じく投与開始前及び投与第 1、5、9 及び 13 週に自発運動量(2 分間隔、40 分間)を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査:

投与開始前及び投与 13 週時に全動物を対象として眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連した眼科学的所見はなかった。

血液学的検査:

最終解剖時に全動物を対象として頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を実施した。

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。

赤血球数、血色素量、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、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、フィブリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

10000ppm 投与群の雌において赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の低下が認められ、10000ppm 投与群の雌雄においてプロトロンビン時間の短縮がみられた。これらは検体投与に関連していると考えられた。

5000 ppm 投与群の雌において平均赤血球血色素濃度(MCHC)の有意な低下が認められたが、10000ppm 投与群では影響がみられないことから偶発的と考えられた。

2500ppm 投与群の雄においてプロトロンビン時間が有意に短縮したが、3 匹が顕著な低値を示していたことによるもので偶発的と考えられた。

その他 2500ppm 投与群の雄において有意差の認められた項目があったが、いずれも高用量群では影響がみられないことから偶発的と考えられた。

肉眼的病理検査:

投与終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を行い、以下の組織を保存した。肉眼的観察所見の発生頻度について Fisher の直接確率計算法による検定を行った(申請者実施)。

前脛骨筋、脳(嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳、髄質)、頸部背根神経節、全脊髄、眼球、腓腹筋、腰部背根神経節、視神経、下垂体、坐骨神経、腓腹神経、脛骨神経、三叉神経節、尿管、肉眼的病変部

検体投与に関連する所見は観察されなかった。

臓器重量:

投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し対体重比を算出した。

肝臓、甲状腺及び上皮小体

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

5000ppm 投与群の雄ならびに 10000ppm 投与群の雌雄において肝重量が有意に増加した。雄では全投与群で、雌では 10000ppm 投与群で肝重量の対体重比も有意に増加した。これは検体投与に関連した影響と思われた。

病理組織学的検査：

対照群及び最高用量(10000ppm)投与群の雌雄各 6 匹の動物を対象として、以下の病理標本を作製し検鏡した。

嗅球、前脳、尾状核、視床下部/視床、中脳、小脳、髄質、下垂体、脊髄(頸部、胸部、腰部)、頸部背根神経節、腰部背根神経節、三叉神経節、眼球、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

頸部背根神経節、腰部背根神経節、三叉神経節、視神経、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経は樹脂包埋し、トルイジンブルー染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリンエオジン染色した。

検体投与に関連する所見は観察されなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間混餌投与による神経毒性試験において、神経行動障害や神経病理学的変化はいずれの用量においても認められなかった。したがって、本剤の神経毒性に関する最大無毒性量(NOAEL)は 10000ppm(雄 604 mg/kg/ day、雌 690 mg/kg/day)であると判断される。

(申請者注：一般毒性に関する最大無作用量は、雄の全投与群と雌の 10000ppm 投与群において肝重量の対体重比が有意に増加したことから、雄で 2500ppm 未満(<149 mg/kg/日)、雌で 5000ppm(350 mg/kg/日)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。

(8) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

エトフェンプロックスのニワトリを用いた 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはないことから試験を省略した。

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。

(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

エトフェンプロックスのラットを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性試験 (資料 IV-1)

試験機関: Huntingdon Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley CD 系ラット、6 週令、体重: 雄 206~288 g、雌 147~220 g、

主群 1 群雌雄 各 50 匹、衛星群 1 群雌雄 各 20 匹

その他、投与開始前の検診用として雌雄各 10 匹を用いた。

衛星群は中間の血液学的検査と尿検査に用い、投与 26 週後に雌雄各 10 匹、52 週後に残余の動物を屠殺した。

主群は投与後 107~111 週目に生存動物全例を屠殺した。

投与期間: 110 週間(107~111 週)、(1983 年 1 月 4 日~1985 年 2 月 14 日)

投与方法: 検体を 40°C 以下で融解してコーンオイルに懸濁し、これを基礎飼料に 30、100、700 及び 4900ppm の濃度に混入し、107~111 週間自由摂取させた。

対照群はコーンオイルを混入した基礎飼料を与えた。試験飼料は毎週 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び試験結果:

投与開始前の検診:

血液学的検査及び屠殺後の剖検を行い、肺、肝、腎、脾及び心は固定液に保存した。

検診の結果、異常は認められなかった。

一般状態及び死亡率:

一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な一般状態の検査は、投与開始後 4 週間までは毎日 1 回、その後は毎週 1 回行った。

一般状態については、検体投与によると考えられる症状は認められなかった。

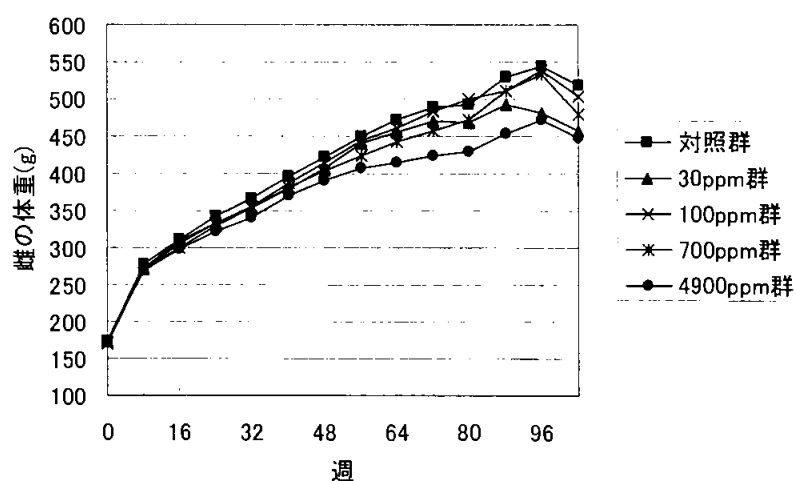
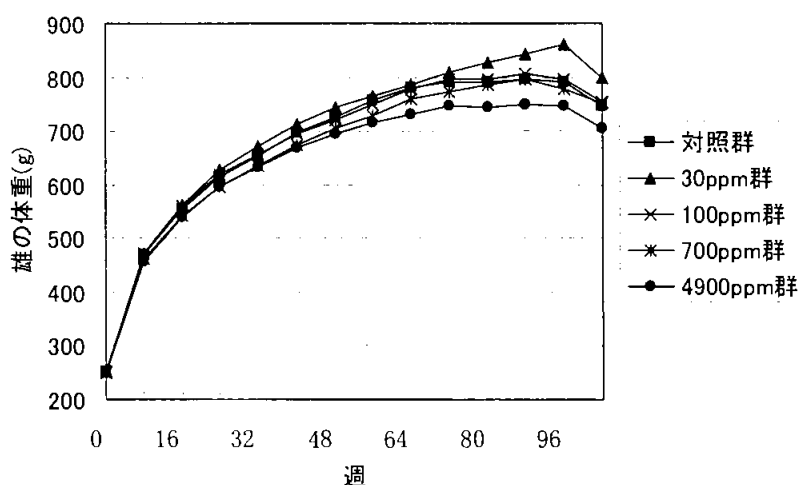
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

主群の試験終了時における死亡率は次表の通りであった。

死亡率について、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化:

投与前、投与開始時及び投与期間中の毎週 1 回、全生存動物の体重を測定した。体重変化の概要を以下に図示する。



对照群と比較して、4900ppm 群雌雄においては投与期間中を通して低体重で推移した。体重増加量においては、試験期間を通じた体重増加量には有意差は認められなかったが、26 週毎に集計した場合、4900ppm 群雌雄において、有意な低下が認められ、

本資料に記載された情報に係る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、78～110 週にかけては、4900ppm 群雌雄及び 700ppm 群雄において、体重増加量の減少が認められた。

摂餌量： ケージ毎に毎週 1 回測定し、1 匹当りの週の飼料摂取量を算出した。

対照群と比べ摂餌量に統計的有意差が認められた期間を次表に示す。

4900ppm 群雌で投与 53～78 週の期間で統計学的に有意な減少が認められたが、全投与期間を通して投与量との相関はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

飼料効率：

投与開始後ラットの成長期について、飼料摂取量と体重増加量より投与 13 週までは週毎に算出した。また、投与 14～26 週及び 1～26 週の期間の飼料効率についても算出した。

4900ppm 群雌で投与 26 週までは僅かに低下した。その他の投与群では対照群とほぼ同様であった。

検体摂取量：

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

飲水量：

給水瓶の目測観察を毎日行った。詳細な測定は投与 5、12 及び 23 週目に毎日、対照群と 4900ppm 群について行った。

対照群と比べ摂餌量に統計的有意差が認められた期間を次表に示す。

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。

4900ppm 群雌雄共に飲水量は軽度に減少した。

眼科学的検査:

対照群と 4900ppm 群の全動物について投与開始前、投与 14、26、52、78 及び 101 週目に検査した。

各検査時期共、検体投与による影響は見られなかった。

血液学的検査:

衛星群より投与 16、25 及び 51 週目に、主群より投与 77 週及び 102 週目に各群雌雄各 10 匹について眼窩洞より採血を行い、次の項目について検査を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数、白血球百分率、血小板数、トロンボテスト
対照群と比較し統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

4900ppm 群雄で投与 16 週及び 25 週目、700ppm 群雄で 25 週目にわずかなトロンボテスト時間の延長が認められた。しかしながら、これらの変動幅は生理学的変動内のものと考えられた。同群の他の検査時期または他の投与群でも 102 週目の検査を除いて、トロンボテスト時間の統計学的に有意な延長が見られたが、用量依存性がなく、また、値も同系統のラットの生理的変動の範囲内にあると考えられたため、検体投与によるものとは判断しなかった。

4900ppm 群雄で投与 25 週目に血色素量及び赤血球数の減少、100ppm 以上の投与群雄において、一過性の MCHC の減少、また MCV の増加が 4900ppm 群雄で認められたが、これらの変動幅は生理学的変動内のものと考えられ、また一過性であることから毒性影響とは考えなかった。

その他にも統計学的有意差が散見したが、用量相関性または試験期間を通じた一貫性がなく、検体投与に関係するものとは考えなかった。

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。

血液生化学的検査:

上記の血液学的検査と同じ時期に同じ動物を対象にして次の項目について検査した。

血糖、総蛋白量、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb)、尿素窒素、クレアチニン(CRE)、
アルカリフォスファターゼ(ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、
グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、ラクティックハイドロゲナーゼ
(LDH)、ビリルビン(BIL)、Na、K、Ca、P、Cl、コレステロール(Chol)、トリヨードサイロ
ニン(T₃)、サイロキシシン(T₄)

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示した。

血液生化学的検査

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

(つづき)

統計学的有意差が散見したが、いずれの項目ともその程度は小さく、用量または投与期間との相関性に乏しく、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査：衛星群より投与 15、24 及び 50 週目に、主群より投与 76 週及び 103 週目に各群雌雄各 10 匹から採尿し、次の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、血色素、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

4900ppm 群雄の 24 週目及び雌の 15 週目に尿蛋白の増加、同群の雄及び 700ppm 群雄の 50 週目に尿量の増加と尿比重の低下、全投与群の雌の 76 週目に pH の低下が観察された。しかしながら、これらの変化は一過性であり、被検物質投与との関連性のない変化と考えられた。

臓器重量:

