

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ジノテフランのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 41 に示されている。(参照 57～60)

表 41 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,800	2,000	顔面赤色汚染、顔面痲皮、自発運動低下、よろめき歩行、円背位、虚脱、縮瞳、流涙、流涎過多、頻呼吸、呼吸困難、軟便、泌尿器周囲黄色汚染、強直性若しくは間代性痙攣、振戦 雄：3,000 mg/kg 体重以上、 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,450	2,280	体重減少、自発運動の低下、よろめき歩行、振戦、強直性痙攣、呼吸困難 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	軽度の体重減少、紅斑及び軽度の浮腫 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.09	>4.09	

代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、PHP 及び UF 並びに混在物 2-MTI-446、FMPZ 及び FPZ の急性毒性試験が実施された。また、代謝物 MG、MNG 及び NG、並びにジクロロメタン及び酢酸エチルについては、急性経口毒性に関する文献が報告されている。結果は表 42 に示されている。(参照 61～76)

表 42 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
446-DO	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
BCDN	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
DN	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
DN-3-OH	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
FNG	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
PHP	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,560	3,190	自発運動減少、腹臥、呼吸促迫 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
					死亡例
UF	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
混在物 2-MTI:446	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,140	1,200	自発運動低下、間代性痙攣 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で 死亡例
混在物 FMPZ	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下 死亡例なし
混在物 FPZ	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,370	3,960	自発運動低下、体重増加抑制又は 体重減少 雌雄：2,600 mg/kg 体重以上で 死亡例
		ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,280	2,400	自発運動低下、腹臥位、間代性 痙攣 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で 死亡例
MG	経口	マウス*	680**		痙攣
MNG	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 3 匹	>1,540	>1,540	体重減少 死亡例なし
NG	経口	ラット*	10,200**		チアノーゼ
		マウス*	3,850**		
		モルモット*	3,120**		
混在物 A	経口	ラット*	1,600**		不明
混在物 B	経口	ラット*	6,100**		活動性低下、被刺激性の低下、 昏睡状態
		マウス*	4,100**		
		モルモット*	5,500**		

注) *：系統、性別、匹数不明

**：雌雄についての記載なし

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、325、750 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。神経毒性に関連する所見は得られなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 77）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施され、皮膚及び眼に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 77、78）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 78~80)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm ; 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	336	1,620	3,160
	雌	38	384	1,870	3,620

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

また、25,000 ppm 以上投与群の雌雄で検体の忌避作用によると考えられる飼料の掻き出しが認められた。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (336 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (38 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 81)

表 44 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・ APTT 減少、リンパ球数比の増加 ・ Glu、TP、Glob 減少、BUN 増加 ・ 副腎皮質球状帯空胞化	・ 副腎比重量²の減少
25,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制、摂餌量減少	・ 副腎皮質球状帯空胞化
5,000 ppm 以上	5000 ppm 以下毒性所見なし	・ 体重増加抑制、摂餌量減少
500 ppm		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000、25,000 及び 50,000 ppm ; 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量のことを比重量という。(以下同じ)

表 45 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	81	844	4,440	10,600
	雌	102	1,060	5,410	11,600

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、同群の雄で Alb 増加が認められた。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25,000 ppm（雄：4,440 mg/kg 体重/日、雌：5,410 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 82）

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,600、8,000 及び 24,000³ ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,600 ppm	8,000 ppm	24,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	58	307	862
	雌	58	323	950

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

高用量投与群では忌避作用による摂取量の著しい減少が見られたため検体濃度を変更した。40,000 又は 30,000 ppm（最終 24,000 ppm 投与群）の投与期間中、3 例から黒色便が認められたが、これは著しい摂餌量の減少に伴うストレス性の胃腸粘膜の出血に起因すると考えられた。

本試験において、24,000 ppm 投与群の雄及び 1,600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 8,000 ppm（307 mg/kg 体重/日）、雌で 1,600 ppm（58 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 83）

³ 高用量群については、忌避作用による摂餌量の減少が認められたため、初日から 4 日までは 40,000 ppm、5～11 日目は 30,000 ppm、12 日目から 24,000 ppm と投与濃度を変更した。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
24,000 ppm (開始時 40,000～ 30,000ppm)	・ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲 水量低下	・ 摂餌量減少
8,000 ppm 以上	8,000ppm 以下毒性所見なし	
1,600 ppm 以上		・ 体重増加抑制

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、5,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 48 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33	327	3,410
	雌	40	400	3,810

50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

機能観察総合検査（FOB）において、検体投与に関連する変化は認められず、検体投与に関連する病理所見も認められなかった。

本試験において、50,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm（雄 327 mg/kg 体重/日、雌 400 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 84）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、640、3,200 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 49 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		640 ppm	3,200 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20	111	559
	雌	22	108	512