中間屠殺(衛星群の投与 26 週及び 52 週後)及び試験終了時屠殺例について次の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心、腎、肝、肺、卵巣、下垂体、脾、精巣、甲状腺(副甲状腺を含む)、胸腺、子宮

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(26 週衛星群)

(52 週衛星群)

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

(試験終了時:主群)

4900ppm 群雌雄において、全ての観察時点において、肝絶対重量または対体重比の増加が認められ、同群においては組織病理学的検査においても肝の好酸性(空胞化)肝細胞の増加が認められることから検体による毒性影響と考えられた。また、同群の雄における甲状腺絶対重及び対体重比の増加量、700ppm 群の雄における絶対重量の増加についても、4900ppm 群雄において甲状腺濾胞腺腫の増加が認められることから、検体による毒性影響と考えられた。

その他にも統計学的有意差のつく臓器が散見したが、試験期間を通じた一貫性のなく検体投与と関連しないもの、もしくは他に関連所見を伴わない毒性学的意義の不明な変化であった。

肉眼的病理検査:

途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺(衛星群について投与 26 週及び 52 週後)及び試験終了時屠殺例について肉眼的病理検査を実施した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

(26 週衛星群)

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

(52 週衛星群)

(主群)

4900ppm 群雄の 52 週及び雌の 26 週後の屠殺例において肝肥大が有意に増加した。同群においては、試験期間を通じて肝臓器重量の増加が認められており、本所見は検体投与による毒性影響と考えられた。同群の雌雄において肺の蒼白巣が有意に増加した。病理組織学的検査において肺胞内大食細胞の増加が認められていることから検体投与と関連するものと考えられたが、毒性学的意義は不明であった。

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。

病理組織学的検査:

途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺(衛星群について投与 26 週及び 52 週後)及び試験終了時屠殺の全動物について、次の組織につき病理組織学的検査を実施した。

副腎、脳(小脳髄質と皮質切片)、眼球、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、ハーダー腺、心、腎、肝(少なくとも 2 ヵ所)、肺(全葉と主気管支)、リンパ節(頸部と腸間膜)、乳腺、卵巣、膵、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊柱、脾、胸骨(骨と骨髄)、精巢(精巢上体付)、胸腺(存在すれば)、甲状腺(副甲状腺付)、気管、舌、膀胱、子宮(体部と頸部)及び肉眼的病変部
 なお、頭部を通しての 3 冠状断面標本は試験終了時に屠殺した各群雌雄各 10 匹及び一般状態または肉眼的な異常所見の見られたラットについて検査した。また、1 匹でも腫瘍が見られた場合には、主群の全動物についてその部位を検査した。

[非腫瘍性病変]

対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を次頁の表に示す。

(26 週衛星群)

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

(52 週衛星群)

(主群)

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

(主群: つづき)

検体投与に関係があると考えられる所見は肝及び甲状腺に限られた。

肝においては、4900ppm 群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が投与 26 週後及び主群において認められた。当所見は、対照群及び他の投与群のいずれにも認められず、検体

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

投与と関連する毒性所見であると考えられた。好酸性肝細胞巢の増加が雄の全投与群及び雌の 4900ppm 群において認められた。当所見は好酸性/空胞化肝細胞巢と関連するため、これらを合算して考察し(下表参照)、この内 4900ppm 群雌雄及び 700ppm 群雄での増加は検体投与と関連する毒性影響であると判断した。雄の全投与群において好塩基性肝細胞巢の発生率が増加したが、発生率に用量相関性が認められず、毒性学的意義は不明であった。また、52 週中間殺時における雄の全群及び 100ppm 以上の投与群の雌、主群の 4900ppm 群の雌雄及び 700ppm 群の雌に小葉中心性の肝細胞空胞化の増加、主群の 4900ppm 群の雄において胆管増生及び胆管周囲炎の増加が認められたが、これらは同系統のラットにおける自然発生的な変化であり、毒性学的に重要な変化であるとは考えなかった。

甲状腺においては、主群の 4900ppm 群雌で嚢胞形成の増加が認められ、検体投与による毒性影響であると考えられた。
他にも発生率に統計的有意差が認められる所見が散見したが、いずれも自然発生的または老齢化によるものであり、同系統のラットの背景データの範囲内にあるものと考えられた。

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。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 1 に示す。

主群ラットにおいて、甲状腺濾胞細胞腫瘍の発生頻度に統計学的有意な増加が認められた。対照群及び全投与群における濾胞細胞腺癌、濾胞細胞腺腫及びいずれかの病変を示した動物数は次表の通りであった。

甲状腺濾胞細胞腫瘍

甲状腺濾胞細胞腺腫の発生率に関する統計学的な分析の結果、濾胞細胞癌の発生率には雌雄とも検体投与による有意な影響は認められなかった。濾胞細胞腺腫並びに濾胞細胞腺腫と濾胞細胞癌を合わせた発生率が 4900ppm 群の雌において有意に増加した、これは良性の濾胞細胞腺腫の増加によるものであった。

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。

上述の甲状腺濾胞性腫瘍以外は、発生頻度に関しては同系統のラットに予測される範囲内にあり、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、110 週間のエトフェンプロックスの混餌投与によるラットの慢性毒性・発がん性試験において、4900ppm 群雌雄で体重増加量の減少及び肝重量の増加、4900ppm 群雄でトロンボテスト時間の延長及び甲状腺重量の増加が認められた。

病理組織学的には、4900ppm 群雌で良性の甲状腺濾胞性腫瘍の増加が見られ、非腫瘍性変化として 4900ppm 群雌雄の肝と同群雌の甲状腺、また、700ppm 群雄の肝に見られたことから、最大無作用量は 100ppm(雄 3.7 mg/kg/day、雌 4.8 mg/kg/day)であると判断される。

また、ヒトに対する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。

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

エトフェンプロックスのマウスを用いた混餌投与による慢性毒性・発がん性試験 (資料 IV-2)

試験機関: Huntingdon Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体純度:

供試動物: Swiss CD-1 系マウス、6 週齢、体重: 雄 21~38 g、雌 18~30 g、

主群: 1 群雌雄各 52 匹、衛星群: 1 群雌雄各 24 匹

但し、主群 700ppm 群雄は 1 週目に性別の判定の誤りにより 1 匹を除外したため 51

匹とした。その他、投与開始前の検診用として雌雄各 10 匹を用いた

衛星群は投与後 26 週に雌雄各 10 匹、52 週に残余の動物を屠殺した。

主群は投与後 108 週目に生存動物全例を屠殺した。

投与期間: 108 週間(1983 年 1 月 5 日~1985 年 1 月 31 日)

投与方法: 検体を 40°C 以下で融解してコーンオイルに懸濁し、これを基礎飼料に 30、100、700 及び 4900ppm の濃度に混入し、108 週間自由摂取させた。

なお、対照群にはコーンオイルを混入した基礎飼料を与えた。試験飼料は毎週 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び試験結果:

投与開始前の検診: 雌雄 10 匹について屠殺し剖検した。感染等による病変はみられなかった。

一般状態及び死亡率:

一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な一般状態の検査は、投与開始後 4 週間までは毎日 1 回、その後は毎週 1 回行った。

一般状態については、検体投与によると考えられる症状は見られなかった。

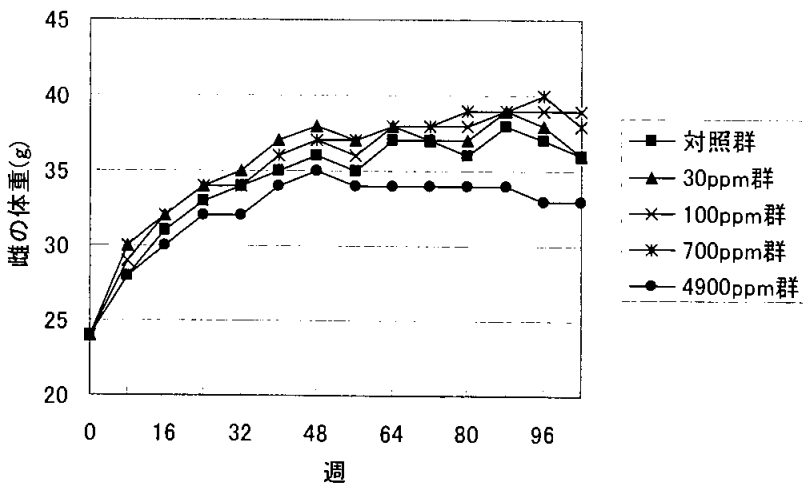
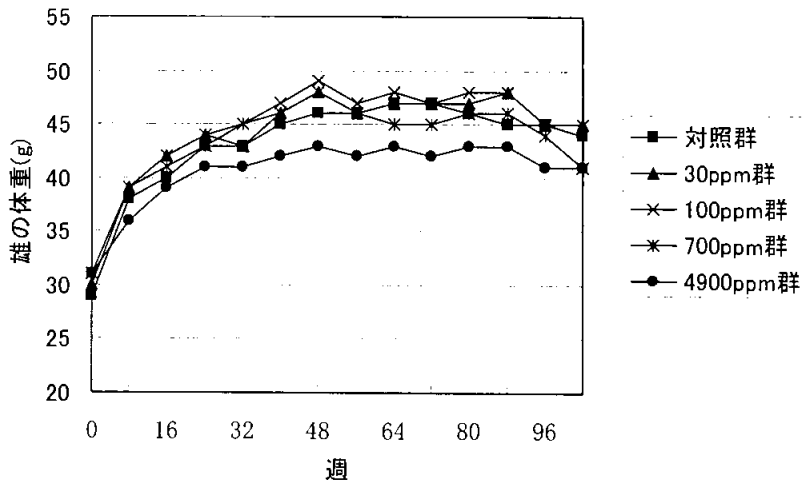
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

主群の試験終了時(108 週)の死亡率は次の通りであった。

4900ppm 群雄の死亡率は、対照群に比し高かった。これは、死因と考えられる腎の病変の発生率が高いことに関係あるものと考えられた。

体重変化:

投与前と投与期間中の毎週 1 回、全生存動物の体重を測定した。
体重変化の概要を以下に図示する。



対照群と比較して、4900ppm 群雌雄においては投与期間を通じて低体重で推移した。

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。

体重増加量としては、4900ppm 群雌雄において投与開始から 52 週までで有意に低かった。試験期間を通じた場合は4900ppm 群雄及び700ppm 群雄において有意に低かった。各群における平均体重増加量は次表の通りであった。

摂餌量及び飼料効率:

毎週 1 回 1 匹当りの週の摂餌量を測定した。これらを合計し、総摂餌量も算出した。飼料効率は投与開始後、成長期の 12 週間について、摂餌量と体重増加量より算出した。全投与群とも、試験期間中の摂餌量は対照群とほぼ同等であり、検体投与の影響は見られなかった。飼料効率は 4900ppm 群雄で初期に低下傾向が見られたが、同群雌及びその他の投与群では検体投与による影響は見られなかった。

検体摂取量:

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

飲水量: 試験期間中の目測による測定は全群につき実施し、詳細な測定は対照群と 4900ppm 群の主群の各ケージについて投与 5 週目に毎日測定した。また、投与 12 週及び 23 週目に全群の主群の各ケージについて毎日測定した。

対照群と比べ統計的有意差が認められた週を次表に示す。

4900ppm 投与群雌雄及び 700ppm 投与群雄において、飲水量の増加が認められた。

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。

血液学的検査:

投与 15、24 及び 52 週目(以上衛星群)、投与 78 週及び 101 週目(主群)に各群雌雄各 10 匹について眼窩洞から採血し、次の項目について検査を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数、白血球百分率、血小板数
対照群に比し、統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

4900ppm 群雄で投与 15、24 及び 52 週目に、赤血球系パラメータの変動が観察された。700ppm 群雄において投与 15、24 及び 52 週目に、100ppm 群雄で投与 24 週及び 52 週目に、MCHC の減少及び MCV の増加が認められた。これらの変化は、78 週目には消失し、また変動幅も少なく、毒性学的には意義のない程度のもと考えられた。他にも統計学的有意差のつく所見が散見したが、一貫性がなく検体投与と関連しないものと考えられた。

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。

血液生化学的検査:

投与 16、26 及び 50 週目(以上衛星群)、投与 76 週及び 103 週目(主群)に各群雌雄各 10 匹について眼窩洞から採血し、次の項目について検査を行った。

血糖、総蛋白量、アルブミン(ALB)、グロブリン(GLB)、尿素窒素、アルカリフォスファターゼ(ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、コレステロール(Chol)

対照群と比較し統計学的に有意差の認められた項目は次表の通りであった。

有意差が散見したが、いずれも同系統のマウスの正常値範囲内の変動と考えられ、また、試験期間を通した一貫性または用量相関性に乏しく検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査: 投与 14、25 及び 52 週目(以上衛星群)、投与 77 週及び 102 週目(主群)に各群雌雄各 10 匹から採尿し、次の項目について検査を行った。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、血色素、沈渣

対照群と比較し統計学的に有意差の認められた項目は次表の通りであった。

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。

有意差が散見したが、尿量、pH 及び尿蛋白については試験期間を通した一貫性がな
いたため検体投与による影響とは考えられなかった。また、尿比重における変動は極わ
ずかであり、毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

臓器重量:

中間屠殺(衛星群 26 週及び 52 週後)及び試験終了時屠殺例について次の臓器の重量
を測定した。

副腎、脳、心、腎、肝、肺、卵巣、下垂体、脾、精巣、甲状腺(副甲状腺を含む)、胸
腺、子宮

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた臓器は次の通りであった。

(26 週衛星群)

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

(52 週衛星群)

(主群:104 週最終計画殺)

検体投与と関連する所見として、4900ppm 群雌において肝の絶対重量及び対体重比の増加が認められた。

4900ppm 及び 700ppm 群の雄で認められた、脳、心、肝、腎、脾及び下垂体重量の変動は、試験期間を通した一貫性がなく検体投与に関係あるものとは考えなかった。

4900ppm 群の雌に認められた甲状腺対体重比の増加は、体重の低下に伴う二次的なものと考えられた。

雌の全検体投与群において卵巣の絶対重量及び相対重量の有意な低下が認められたが、対照群における卵巣重量が通常より大きいこと(456.6±784.89mg)に由来するものであり、検体投与と関連するものとは考えなかった。

眼科的検査:

対照群と 4900ppm 群の全主群について投与開始前、投与 14、26、52、78 及び 100 週目に検査した。

各検査時期共、検体投与による影響は見られなかった。

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。

肉眼的病理検査:

途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺(衛星群について 26 週及び 52 週後)及び試験終了時屠殺例について、肉眼的病理検査を実施した。

対照群に比し、統計学的に有意差の認められた臓器は次の通りであった。

(52 週衛星群)

(主群)

検体投与と関係があると考えられる所見は腎臓に認められ、4900ppm 群雌雄に皮質癒痕形成の発生頻度の増加、4900ppm 群の雄及び700ppm 群の雄で蒼白化の発生頻度の増加が認められた。

病理組織学的検査:

途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺(衛星群について投与 26 週及び 52 週後)及び試験終了時屠殺の全動物について、次の組織につき病理組織学的検査を実施した。

副腎、脳(小脳髄質と皮質切片)、眼球、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、ハーダー腺、心、腎、肝(少なくとも2カ所)、肺(全葉と主気管支)、リンパ節(頸部と腸間膜)、乳腺、卵巣、脾、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊柱、脾、胸骨(骨と骨髄)、精嚢(辜上体付)、胸腺(存在すれば)、甲状腺(副甲状腺付)、気管、舌、膀胱、子宮(体部と頸部)及び肉眼的病変部
 なお、頭部を通しての3冠状断面標本は試験終了時に屠殺した各群雌雄各10匹(700ppm 群雄は9匹のみ)及び一般状態または肉眼的な異常所見の見られたマウスについて検査した。また、1匹でも腫瘍が見られた場合には、主群の全動物につ

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

いてその部位を検査した。

[非腫瘍性病変]

対照群と比較して統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を次表に示す。

(52 週衛星群)

(主群)

(つづき:主群)

検体投与と関係があると考えられる所見は腎に限定されていた。
 主な腎の病変は尿細管の限局性の消失を伴う尿細管好塩基症及び拡張であると考えられ、同病変の発生頻度は、4900ppm 群雌雄及び 700ppm 群の雄において統計学的有意に増加した(申請者において実施)。これらの変化と関連する所見として、4900ppm 群雌雄及び 700ppm 群の雄においてボウマン囊の囊胞化、4900ppm 群雄及び 700ppm 群雌雄における髓質尿細管の拡張、4900ppm 群雌雄における尿細管巢状欠損、4900ppm 雌雄における腎乳頭間質組織の隆起及び 4900ppm 群雌における腎乳頭石灰化が認められた。

尿細管好塩基症及び拡張については、病変の程度においても投与量依存性の増加が認められたため、病変の程度を5段階に分類して評価した。

- グレード 1、2: 好塩基症または拡張を示す単一の尿細管、あるいは 2~3 の尿細管の限局的な変化。病変は皮質に限局される。
- グレード 3: 好塩基症と拡張を示す大きな尿細管群における変化。病変は時折髓質に及ぶ。尿細管の巢状の消失を伴う。
- グレード 4、5: 顕著な尿細管変化。病変は全実質に及ぶ。

この内グレード 1 及び 2 は、無処置マウスに時折認められる程度の病変であり、グレード 4 及び 5 は、死因となりうる程度の病変であった。

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。

グレード3以上の病変は、4900ppm 群雄において21/52例、同群雌において7/52例、700ppm 群雄において2/51例、同群雌において2/52例、100ppm 群雄において2/52例、同群雌において1/52例において認められ、30ppm 群及び対照群には認められなかった。

以上のことから、100ppm 群以上の投与群の雌雄において認められた尿細管病変は統計学的な有意差はないものの検体投与による毒性影響と判断した。

その他の臓器に散見された変化は、いずれも自然発生的または老齢化によるものであり、検体投与に関連するものではなかった。

[腫瘍性病変]

本試験において認められた腫瘍性病変を表1に示す。

統計学的分析において、雄の腎臓に観察された皮質腫瘍(腺腫+腺癌)の発生率において正の傾向が認められたが、各投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

腎皮質腫瘍

本試験で最も一般的に認められた腫瘍は本系統のマウスによく観察される肺、肝及びリンパ網状組織の腫瘍であり、全ての腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、108週間のエトフェンプロックスの混餌投与によるマウスの慢性毒性・発がん性試験において、4900ppm 群の雌雄において体重増加の抑制及び肝重量の増加が認められ、100ppm 以上の投与群で病理組織学的に腎の尿細管の変化が認められたことから、最大無作用量は30ppm(雄 3.1 mg/kg/day、雌 3.6 mg/kg/day)であると判断される。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。

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

エトフェンプロックスのイヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験 (資料 IV-3)

試験機関: Huntingdon Research Centre(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

供試動物: 純系ビーグル・イヌ(開始時 22~27 週令)体重: 雄 7.2~9.5kg 雌 7.6~9.8kg
1 群雌雄各 4 匹(対照群と最高用量投与群 1 群 6 匹)

投与期間: 投与期間 52 週間及び回復期間 8 週間(1983 年 9 月 6 日~1984 年 11 月 1 日)

投与方法: 検体は加温により液状とし、コーンオイルに懸濁し、これを基礎飼料に 100、1000、10000ppm の濃度に混入し、52 週間自由摂取させた。対照群と 10000ppm 群雌雄各 2 匹については 52 週後、無添加の基礎飼料を 8 週間摂取させた。なお、対照群にはコーンオイルのみを混入した基礎飼料を与えた。試験飼料は毎週 1 回調製した。なお、投与量については 4 週間の「投与量決定の予備試験」の結果より決めた。

飼料中濃度 (ppm)	動物数	
	52 週間投与	投与後 8 週間回復
0(対照)	雌雄各 4 匹	雌雄各 2 匹
100	雌雄各 4 匹	—
1000	雌雄各 4 匹	—
10000	雌雄各 4 匹	雌雄各 2 匹

用量設定根拠:

観察・検査項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率:

一般状態を毎日観察した。

投与期間及び回復期間中死亡例はなかった。症状としては対照群を含む全群に軟便または液状便の排泄が見られたが、これを含めて検体投与によると考えられる症状は見られなかった。

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。

体重変化:

投与前と投与期間中全例について個体別に週 1 回測定した。
全投与群につき検体投与による体重の変化は認められなかった。

摂餌量: 摂餌量は全動物につき毎日測定した。体重増加量と摂餌量より 1 週または 3 週毎の飼料効率を算出した。

全投与群につき、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量:

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

眼科学的検査:

投与前、投与後 6、12、25 及び 51 週目に全例について検査した。
全投与群とも、検体投与による影響は見られなかった。

尿検査: 投与前、投与後 6、12、25 及び 51 週目と回復 8 週目に、全例につき次の項目について検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、還元物質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、
ウロビリノーゲン、血色素量。

全投与群につき検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査:

投与前、投与後 6、12、25 及び 51 週目と回復 8 週目に全例頸静脈あるいは頭部静脈から採血し、次の項目について検査した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、血沈、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

統計学的に有意差の認められた項目は次頁の表に示した。

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。

その他にも各検査時期、各投与群において対照群に比し有意差のあるものが散見されたが、観察期間を通じた一貫性もしくは用量依存性がなく、検体投与による変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査：

投与前、投与後 6、12、25 及び 51 週目と回復 8 週目に、全例につき、次の項目について検査した。

総蛋白量、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb)、尿素窒素、クレアチニン(CRE)、Na、K、Ca、P、Cl、コレステロール(Chol)、血糖、アルカリフォスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、総ビリルビン(BIL)、 γ -GT、クレアチニンフォスフォキナーゼ(CPK)、オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ(OCT)。

対照群に比し統計学的に有意差のあった項目を次頁の表に示す。

検査項目	対照群	投与後 6 週目	投与後 12 週目	投与後 25 週目	投与後 51 週目	回復 8 週目	有意差あり	
							項目	頻度

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

(つづき)

10000ppm 群雌雄において投与 6 週目以後、総蛋白量、アルブミンの減少とアルカリフォスファターゼの増加が、また同群の雄において投与 6 週目以後、コレステロールの低下が認められ、検体による毒性影響と考えられた。

これらの所見は、8 週間の回復期後に回復した。

その他に有意差のある所見が散見されたが、用量相関性のないもの、試験期間を通じて一貫性がなく検体投与と関連しないと考えられるもの、または毒性学的意義が不明な所見であった。

骨髄検査:

試験終了時、全例について剖検の前に胸骨穿刺により骨髄標本を作成し、検査した。

全投与群とも、異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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:

投与終了時及び回復期終了時に、屠殺、剖検後、次の臓器を摘出し、秤量し、対体重比を算出した。

副腎、脳、心、肝、腎、肺、脾、下垂体、脾、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺、子宮、前立腺。

対照群に比し統計学的に有意差のあった項目を次表に示す。

10000ppm 群の雌雄に肝の絶対重量及び相対重量の増加が認められ、検体による毒性影響と考えられた。

他に、腎、肺及び心の臓器重量においても統計学的に有意差が認められたが、全て用量依存性のない変化であること、または生化学的または病理組織学的に関連する影響が認められなかったことから、これらの変動は毒性学的に意義がないものと考えられた。回復期終了時では、10000ppm 群は、全臓器とも対照群に比し有意な差はなく、肝の肥大は回復していた。

肉眼的病理検査:

投与終了時及び回復期終了時に全例を屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

統計学的に有意差のある所見は認められなかった。

肝臓において、投与終了時に1000ppm 群雌1例、10000ppm 群雄2例、雌2例に肝小葉紋理の増強が認められた。但し、対照群雄にも1例同様の変化が認められたため、検体投与との関連は不明であった。

回復期終了時には、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。

病理組織学的検査:

試験終了時及び回復期終了時に次の組織についてH-E染色により検査した。

副腎、大動脈(弓部、腹部)、脳(大脳皮質、視床核、中脳、小脳、延髄)、盲腸、結腸(上部と下部)、回腸、空腸、十二指腸、両眼と視神経、大腿骨と関節面、胆嚢、心、肝、腎、脾、肺、膵、リンパ節(頸部と腸間膜)、乳腺、食道、胃(体部、幽門部)、下垂体、直腸、唾液腺(顎下腺)、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、胸骨、精巣、卵巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮(体部と頸部)、膣、前立腺及び肉眼的病変部。

なお、腎と肝についてはオイルレッドOの脂肪染色も実施した。

検体投与に関連すると思われる所見を以下に示す。

統計学的有意差を示す所見は認められなかった。しかしながら、10000ppm群の雌2/4匹に認められた小葉中心性肝細胞肥大は、検体投与によるものと考えられた。その他の投与群及び回復期間後の動物には、同所見は認められなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックスをイヌに対し52週間混餌投与した慢性毒性試験では、10000ppm群に血液生化学的検査で、総蛋白量、アルブミン及びコレステロール値の減少とアルカリフォスファターゼの増加、肝重量の増加、病理組織学的変化(小葉中心性肝細胞肥大)が見られた。これらの変化は、いずれも8週間の休薬により回復した。

これらのことより、中毒量は10000ppm(雄351.73 mg/kg/day、雌339.32 mg/kg/day)であり、最大無作用量は1000ppm(雄33.37 mg/kg/day、雌32.19 mg/kg/day)であると判断される。

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

(10) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖に及ぼす影響

エトフェンプロックスのラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 V)

試験機関: Huntingdon Research Centre (英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

試験動物: CrL:COBS CD(SD)BR 系ラット、投与開始時 6 週齢、1 群 雌雄 各 28 匹

試験期間: 1983 年 7 月 12 日～1984 年 11 月 6 日

投与期間: F₀ 世代: 投与開始から F₁B 児離乳時までの 25 週間。

F₁ 世代: 離乳時から F₂B 児離乳時までの 28 週間。

F₂ 世代: 離乳時から 16 週間。

投与方法: 検体を 40°C 以下で融解後コーンオイルに懸濁して、100、700 及び 4900ppm の濃度で基礎飼料に混入して自由摂取させた。試験飼料は毎週 1 回、調製した。投与量の設定は、ラットの 3 ヶ月亜急性毒性試験(資料 III-1)の結果に基づいて行った。

用量設定根拠:

交配・哺育児数調整・選抜及び観察・検査項目:

概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率:

全動物について毎日観察した。

交配及び妊娠の確認:

雌雄 1 対 1 または 2 対 1 で同居させ、膣栓及び精子の存在により交尾を確認し、妊娠は出産により確認した。

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。

繁殖性に関する指標:

交尾能(交尾動物数/交配動物数、交尾前日数)、妊娠率、妊娠期間、同腹児数、児死亡率、児体重などにより評価した。

体重: 雄は週 1 回、雌は交配前は週 1 回、交配期間中は隔日、繁殖期間中は妊娠 0、7、14、20 日及び哺育 0、7、14、20 日に測定した。児動物については哺育 0、4、8、12、21 日に測定した。

摂餌量・飼料効率:

各世代について交配前期間中、毎週測定した。飼料効率は以下の式に基づき、交配前期間について毎週算定した。

飼料効率= その週に摂取した飼料の平均重量/ラットの平均体重増加量

飲水量: F₁A 世代では 11 及び 12 週目に、F₁B 世代では 5、6、13 及び 14 週目に、F₂B 世代では 7 及び 8 週目にケージ毎に肉眼にて観察した。

検体摂取量:

各世代について、交配前期間中の摂餌量に基づき毎週算定した。隔週の検体摂取量から測定期間を通じた平均検体摂取量を算定した(申請者において実施)。

病理学的検査:

肉眼的所見:

F₀と F₁B の雄は 2 回目の交配の児動物離乳後に、F₀と F₁B の雌は分娩後 24 日後に、F₁A は F₁B を交配に使用を決定した後(離乳 13 週間後)に、F₂B は離乳 16 週間後に、屠殺、剖検した。

臓器重量:

F₁A 以外の成獣では次の臓器を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、子宮、卵巣、精巣、前立腺。

(補正重量は、絶対重量の分散分析の結果有意差が認められた場合に、体重差の影響を排除するために最終体重を共分散として調整した値である。)

病理組織学的検査:

F₁B の対照群と 4900ppm 群の成獣では、重量を測定した臓器の他に、次の組織について検査した。

骨髓(胸骨)、骨(大腿骨)、盲腸、胃、十二指腸、眼球、回腸、唾液腺、骨格筋、皮膚、リンパ節(頸部、腸間膜)、膀胱及び肉眼的病変部。

その他、F₀ 世代では対照群と 4900ppm 群の腎、F₁B 世代では 100 及び 700ppm 群の腎、700ppm 群の肝及び甲状腺、また、F₂B 世代では全投与群の雌の甲状腺についても検査した。

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。

表1 試験の概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目	
F ₀	生育(10週)	6週令より投与開始	一般状態、生死の観察: 毎日 体重、飼料摂取量、飼料効率: 週1回測定	
	交配(20日)	雌雄1対1または2対1で交配、交尾は膣栓及び精子の存在で確認(妊娠0日)	雌ラットの体重を隔日測定 交尾能の観察	
	妊娠(3週)		体重を0、7、14及び20日に測定	
	出産……………	(F ₁ A)……………	妊娠率、新生児数、死産児数、外形異常、性別、児体重の測定	
	哺育(3週)		一般状態、生死を毎日観察	
	離乳……………	分娩後21日目に各群雌雄24匹をF ₁ Aとして選び、また臓器重量測定、組織保存のため1腹当り雌雄各1匹を選ぶ	分娩後0、4、8、12及び21日に体重測定 屠殺例は剖検、1腹当り雌雄各1匹について臓器重量測定し組織保存、死亡ラットは剖検	
	飼育(10日)	F ₁ A離乳後、飼育		
	交配(20日)	雌雄1対1または2対1で交配、交尾の確認はF ₀ と同じ	(F ₀ と同じ)	
	妊娠(3週)			
	出産……………	(F ₁ B)……………	(F ₁ Aと同じ) (F ₁ Aと同じ)	
哺育(3週)				
離乳……………	F ₀ の雄を離乳後に、雌は分娩後24日目に屠殺 分娩21日目に各群雌雄24匹をF ₁ Bとして選び、臓器重量測定用として1腹当り雌雄各1匹を選び残余は屠殺	F ₀ の肉眼的、病理組織学的検査、臓器重量測定 屠殺例は剖検、1腹当り雌雄各1匹について臓器重量測定と組織の保存		
F ₁	生育 (F ₁ B 10週)	F ₁ AはF ₁ BをF ₂ 世代の基として交配させることが決定するまでの16週間試験飼料で飼育し、屠殺	F ₁ A: 11週及び12週目に飲水量の測定、屠殺例は剖検 F ₁ B: 5、6、13及び14週目に飲水量の測定	
	交配(20日)	F ₁ B雌雄1対1または2対1で交配、交尾の確認はF ₀ と同じ	} (F ₀ と同じ)	
	妊娠(3週)	} (F ₀ と同じ) F ₂ Aは離乳後屠殺		
	出産……………			(F ₂ A)
	哺育(3週)			
	離乳……………			
	飼育(10日)			
	交配(20日)			
	妊娠(3日)出産……………	(F ₂ B)		
	哺育(3週)			
離乳……………	F ₁ Bの雄を離乳後に、雌は分娩後24日目に屠殺	F ₁ B: 肉眼的、病理組織学的検査、臓器重量測定 F ₂ B: 屠殺後剖検、病理組織学的検査、臓器重量測定、飲水量を7及び8週目に測定		
F ₂	生育(16週)	F ₂ B 1腹当り雌雄各1匹を選び16週間試験飼料で飼育し、屠殺		

本資料に記載された情報に係る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： 概要を表 2～表 4 に示す。

投与群で検体投与による影響と考えられる所見は次の通りであった。

親動物(F_0 及び F_1B): 表 2

4900ppm 群

一般状態: F_1B のケージのトレイ紙(雌雄共に 3/6 ケージ)に時折、赤色/褐色の着色が認められた。これらは、病理学的検査において腎病変が認められていることから検体投与による毒性影響と考えられた。

平均体重増加量: 変化は認められなかった。

飲水量: F_1B の雌雄において増加傾向が認められた。

臓器重量: F_0 及び F_1B の雌雄において肝補正重量の増加、 F_0 の雌雄及び F_1B の雄において甲状腺重量の増加、 F_0 の雄及び F_1B の雌雄において腎補正重量の増加が認められた。

剖検: F_1B の雌において腎の肥大が認められた。

病理組織学的検査: 病理組織学的検査: F_1B の雌雄において腎に集合管の嚢胞、髄質の巣状線維化、うっ血、炎症細胞、鉍質沈着、出血及び好塩基性尿細管、肝の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞の丈の増加が認められた。

700ppm 群

一般状態: 変化は認められなかった。

平均体重増加量: 変化は認められなかった。

飲水量: 変化は認められなかった。

臓器重量: 変化は認められなかった。

剖検: 変化は認められなかった。

病理組織学的検査: F_1B 雌 1 匹の腎に集合管の嚢胞及び拡張と、皮髄境界部での鉍質沈着の増加が認められた。鉍質沈着は F_1B の 4900ppm において顕著な増加が認められており、当所見も検体投与に関連する毒性影響であると考えられた。

100ppm 群

全検査項目とも対照群と同じであった。なお、 F_1B で同腹児数の減少が認められたが(表 3)、用量相関性がなく偶発的なものと考えられた。

児動物(F_1A 、 F_1B 、 F_2A 及び F_2B の哺育期): 表 3

4900ppm 群

一般状態: 哺育期後期に児動物の一部に体の振顫、腹部膨満、異常歩行が認められた。

平均児体重: 哺育期間において全ての世代で対照群に比し統計学的に低体重で推移した。

臓器重量: 全ての世代において腎と肝の重量増加(絶対重量又は補正重量)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。