死亡例はなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、雄では毒性所見が認められず、3,200 ppm 以上投与群の雌で体

重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 16,000 ppm (559 mg/kg 体重/日)、雌で 640 ppm (22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 85)

表 50 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,000 ppm	毒性所見なし	・ Neu 減少 ・ Alb、カリウム増加 ・ 尿 pH 上昇
3,200 ppm 以上		・ 体重増加抑制 ・ 卵巣及び子宮比重量増加
640 ppm		毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 90 匹：対照群及び 20,000 ppm 投与群は雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体：0、60、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 51 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.98	9.89	99.7	991
	雌	3.81	12.5	127	1,330

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雄に腎盂拡張が見られたが、腎臓の鉍質沈着増加に関連した変化であると考えられ、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。また同群の雄に見られた前立腺の慢性活動性炎症については、同系統の老齢ラットによく見られる自然発生病変である。本試験において前立腺にリンパ球系細胞浸潤あるいは化膿性炎症も観察されており、これらを合計した発生頻度には有意な差は認められないことから、この変化は検体投与によるものとは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌に見られた子宮腫瘍に対応すると考えられる子宮内膜間質ポリープについては、有意な増加は認められず背景データの範囲内であることから、検体投与との関連性はないと考えた。

全投与群雌に尿 pH 低下が見られたが、検体投与の影響と考えられなかった。

甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数については、表 53 に示されている。雄

では 20,000 ppm 投与群で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたが、腫瘍が増加する際に認められる C 細胞過形成病変の増加が見られなかったこと、C 細胞腺腫と C 細胞癌の合計が有意に増加していないことから、甲状腺 C 細胞腺腫は検体投与によるものとは考えられなかった。C 細胞腺腫の発生頻度 (17%) は、背景データ (1.7 ~ 24%) の範囲内であった。また、雌についても C 細胞過形成が 60、200 及び 2,000 ppm 投与群で有意に増加したが、用量相関性が見られず、C 細胞腺腫の発生数とも関連性が見られなかったことから、C 細胞過形成の発生増加は検体投与の影響と考えられなかった。

また、20,000 ppm 投与群の雌で肺に転移性癌が認められたが、その原発部位の内訳は乳腺、胸腺、皮膚、甲状腺及び腎であり、特段の偏在は認められなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 99.7 mg/kg 体重/日、雌 : 127 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 86)

表 52 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCV 増加、分葉核好中球数減少 ・ Cre 増加 ・ 腎盂鈣質沈着、腎リンパ組織球系細胞浸潤、腎盂潰瘍	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ MCH、MCHC 増加、Mon 減少 ・ TP、Alb、カルシウム、カリウム減少 ・ リンパ節肥大 ・ 下垂体赤色点/斑増加
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 53 甲状腺 C 細胞過形成、腺腫及び癌発生数

	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	60	200	2,000	20,000	0	60	200	2,000	20,000
検査動物数	99	89	90	88	100	100	90	90	89	100
C 細胞腺腫	8	12	10	12	17*	12	11	12	5	13
C 細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
合計	9	12	10	12	17	12	11	13	6	14
C 細胞過形成	28	30	24	26	28	27	38*	45**	43**	22

Fisher-Irwin の直接確率計算法、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、250、2,500 及び 25,000 ppm: 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 54 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,500 ppm	25,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.35	34.1	345	3,690
	雌	4.38	45.1	441	4,730

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた主な所見は表 55 に示されている。

25,000 ppm 投与群の雌で子宮腫瘍、腎盂拡張及び卵巣傍性のう胞増加が認められたが、腎盂拡張については腎及び尿路系に一時的な病変の増加は認められなかったことから、ジノテフラン投与による変化である可能性は低いと考えられた。卵巣におけるのう胞は同系統の老齢マウスで頻繁に認められる変化である。また、病理組織学的検査により子宮の腫瘍性病変に差が観察されなかったことから、肉眼的に観察された子宮腫瘍については、検体投与と関連性はないと考えられた。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、25,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄: 345 mg/kg 体重/日、雌: 441 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 87)

表 55 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
25,000 ppm	・体重増加抑制 ・骨髓色素沈着 ・副腎皮質細胞肥大 ・ハーダー腺リンパ形質細胞性細胞浸潤増加	・体重増加抑制
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (P 世代: 一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代: 一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 56 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 56 2 世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	16.2	164	1,690
		雌	18.4	190	1,840
	F ₁ 世代	雄	21.4	210	2,170
		雌	21.9	220	2,230