他にも有意差の付く変動が観察されたが、対照群の数値の変動による偶発的なもの、あるいは体重変化に伴う二次的なものと考えられた。

剖検：全ての世代において、多くの個体の腎に腫大/変形/肥大が認められた。

死亡児数：有意差は認められなかったが、F₁A において生後 12 日から 21 日の間の死亡数が増加した。

700ppm 群

一般状態：変化は認められなかった。

平均児体重：変化は認められなかった。

臓器重量：F₁A、F₁B 及び F₂B の肝補正重量の増加が認められた。

他にも有意差の付く変動が観察されたが、対照群の数値の変動による偶発的なもの、あるいは体重変化に伴う二次的なものと考えられた。

剖検：F₂B の 1/240 例において腎の腫大/変形/肥大が認められたが、統計学的な差はなかった。

死亡児数：変化は認められなかった。

100ppm 群

臓器重量：有意差の付く変動が観察されたが、対照群の数値の変動による偶発的なもの、あるいは体重変化に伴う二次的なものと考えられた。

他の検査項目には対照群と比較し変化は認められなかった。

成獣(F₁A 及び F₂B):表 4

4900ppm 群

一般状態：F₁A 及び F₂B のケージのトレイ紙(2/6~3/6 ケージ)に時折、赤色/褐色の着色が認められた。これらは、病理学的検査において腎病変が認められていることから検体投与による毒性影響と考えられた。

平均体重増加量：変化は認められなかった。

飲水量：F₂B の雌雄において増加傾向が認められた。

臓器重量：F₂B の雌雄において肝及び腎補正重量の増加が認められた。また雌において、脾、心及び下垂体補正重量の増加が観察された。F₂B の雌雄において甲状腺重量の増加が観察されたが、詳細な病理観察の結果異常を示唆する所見は何ら認められなかったため、毒性影響とは判断しなかった。

剖検：F₂B の雌雄において腎の腫大/変形/肥大の増加が認められた。

病理組織学的検査：F₂B の雌雄において甲状腺の病理組織学的検査を行ったが変化は認められなかった。

700ppm 群

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

一般状態：F₁A の少数例(1/6 ケージ)においてケージのトレイ紙に赤色/褐色の着色が認められた。

平均体重増加量：変化は認められなかった。

飲水量：変化は認められなかった。

臓器重量：F₂B 雌の腎重量の増加が認められた。他に甲状腺及び子宮重量の増加が観察されたが、用量相関性がなく検体影響とは考えられなかった。

100ppm 群

全検査項目とも対照群と同じであった。なお、甲状腺及び子宮重量の増加が観察されたが、用量相関性がなく検体影響とは考えられなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックスを3世代にわたり飼料に混入して投与した場合、F₀及びF₁の親動物では、4900ppm群において肝、腎及び甲状腺重量の増加を伴う病理組織学的変化、F₁世代の700ppm群において腎の組織学的変化が認められた。児動物においては、4900ppm群において一般症状変化、腎及び肝重量の増加、剖検において腎の腫大/変形/肥大が観察された。700ppm群においては肝重量の増加が観察された。

繁殖能に関しては全投与群とも交尾能、妊娠率、妊娠期間及び同腹児数等には何ら影響は見られなかった。

従って、無毒性量は親動物及び児動物に対して100ppm(P世代：雄7.1 mg/kg/day、雌8.1 mg/kg/day、F₁世代 雄8.4 mg/kg/day、雌9.1 mg/kg/day)と判断される。また、繁殖については最高用量の4900ppm(P世代：雄347.2 mg/kg/day、雌 420.0 mg/kg/day、F₁世代 雄429.7 mg/kg/day、雌 449.6 mg/kg/day)でも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。

表2: 結果の概要 親動物の一般症状、体重、摂餌量、臓器重量及び交配結果

本資料に記載された情報に係る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: 結果の概要(つづき)

親動物の肉眼的病理所見及び組織学的病理所見

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。

表4 結果の概要

兎動物(成獣)の一般症状、体重、摂餌量、臓器重量及び交配結果

本資料に記載された情報に係る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4: 結果の概要(つづき)

児動物(成獣)の肉眼的病理所見及び組織学的病理所見

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。

2) 催奇形性

エトフェンプロックスのラットを用いた胎児の器官形成期投与試験

(資料 VI-1)

試験機関: Huntingdon Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

供試動物 CrL COBS CD(SD) BR 系ラット(8~9 週令)、1 群妊娠ラット 35 匹、体重 180~220 g

試験期間: 1983 年 6 月 6 日~1983 年 12 月 21 日

投与期間: F₀ は器官形成期(妊娠 6~17 日)投与、F₁ は無投与。

投与方法: 膣栓または膣垢中精子の確認日を妊娠 0 日としたラットに対し、検体を 40°C 以下で融解し、1%メチルセルロース液に懸濁し、12.5、250 及び 5000 mg/kg を妊娠 6~17 日の 12 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、交配日を妊娠 0 日とした。対照群には 1%メチルセルロース液を投与した。投与液は毎日調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率:

全動物につき全試験期間中毎日観察した。

交配及び妊娠の確認:

F₁ 親動物の交配は約 12 週令時に雌雄 1 対 1 で 14 日間単位で同居させ、膣栓及び精子により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日とした。また、妊娠は触診及び出産により確認した。

着床所見:

F₀ 親動物の一部を妊娠 20 日に屠殺し、肉眼的病理検査を行うと共に卵巣と子宮を調べ、黄体数、着床数、胚及び胎児死亡数を調べた。肉眼的に着床痕の認められなかった子宮については 10%硫化アンモニウム溶液を行った。

生存胎児:

全例について性別、体重及び外表異常の検査を行った。同腹胎児を 1 対 1 で、内臓検査と骨格検査に配分した。内臓検査用胎児はブアン氏液に固定後、Wilson 法で精査した。骨格検査用胎児は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。

繁殖性に関する指標:

$$\text{妊娠率(\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

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

妊娠期間:交尾日より分娩日までの日数

$$\text{着床前喪失率(\%)} = \frac{\text{黄体数} - \text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{着床後喪失率(\%)} = \frac{\text{着床数} - \text{生存胎児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

病理組織学的検査: F₀ 親動物の雌の生殖器について検査した。不妊であった雄の精巣は将来の検査の可能性を鑑み、ホルマリン液中に固定保存した。

観察・検査の概要

世代	期間	作業手順	試験項目
F ₀	妊娠(3週) 6~17日	検体投与	症状:毎日観察 体重、飼料摂取量:妊娠 1、3、6、10、14、17 及び 20 日目に測定 妊娠期間の観察
	20日目	各群 21~24 匹屠殺	屠殺例:全例剖検 黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胎、胎児体重、胎児の性別と異常の観察、測定
	出産…………… 4日目	各群 11~14 匹分娩…………… 出産後 4 日目に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整(同腹児数 8 匹以下の時はそのまま)	出産時:新生児数、性別、体重、外表異常の観察 4日目:体重測定 4日目屠殺の新生児は性別、異常の検査
	哺育(3週)		剖検:途中死亡例 児動物の離乳前検査:地上正向反射、耳介の開展、切歯の萌出、驚愕反射、開眼、空中落下反射、瞳孔反射 母動物:体重、飼料摂取量:分娩後 0、7、14 と 21 日目に測定 剖検:21 日目に屠殺
F ₁	離乳……………	21 日目に各群各腹雌雄各 1 匹を体重中央値に近いものを選択	病状:毎日観察 体重:毎週 1 回測定 飼料摂取量:雌は交配前毎週 1 回、哺育中は分娩後 1、7、14 と 21 日目に測定。雄は交配後毎週 1 回
	生育(9週)		膣の開口の観察:28 日目以後 発育・行動検査:6 週令以後次の検査を実施。穴あき板試験、斜板試験、1 回試行消極回避試験
	交配(2週)	12 週令で 14 日間単位で雌雄各 1 匹を交配	交配期:雌の体重 1 日おきに測定
	妊娠(3週)		妊娠期:0、7、14、17 と 20 日目に体重測定 妊娠率、妊娠期間の観察
F ₂	出産…………… 哺育(3週)	…………… 出産後 4 日目に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整	出産時:新生児数、性別、体重、外表異常の観察 4日目:体重測定 4日目の屠殺の新生児は性別、異常の検査 体重:分娩後 8、12 と 21 日目に測定 剖検・異常の検査:死亡例と 21 日目全生存 F ₂ 児動物と F ₁ 親動物

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。

F₁世代

雌雄とも一般状態、飼料摂取量、発育及び生殖能力などについて検体投与による影響は見られなかった。

F₂世代

同腹児数、死亡児数、同腹児重量、平均児体重、性比等において検体投与の影響は見られなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックス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影響量は、母動物(F₀)において 5000 mg/kg/day 投与群で流涎と口周辺部の赤褐色の着色等の症状、わずかな体重増加の抑制及び皮膚病変が見られたことから、母動物に対する最大無作用量は 250 mg/kg/day と判断された。また、最高投与量の 5000 mg/kg/day でも胎児に対する催奇形性及び母動物(F₀及びF₁)の生殖能に対する影響を示さないと判断される。

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

エトフェンプロックスのウサギを用いた催奇形性試験 (資 VI-2)

試験機関: Huntingdon Research Centre (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 系ウサギ、1 群 雌 17 匹 (50 mg/kg のみ 16 匹)

入荷時 13~16 週令: 10 日以上馴化し、体重 3.1~4.1 kg で試験に供した。

試験期間: 1984 年 6 月 12 日~1984 年 7 月 19 日

投与期間: 器官形成期 (妊娠 6 日~18 日の 13 日間)

投与方法: 雌ウサギと雄ウサギを交尾させ、交尾後 25IU の黄体ホルモンを静注し 4 群に配分し、投与開始予定日に満足すべき状態にない雌ウサギは交換した。交尾日を妊娠 0 日とした。

検体を 40°C 以下で融解し、1%メチルセルロース液に懸濁し、10、50 及び 250 mg/kg を 13 日間毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 1%メチルセルロース液のみを投与した。投与液は毎日調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物: 一般状態及び死亡率: 毎日観察した。

体重:

妊娠 1、6、8、10、14、19、23 及び 29 日目に全動物について測定した。

飼料摂取量:

上記体重測定日に全動物について測定した。

着床所見:

妊娠 29 日に屠殺し、肉眼的病理検査を行うと共に卵巣と子宮を調べ、黄体数、着床数/生存胎児数、胚/胎児死亡 (早期、後期、流産) などを調べた。また同腹児について着床前喪失率及び着床後喪失率を算出した。

生存胎児:

全胎児について外形検査、体重、性比、内臓及び骨格検査を行った。

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。

試験結果: 概要を表に示した。

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。

母動物:

250 mg/kg/day 群:

- 1) 飼料摂取量減少(特に投与開始から4日間)が見られた。
- 2) 初期に平均体重のわずかな減少(少数例では全投与期間に)が見られた。
- 3) 2匹に後期流産が見られた。
- 4) 統計学的には有意差($P > 0.05$)はないが、早期胚死亡(着床後喪失)の増加が見られた。その結果同腹児数及び全同腹児体重がわずかに低下した。

50 mg/kg/day 群: 投与後最初の2日間、わずかな体重増加の抑制が見られた。

10 mg/kg/day 群: 対照群に比して差はなかった。

胎児動物: 各投与群の胎児体重ならびに外形、内臓及び骨格検査における奇形あるいは異常の発生頻度などから見て、胚、胎児の発育及び形態に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果、エトフェンプロックス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影響量は、50 mg/kg/day 以上の投与群で体重増加の抑制が見られたことから、10 mg/kg/day と考えられた。また、最高投与量の 250 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

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

エトフェンプロックスのウサギを用いた催奇形性試験

(資料 VI-3)

試験機関: Covance Laboratories Inc.(米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

供試動物: Hra:(NZW)系ウサギ、5 カ月齢、1 群妊娠ウサギ 22 匹、体重 2876~4682 g

試験期間: 2000 年 5 月 17 日~2000 年 6 月 15 日

投与期間: 器官形成期(妊娠 6~28 日:2000 年 5 月 20 日~2000 年 6 月 14 日)投与

投与方法: 同系統の雄と交配し、妊娠 0 日(交尾確認日を妊娠 0 日とした)と確認された妊娠ウサギを入手し、検体を 38~42°C で融解し、1%メチルセルロース液に懸濁し、0、30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6~28 日の 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1%メチルセルロース液を投与した。投与液は毎週 1 回調製した。また、投与容量は 1 mL/kg(体重)とした。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察した。また、妊娠 4、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 29 日にケージから取り出し、健康状態あるいは異常行動等を詳細に観察した。

300 mg/kg/日投与群で妊娠 26 日に 1 例流産し、死亡した。死亡前の所見として削瘦及び排便の減少が観察された。また、100 mg/kg/日群で妊娠 26 日に 1 例死亡した。この死亡原因は不明であった。

30 mg/kg/日群の 1 例及び 300 mg/kg 群の 3 例(前述の死亡例 1 例を含む)を流産のため試験から除外し、また、300 mg/kg 群の 1 例は削瘦及び無排便のため切迫屠殺により試験から除外した。

その他の母動物は妊娠期間中正常であったが、300 mg/kg 群で排便の減少あるいは無排便が観察された。

親動物の体重:

妊娠 4、6、9、12、15、18、21、24、27 及び 29 日に個別別体重を測定した。

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。

300 mg/kg 群の体重増加量は妊娠 6-29 日の間に統計学的有意な低下を示した。親動物の摂餌量：妊娠 4-6、6-8、8-9、9-11、11-12、12-14、14-15、15-17、17-18、18-20、20-21、21-23、23-24、24-26、26-27 及び 27-29 日に摂餌量を測定した。

300 mg/kg 群の摂餌量は妊娠 6-29 日の間に有意に低下した。

肉眼的剖検所見：妊娠 29 日に全生存母動物を屠殺し、頸部、胸部及び腹部の内臓を検査した。次に妊娠子宮を摘出して子宮重量を測定し、着床数、着床部位、生存胎児及び死亡胎児の重量、早期あるいは後期の吸収胚、あるいは胎盤、羊膜を検査した。

300 mg/kg 群の途中死亡例に腸管の拡張及び粘膜出血が観察された。

妊娠子宮重量は各群同等であった。

生存胎児：全例について性別、体重及び外表異常の検査を行った。また、全例について脳及び内臓を Staple の手法を用いて検査し、骨格はアリザリンレッド S で染色して異常及び変異を検査した。異常は奇形及び変異に分類した。

30 mg/kg/日群の 1 例及び 300 mg/kg 群の 3 例に流産が認められたが、早産はみられなかった。着床後の胚損失率は 300 mg/kg 群で軽度増加したが、有意差はなく、吸収胚数はいずれの群においても同等であった。

生存胎児数には検体投与の影響はみられなかったが、300 mg/kg 群の胎児体重は対照群に比較して統計学的に有意な低下を示した。この影響は 300 mg/kg 投与群の母動物に観察された毒性に関連すると考えられた。

外表異常としては、100 mg/kg の 1 例に眼瞼開裂がみられたのみであった。

内臓異常としては、100 mg/kg 群の 1 例に心臓及び大血管の奇形及び腎臓の位置の異常がみられたが、各群にみられた変異所見を含め検体投与の影響は認められなかった。

骨格異常としては、奇形である頭蓋骨の癒合 30 及び 100 mg/kg 投与群に各 1 例、また、100 mg/kg 群に胸骨分節癒合及び肋骨癒合が各 1 例に観察されたが、用量相関性はみられず、検体投与の関連性は認められなかった。

骨格変異として 300 mg/kg 群に 13 肋骨(56%)及び未化骨距骨を有する胎児の有意な増加がみられたが、本試験機関の背景データ(13 肋骨:42%、1994-1998 年)を僅かに超える程度であり、また、投与用量に相関性がみられなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。未化骨距骨は、観察された胎児の体重が低かったことから胎児の発育遅延によるものと考えられた。

以上の他に軽度に増加した骨格変異が散見されたが、対照群を含む全群の発現頻度は同等であった。

以上の結果から、エトフェンプロックスの 300 mg/kg/日投与による母動物に対する影響として、体重増加抑制、摂餌量の低下及び削瘦が観察され、また、胎児に対しては体重の低下、着床後の損失率の上昇により、母動物及び胎児に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。しかし、300 mg/kg/日投与においても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。

試験結果：概要を次表に示す。

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。

(11) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

エトフェンプロックスの細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 VII-1)

試験機関: 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 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。

検体は温湯で加温融解後使用し、ジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈し、10~5000 µg/プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連で実施した。復帰突然変異コロニー数が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。

用量設定根拠:

試験結果: 試験の結果を表 1 に示した。

S9 mix の有無に関わらず、本検体はいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の明確な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9-AA、2-NF 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、エトフェンプロックス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。

表1 試験結果

(表中の数値は2反復の平均値を示す)

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

エトフェンプロックスのチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料 VII-4)

試験機関: ライフサイエンスリサーチ(イタリア)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスターV79 細胞を用いて、*hprt* 遺伝子座の変異による 6-チオグアニン耐性の発現を指標に、代謝活性化系非存在下及び存在下で遺伝子突然変異誘発性を検討した。

検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して調製した試験液で、代謝活性化系非存在下及び存在下で細胞を 3 時間処理した。各条件下において陽性及び陰性対照を設け、陰性対照には 2 系列、検体処理群及び陽性対照群には 1 系列のフラスコを用い、生育コロニー数の測定に 3 プレート、突然変異体コロニー数の測定に 5 プレートを設置した。処理した翌日(Day 1)に細胞の生存率を測定した。6 日間の発現期間(Day 6)及び 9 日間の発現期間(Day 9)の後、6-チオグアニンを添加した選択培地に 1×10^6 の細胞を播種し、6-チオグアニン耐性の突然変異体のコロニー数を測定した。同時に、6-チオグアニンを含まない培地に 200 細胞を播種し、生育コロニー数からコロニー形成率を算出した。本試験は独立して 2 回実施した。

連続する 2 用量以上で突然変異頻度が陰性対照の 5 倍以上増加するとともに、独立した試験で結果の再現性が認められ、分散分析で統計学的な有意差が認められる場合に陽性と判定した。

用量設定根拠:

試験結果: 本試験の結果を表に示す。

Day 1 に測定した相対生存率は最高用量で 70~91%を示し、わずかに毒性が認められた。Day 6 及び Day 9 の突然変異頻度は、代謝活性化系非存在下では陰性対照群が $28.55 \sim 100.57(\times 10^{-6})$ に対し処理群が $25.25 \sim 121.48(\times 10^{-6})$ 、代謝活性化系存

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

在下では陰性対照群が $20.41 \sim 69.97 (\times 10^{-6})$ に対し処理群が $18.99 \sim 90.35 (\times 10^{-6})$ であった。いずれの発現時期においてもすべての処理群において陰性対照群の5倍を超える突然変異頻度は認められなかった。一方、陽性対照群における突然変異頻度は陰性対照群に対し有意に高値を示した。

以上の結果から、エトフェンプロックスは本試験条件下において代謝活性化系の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発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。

表 本試験結果

本資料に記載された情報に係る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) DNA 損傷誘発性

エトフェンプロックスの細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 VII-1)

試験機関: 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H17、Rec⁻)と欠損株(M45、Rec⁻)の胞子を用い、直接法及び代謝活性化法によって DNA 損傷性を検定した。

検体は温湯中で加温融解後ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、20000 µg/ディスクを最高投与量とし、直接法、代謝活性化法共に 100、200、500、1000、2000、5000、10000 及び 20000 µg/ディスクの投与量で検定した。結果の判定は、H17 株にわずかな生育阻止帯(直径 0~4 mm)を示すよう量において両菌株の生育阻止帯直径の差が 5 mm 以上を陽性と判定した。

試験結果: 試験結果を表 1 に示す。

検体では代謝活性化を含め、最高用量 20000 µg/ディスクにおいても両菌株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照の Mitomycin C、2-Aminoanthracene では両株の明らかな生育阻害の差が認められた。

以上の結果より、エトフェンプロックス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。

表1 DNA修復試験成績

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

エトフェンプロックスのヒト細胞株 Hela S3 を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験 (資料 VII-5)

試験機関:ライフサイエンスリサーチ(イタリア)

[GLP 対応]

報告書作成年:1985年

検体純度:

試験方法: ヒト細胞株 Hela S3 を用いて、不定期 DNA 合成の誘発を指標に代謝活性化系非存在下及び存在下で DNA 損傷性を検討した。

検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して調製した試験液をトリチウムチミジンとともに培地に添加し、代謝活性化系非存在下及び存在下で細胞を 3 時間処理した。各条件下において陽性及び陰性対照を設け、各用量あたり 3 枚のプレートを用いた。処理後、洗浄した細胞から DNA を抽出し、トリチウムチミジンの取り込み量を液体シンチレーションカウンターで測定し壊変毎分(dpm)を算出した。また、抽出した DNA の濃度を測定した。本試験は独立して 2 回実施した。

DNA へのトリチウムチミジンの取り込み量が、連続する 2 用量で陰性対照値の 50%以上増加し、独立した試験で結果の再現性が認められる場合に陽性と判定した。

用量設定根拠:

試験結果: 本試験の結果を表 1、2 に示す。

試験 I で代謝活性化系の有無にかかわらず処理群において陰性対照群に比べ DNA へのトリチウムチミジンの取り込み量がわずかに減少し、軽度の細胞毒性が示唆された。試験 I 及び II の両方で代謝活性化系の非存在下及び存在下とも処理群と陰性対照の間で DNA へのトリチウムチミジンの取り込み量に差は認められなかった。また、いずれの試験においても陽性対照は適切な反応を示していた。

以上の結果から、エトフェンプロックスは本試験条件下において代謝活性化系の有無にかかわらず Hela S3 細胞に不定期 DNA 合成を誘発せず、DNA 損傷性はないものと判断される。

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

表 1 不定期 DNA 合成試験結果(I)

本資料に記載された情報に係る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) 染色体異常誘発性

エトフェンプロックスの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 VII-2)

試験機関: 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 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線維芽細胞(CHL 細胞)を用い、代謝非活性化及び活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。検体の処理時間は代謝非活性化条件においては24及び48時間、代謝活性化条件においては9及び18時間とした。また、各条件において陽性対照及び溶媒対照群を設けた。