各投与群で認められた毒性所見は、表 57 に示されている。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm（P 雄：164 mg/kg 体重/日、P 雌：190 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：210 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：220 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 88）

表 57 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・下垂体及び胸腺 絶対重量、比重 量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・心及び胸腺絶対 及び比重量減少
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000ppm	・低体重 ・胸腺絶対重量減少 ・脾絶対及び比重量減少	・低体重 ・胸腺及び脾絶対 重量減少	・低体重	・低体重 ・脾比重量減少
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

泌尿器系への影響を検討するために、SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いて混餌（原体：0、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 2 世代繁殖試験の追加試験が実施された。

表 58 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群			2,000 ppm	20,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	147	1,390
		雌	180	1,690
	F ₁ 世代	雄	198	2,040
		雌	211	2,180

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 59 に示されている。

泌尿器系に対して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で低体重増加が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 2,000 ppm (P 雄 : 147mg/kg 体重/日、P 雌 : 180 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 198 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 211 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 89)

表 59 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	20,000ppm	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少
	2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000ppm	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 世代繁殖試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 60 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 60 2 世代繁殖試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群			300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	24.1	79.9	241	822
		雌	26.8	90.1	268	907
	F ₁ 世代	雄	27.2	90.5	269	935
		雌	29.6	96.5	293	1,000

各投与群で認められた毒性所見は、表 61 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3,000 ppm (P 雄 : 241 mg/kg 体重/日、P 雌 : 268 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 269 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 293 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 135)

表 61 2 世代繁殖試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	10,000ppm	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脾絶対重量減少	・死亡 (1 例) ・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・脾絶対重量減少	・体重増加抑制、 摂餌量減少	・軟便 ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び 比重量減少
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000ppm	・低体重 ・脾絶対重量減少	・低体重 ・脾絶対及び比重量減少	・低体重 ・脾絶対及び比重量減少	・低体重 ・脾絶対及び比重量減少
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量低下及び飲水量増加が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 90)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、52、125 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実

施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で自発運動低下、腹臥姿勢、浅速呼吸、鼻・耳介の潮紅、振戦、摂餌量低下及び飲水量減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、肝褐色化及び胃粘膜灰白色斑が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 52 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 91）

1 3. 遺伝毒性試験

ジノテフラン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来（CHL/IU）細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 62 に示されている。結果は全て陰性であったことから、ジノテフランには遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 92～95）

表 62 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	1,000～16,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}\text{イス}$ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①1.2～5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}\text{レ-ト}$ (+/-S9) ②313～5,000 $\mu\text{g}/7^{\circ}\text{レ-ト}$ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞株(CHL/IU)	①500～2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (直接法) ②500～2,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) (代謝活性化法)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	270, 540, 1,080 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの代謝物 446-DO、BCDN、DN、DN-3-OH、FNG、MG、MNG、NG、PHP 及び UF の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 63 に示されており、全て陰性であった（参照 96～105）

表 63 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
446-DO	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
BCDN		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
DN		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
DN-3-OH		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
FNG		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
MG		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
MNG		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	1,000~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
NG		<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537, TA1538 株)	87.5~2,800 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
PHP		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性
UF		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V-T}$ (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ジノテフランの混在物 2-MTI-446、FMPZ、FPZ、A 及び B の細菌を用いた復帰突然変異試験、FPZ のチャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 64 に示されている。復帰突然変異試験の結果は、混在物 A を除き全て陰性であったので、2-MTI-446、FMPZ 及び B に遺伝毒性はないものと考えられた。混在物 A の細菌 (TA100、TA102、TA97 及び TA98 株) を用いた復帰突然変異試験に関する文献が提出されており、S9 mix の存在の有無にかかわらず TA98 及び TA100 株で陽性であったが、混在物 A は原体中 0.2% 以下と微量であるため特に問題になるとは考えられなかった。

FPZ については、染色体異常試験を除き、全て陰性であった。*in vitro* 染色体異常試験で陽性反応が認められたが、*in vivo* 小核試験が陰性であったので、生体において問題となる遺伝毒性が発現するとは考えられなかった。(参照 106～113)

表 64 遺伝毒性試験概要 (混在物)

化合物	試験		対象	処理濃度*	結果
2-MTI-446	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①0.305~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性
FMPZ	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性
FPZ	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9) ②156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	①20~140 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (直接法) ②35~65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (直接法) ③70~670 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9) (代謝活性化法)	陰性
	<i>in vivo/ in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (1 群雄 3 匹)	2,500, 5,000mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	125, 250, 500mg/kg 体重 (2 回腹腔内投与) (投与 24 時間後にと殺)	陰性
混在物 A	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA102 株)	1,000~50,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)	陽性
混在物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レ}$ ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下