観察は良好な中期分裂像のうち動原体数が(25±1)のものを観察し、染色体異常の出現頻度を算出した。各プレートあたり50個、1用量あたり100個の分裂中期像について行い、試験は各濃度あたり2枚のプレートを用いて行った。

異常細胞の出現頻度が5%未満を陰性、5%以上10%未満を擬陽性、10%以上を陽性と判定した。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を表に示した。

代謝非活性化24時間及び48時間、代謝活性化9時間及び18時間において、異常細胞の出現率は5%以下であった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及び(B(a)P)においては染色体異常を示す分裂中期細胞頻度は10%を越え、明らかな増加が認められた。

以上の結果より、エトフェンプロックスは代謝活性化を含む本試験条件下において、CHL 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)代謝非活性化(24及び48時間)

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。

試験結果表

2)代謝活性化(9及び18時間)

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。

エトフェンプロックスのヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料VII-6)

試験機関: ライフサイエンスリサーチ(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

試験方法: 初代培養のヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系非存在下及び存在下で染色体異常の誘発性を検討した。

検体をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して調製した試験液で、代謝活性化系非存在下及び存在下で細胞を 24 時間処理した。なお、代謝活性化系存在下の場合は S9 mix の添加処理時間 2 時間を含む 24 時間とした。各条件下において陽性及び陰性対照を設け、各用量あたり 3 枚のプレートを用いた。染色体標本の観察は、各プレートあたり 100 個、各用量あたり 300 個の分裂中期像について行い、染色体異常を有する細胞の出現頻度を算出した。同時に、約 1000 細胞中の分裂中期細胞の割合から算出した分裂指数で細胞毒性を調べた。

染色体異常を有する細胞の出現頻度について、ギャップを含む場合と含まない場合で Fisher の正確確率検定法により処理群と陰性対照群の間で有意差検定を実施し、統計学的に有意な高値がみられる場合に陽性と判定した。

なお、代謝活性化系非存在下及び存在下の 2 系列から得られたデータを比較して有意差が認められなかったため両者を合算して解析を行った。

用量設定根拠:

試験結果: 試験結果を表 1、2 に示す。

50 µg/mL では分裂指数が 81%減少していたが、染色体観察に十分な分裂中期細胞が得られたため、6.25 µg/mL を除外し、12.5、25 及び 50 µg/mL について染色体の観察を行った。これら 3 用量群の分裂指数は、陰性対照群の 6.2 に対し、それぞれ 8.8、4.1 及び 1.2 と用量に相関した減少を示した。染色体異常を有する細胞の出現頻度は、ギャップを含まない場合は、陰性対照群の平均が 1.7%に対し、12.5、25 及び 50 µg/mL の各処理群でそれぞれ 1.5%、1.3%及び 1.6%であり、ギャップを含む場合は、陰性対照

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

群の平均が 2.2%に対し各処理群でそれぞれ 1.8%、2.2%及び 3.4%であり、いずれにおいても統計学的な有意差は認められなかった。一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸エチル及びシクロホスファミドは、染色体異常を有する細胞の出現頻度に明らかな増加を示した。

以上の結果から、エトフェンプロックスは本試験条件下において代謝活性化系の有無にかかわらずヒト末梢血リンパ球に対し染色体異常を誘発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。

表 2 染色体異常試験結果(染色体異常の集計)

本資料に記載された情報に係る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

エトフェンプロックスのマウスを用いた小核試験

(資料 VII-3)

試験機関: Life Science Research Eye(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

供試動物: CD-1 系マウス、入荷時体重 17~24 g(5~6 週齢)、1 群雌雄各 5 匹

試験方法: 検体を 0.5%メチルセルロースに懸濁し、80、400、2000 mg/kg の 3 用量をそれぞれ 1 群 5 匹の雌雄マウスに単回経口投与した。溶媒対照群には媒体である 0.5%メチルセルロースを検体と同様に投与し、陽性対照群にはクロラムブシルを単回投与した。検体投与群と溶媒対照群では投与容量を 15 mL/kg とし、陽性対照群では 30 mL/kg とした。

投与 24 時間後に動物を屠殺して各動物の大腿骨を切り出し、Schmid の方法に従って骨髓塗抹標本作製した。溶媒対照群と検体 2000 mg/kg 投与群については投与 48 及び 72 時間後にもそれぞれ雌雄各 5 匹を屠殺し骨髓塗抹標本作製した。骨髓塗抹標本はロマノフスキー染色した。

赤血球の観察は顕微鏡下にて実施した。各動物について多染性赤血球を少なくとも 1000 個観察し、小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。また、全赤血球における正染性赤血球数と多染性赤血球数の割合を求めた。多染性赤血球と正染性赤血球の比率は投与による赤血球細胞分裂阻害の指標となる。

小核を有する多染性赤血球の出現頻度について投与群と対照群間で統計学的検定を実施した(雌雄計、Mann-Whitney の U 検定: 雌雄別、Kastenbaum-Bowman の数表による検定、 $\alpha=0.05$ 、申請者実施)。

用量設定根拠:

試験結果: 雌雄計及び雌雄別の結果を表に示す。

小核を有する多染性赤血球の頻度に、溶媒対照と比べ統計学的に有意な増加は認められなかった。一方、クロラムブシルを投与した陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の頻度に明らかな増加が認められた。また、正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合は全投与群で対照群と同様であり、赤血球細胞分裂阻害は認められ

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

なかった。

以上の結果より本試験条件下において、検体であるエトフェンプロックスは雌雄マウスの骨髄細胞に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性であると判断される。

小核試験結果(雌雄計)

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

小核試験結果(雌雄別)

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

(12) 生体機能影響

エトフェンプロックスの薬理試験

(資料 VIII)

試験機関: 三井製薬工業(株)生物科学研究所

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

1. 中枢神経系に対する作用

1) 自発運動量に対する作用

供試動物: ddY 系マウス、5 週令、1 群 雄 10 匹

投与方法: 加温融解させた検体を室温まで冷却後、25 及び 50 g/kg の割合で強制経口投与し、その後 15 分毎に 2 時間、回転カゴに入れ、その回転数を測定した。なお、対照群は無投与とした。

試験結果: 自発運動量は 25 g/kg 投与群では低下の傾向が認められたが、対照群と統計的に有意差はなかった。しかし、50 g/kg 投与群では明らかな自発運動量の抑制が認められた。

2) Thiopental 睡眠に及ぼす作用

供試動物: ddY 系マウス、5 週令、1 群 雄 10 匹

投与方法: 加温融解させた検体を室温まで冷却後、12.5、25 及び 50 g/kg の割合で強制経口投与し、その 1 時間後に Sodium thiopental 40mg/kg を尾静脈より 0.1 mL/10 秒の速度で投与し、投与開始より正向反射回復までの時間を測定した。

試験結果: 12.5 g/kg 投与群では thiopental 睡眠時間に影響はなかったが、25 及び 50 g/kg 投与群では同時間の延長が認められ、50g/kg 投与群では統計学的に有意差が認められた。

3) 抗痙攣作用

供試動物: ddY 系マウス、5 週令、1 群 雄 9-10 匹

投与方法: 加温融解させた検体を室温まで冷却後、検体 5 及び 50 g/kg の割合で強制経口投与し、1 時間後に pentetrazole 120 mg/kg を腹腔内投与、または strychnine 1.5 mg/kg を皮下投与した後、電撃発生装置により 50 mA、200 Hz、0.2 msec width の条件下で 0.2 秒間両眼角膜に通電した。これらの処置後、間代性または強直性痙攣の発現及び死亡の有無を 30 分間観察した。

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。

試験結果： 検体 5 及び 50 g/kg 投与群共に pentetrazol、strychnine 及び電撃痙攣に対し、全く影響を与えず、生死に対する影響も認められなかった。

4) 傾斜板順応試験

供試動物： ddY 系マウス、5 週令、1 群 雄 9-10 匹

投与方法： 加温融解させた検体を室温まで冷却後、検体 5 及び 50 g/kg の割合で強制経口投与し、その後 2 時間経時的に 40° 傾斜スリガラス板よりマウスが落下するか否かを観察した。

試験結果： 5 g/kg 投与群では落下例はなかったが、50 g/kg 投与群では投与 90 分後、10 例中 1 例が落下した。しかし、対照群にも 1 例の落下例が認められたことにより影響はなかったと判断された。

5) 体温に対する作用

供試動物： ddY 系マウス、5 週令、1 群 雄 10 匹

投与方法： 予め直腸体温を 30 分間隔で 2 回測定後、加温融解させ室温まで冷却した検体を 25 及び 50 g/kg の割合で強制経口投与し、30 分間隔で 2 時間直腸体温を測定した。

試験結果： 検体 25 及び 50 g/kg 投与群共に正常体温に対し全く影響を与えなかった。

6) 脊髄反射電位に対する作用

供試動物： ネコ、体重 2-4kg、雌雄別なく 5 匹

投与方法： ネコをエーテル麻酔下に第 1 頸髄レベルで脊髄を切断し、人工呼吸を施した。脊髄露出後 L₇ 及び S₁ の前根とその上位に隣接する後根に双極白金電極をとりつけた。脊髄反射電位は同側の脛骨神経を duration 0.1 msec、supramaximal voltage の矩形波により 5 秒間隔に刺激することにより測定し、誘発された前根及び後根反射活動電位をレコーダーにて記録した。加温融解させ室温まで冷却した検体を 0.125、0.25、0.5、1 g/kg の割合で十二指腸内に 30~60 分間隔で累積的に投与した。

試験結果： 全投与群共に前根反射電位(単シナプス反射:MSR、多シナプス反射:PSR)及び後根反射電位に著明な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。

7) 脳波に対する作用

供試動物: Wistar 系ラット、体重 250g 前後、雄 10 匹

投与方法: Sodium pentobarbital 麻酔下で、前頭部と頭頂部に新皮質脳波測定用電極を、海馬に双極電極を植え込み、手術後少なくとも 1 週間以上経過後、加温融解させ室温まで冷却した検体を 1 及び 10 g/kg の割合で強制経口投与し、経時的に自発脳波及び音刺激(2000 Hz、5 秒間)による覚醒反応時の脳波を脳波計により描図した。

試験結果: 自発脳波に対する作用—検体 1 g/kg 投与群では後頭葉及び海馬の脳波に対して著明な作用は認められなかったが、前頭葉の脳波では投与 3 及び 6 時間後に徐波成分の減少、8~10 Hz、18~40 Hz 波の増加が見られた。検体 10 g/kg 投与群ではこれらの変化はさらに著明となり、後頭葉でも観察された。これらの変化は 48 時間後にはほぼ正常に回復した。
音刺激による覚醒反応に対する作用—検体 1 及び 10 g/kg 投与群共に著明な影響は認められなかった。
行動に対する作用—検体 1 及び 10 g/kg 投与群共に投与 1 時間後より立毛が、2 時間後には 10 g/kg 投与群にのみ肛門周辺部に油状物質による汚れが認められた。投与 24 時間後には 1 g/kg 投与群では軽度の軟便、10 g/kg 投与群では下痢が観察されたが、他に行動上の異常変化は認められなかった。

2. 呼吸、循環器系に及ぼす影響

1) 麻酔犬の呼吸、血圧、心電図に対する作用

供試動物: 雑種成犬、体重 9-15 kg、雌雄 10 匹

投与方法: Sodium pentobarbital 麻酔下で、呼吸数は気管内に挿入したカニューレを呼吸流速計により、血圧は大腿動脈より圧トランスデューサーを介して測定した。心拍数は血圧波形からタコメーターにより測定した。また、第 II 誘導心電図を心電計により測定した。

検体は、N,N-dimethylformamide(DMF)に溶解し、1、3、10、30、100 mg/kg を大腿静脈より注射した。また、dl-norepinephrine hydrochloride(NE) 2.5 µg/kg、isoproterenol hydrochloride(ISP) 0.5µg/kg、acetylcholine hydrochloride(ACh) 2.5 µg/kg、histamine dihydrochloride(Hist) 2.5 µg/kg の静脈内投与及び BCO(両側総頸動脈閉塞)30 秒間を実施し、検体の静脈内投与(100 mg/kg)による影響を試験した。

試験結果: 検体 1~10 mg/kg 投与群では呼吸、血圧、心電図に全く変化は認められなかった。30 mg/kg 投与群では呼吸回数の一過性低下とそれに続く呼吸回数の増加

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

が観察された。100 mg/kg 投与群では一過性無呼吸とそれに続く頻呼吸が認められ、血圧及び心拍数は一過性減少の後、軽度が増加したが、30～60分後には回復した。実験終了後、剖検により肺に点状出血等の変化が認められた。NE、ISP、ACh、Hist の静脈内投与及びBCO 30秒間の反応に対し、検体 100 mg/kg 静脈内投与は全く影響を与えなかった。

2) モルモット摘出心房に対する作用

供試動物： Hartley 系モルモット、体重 約 350 g、雄 16 匹

投与方法： モルモットを断頭放血致死後直ちに心臓を摘出し、心房及び付属血管を切除し、心房標本を作製し、Krebs-Henseleit 液で満たした 20 mL のマグヌス管に懸垂した。

検体は 0.1%Tween80 で懸濁し、 1×10^{-5} ～ 1×10^{-3} M の濃度で累積的に適用し、収縮力及び律動数を記録した。また、ISP 3×10^{-9} M、Hist 3×10^{-8} M 及び ACh 1×10^{-7} M を適用し、これらとの拮抗作用についても試験した。

試験結果： 検体 1×10^{-5} ～ 1×10^{-3} M は心房の収縮力及び律動数に対して全く影響を与えなかった。ISP 及び Hist の陽性変力作用に対しても全く影響を与えなかった。また、ACh の陰性変力作用に対して検体 1×10^{-5} ～ 1×10^{-4} M は全く作用が見られなかったが、 1×10^{-3} M では約 30%抑制した。

3. 平滑筋に対する作用

1) モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物： Hartley 系モルモット、体重 300-400 g、雄 20 匹

投与方法： モルモットを 18～24 時間絶食させた後屠殺し、回腸を摘出した。Tyrode 液で満たしたマグヌス管に 1cm 前後の回腸切片を懸垂させ、回腸の収縮を記録した。検体は 0.1%Tween80 で懸濁し、 1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} M を適用した。また、ACh 5×10^{-8} M、Hist 2×10^{-7} M 及び 5TH(5-hydroxytryptamine hydrochloride) 3×10^{-6} M 及び BaCl₂との拮抗作用についても試験した。

試験結果： 検体 1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} M では検体そのものの影響は見られなかった。ACh、Hist、5TH の収縮に対し、検体 1×10^{-4} M は 10～35%の抑制作用を示したが、溶媒として用いた Tween80 の 0.001%も同様の抑制作用が認められた。BaCl₂の収縮に対しては検体 1×10^{-4} M は全く影響を及ぼさなかった。

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。

2) ウサギの摘出回腸に対する作用

供試動物: 日本白色雑種ウサギ、体重 3-3.3 kg、雄 5 匹

投与方法: ウサギを 24 時間絶食させた後、回腸を摘出し、1)と同様の方法で検体 1×10^{-6} ~ 1×10^{-3} M の作用を試験した。

試験結果: 検体 3×10^{-6} M では回腸自動運動に対し全く影響を与えなかった。 1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} M では軽度の緊張低下が見られたが、 1×10^{-3} M でもその収縮頻度に対する影響は認められなかった。

3) 炭末輸送能に対する作用

供試動物: ddY 系マウス、5 週令、1 群 雄 9-10 匹

投与方法: マウスを 24 時間絶食後、加温融解させ室温まで冷却した検体を 12.5、25 及び 50 g/kg の割合で強制経口投与し、その 60 分後に炭末懸濁液(10%アラビアゴム液に炭末を 5%となるように懸濁)をマウス 1 匹当り 0.1 mL 強制経口投与し、炭末投与 30 分後に胃-小腸-盲腸を全摘し、炭末輸送率を求めた。
なお、対照として、無投与及びコーンオイル 25 及び 50 mL/kg を投与した。

試験結果: 検体 25 g/kg 以上の投与により用量依存的にマウス炭末輸送率を有意に増加させた。対照のコーンオイルでも同様の増加が観察され、検体投与との差は認められなかった。

4) ラットの輸精管に対する作用

供試動物: Wistar 系ラット、体重 330 g 前後、雄 8 匹

投与方法: ラットの輸精管を摘出し、Krebs-Henseleit 液を満たした 20 mL のマグヌス管に輸精管を懸垂し、検体を 0.1%Tween80 で懸濁し 1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} M の濃度で適用し、また NE 1×10^{-5} M を適用し、これとの相互作用について試験した。

試験結果: 検体 1×10^{-5} ~ 1×10^{-3} M は輸精管に対し全く影響を及ぼさなかった。NE による輸精管収縮に対しても検体 1×10^{-3} M は全く影響を与えなかった。

5) ラット摘出子宮に対する作用

供試動物: Wistar 系ラット、体重 200-250 g、雌 23 匹

投与方法: 未妊娠子宮標本-未妊娠子宮は試験開始 16 時間前にスメアテストにより発情期の判定を実施した。ラットを屠殺後、子宮を摘出し、Tyrode 液及び

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

modified Locke-Ringer 液で満たしたマグヌス管に懸垂し、前者では子宮収縮自動運動を、後者では oxytocin(1×10^{-3} U/mL)による子宮収縮に対する検体の影響を試験した。検体を 0.1%Tween80 で懸濁し $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ M の濃度で適用した。

妊娠子宮標本—妊娠 19~20 日目のラットの子宮を摘出し、その自動運動に対する作用を未妊娠子宮と同様にして試験した。

試験結果: 検体 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-4}$ M は発情期及び無発情期の未妊娠子宮及び妊娠末期子宮の自動運動に対してほとんど影響を及ぼさなかった。

検体 1×10^{-4} M は oxytocin による子宮収縮に対しても全く影響を及ぼさなかった。

4. 体性神経系に対する作用

供試動物: Wistar 系ラット、体重 320-450 g、雄 4 匹

投与方法: ラットをウレタンにて麻酔し、右腓腹筋を剥離し、その腱に木綿糸をかけて 25 g の静止負荷で筋収縮ストレインゲージに接続した。次いで、同側の坐骨神経を結紮切断後、その末梢部に双極電極をつけ刺激用電極とした。筋肉の直接刺激のためには銅線を筋肉内に刺入した。刺激としては 0.2 Hz、2 msec、submaximal voltage(2~5V)の矩形波電気刺激を坐骨神経と筋肉に交互に加えた。これらの刺激により惹起した腓腹筋の収縮をストレインゲージを介して全身血圧と共に記録した。

検体は、N,N-dimethylformamide(DMF)に溶解し、12.5~100 mg/kg を大腿静脈内に注射し、その後に検査した。また、対照薬としては d-tubocurarine 0.1 mg/kg 及び physostigmine 0.5 mg/kg を静脈内に投与した。

試験結果: 検体投与は、坐骨神経刺激及び筋肉直接刺激による腓腹筋収縮に何ら影響を与えなかった。これに対し対照薬投与は、神経刺激による収縮だけを選択的に抑制及び増強させた。

5. 自律神経節に及ぼす影響

供試動物: ネコ、体重 2.6-3.4 kg、雌雄別なく 4 匹

投与方法: ウレタン麻酔下で上頸部交感神経節を露出し、節前線維を切断後、節前及び節後線維に電極を取り付け 2 分間隔で交互に電気刺激を与え、瞬膜を収縮させた。電気刺激は 20 Hz、1 msec、submaximal voltage で 10 秒間刺激とした。瞬膜の収縮は瞬膜につけた木綿糸の他端を 1 g の静止負荷で張力トランスデューサーに接続し、全身血圧と共に記録した。検体は、N,N-dimethylformamide(DMF)に溶解し、10~100 mg を静脈内に投与し、その後

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

検査した。

試験結果： 検体投与は、上頸部交感神経節の節前及び節後線維の電気刺激による瞬膜収縮反応に対して著明な影響を及ぼさなかった。

6. 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響

供試動物： Wistar 系ラット、7 週令、1 群 雄 6-7 匹

投与方法： 検体投与前 18 時間絶食、2 時間絶水とした。ラットをエチルエーテルで軽く麻酔して完全排尿後、加温融解させ室温まで冷却した検体を 10 及び 20 g/kg の割合で強制経口投与後、直ちに 2.5 mL/kg の生理食塩水を背部に皮下注射した。その後、代謝ケージにラットを移し、絶食、絶水下で 5 時間採尿し尿中の Na⁺、K⁺ 及び Cl⁻を測定した。対照群は検体無投与とした。

試験結果： 生理食塩水負荷ラットに検体 10 及び 20 g/kg を経口投与すると投与後 5 時間の尿量と Na⁺排泄量に減少傾向が見られ、Cl⁻排泄量は有意の減少が見られ、K⁺排泄量には有意差が認められなかった。

7. 血清生化学的検査

供試動物： Wistar 系ラット、7 週令、1 群 雄 7-8 匹

投与方法： 加温融解させ室温まで冷却した検体を 10 及び 20 g/kg の割合で強制経口投与し、その 1、3、6 及び 24 時間後にエチルエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、血清を分離し、次の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、A/G 比、リン脂質、トリグリセライド、総コレステロール、NEFA、尿酸、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総ビリルリン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、無機リン、Ca、Na、K、Cl

試験結果： 検体 10 及び 20 g/kg を経口投与すると投与後 1 時間の血糖の有意の増加、GOT 及び GPT の増加傾向が認められたが、その他の項目、3 時間後以降の測定時期には検体投与による影響は認められなかった

8. 血液凝固に及ぼす影響

供試動物： Wistar 系ラット、7 週令、1 群 雄 6 匹

投与方法： 加温融解させ室温まで冷却した検体を 10 及び 20 g/kg の割合で強制経口投与し、その 1、3、6 及び 24 時間後にエチルエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血し、次の項目を検査した。

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。

凝固時間、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、フィブリノーゲン濃度

試験結果： 検体 10 g/kg 経口投与では血液凝固に対し何ら影響を及ぼさなかった。
検体 20 g/kg 経口投与により投与 24 時間後にプロトロンビン時間が有意に延長したが、活性化トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度は変化しなかった。

以上の結果より、エトフェンプロックスは中枢、体性及び自律神経系、呼吸器系、循環器系、各種平滑筋、肝機能、腎機能及び血液凝固系に対し明らかな薬理効果を示さないものと判断される。

エトフェンプロックスの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

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

(つづき)

本資料に記載された情報に係る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。

2.代謝分解物

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。

本資料に記載された情報に係る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。

