

2.6.7.10 がん原性試験
 動物種/系統: CD-1 マウス
 試験開始週齢: 6 週齢
 初回投与年月日: 1995 年 9 月 20 日
 報告書の題名: MM-180801: マウス混餌がん原性試験
 被験物質: Curitol Sodium
 試験番号: 95012
 CTD における記載箇所: Vol. 4 Section
 GLP 適用: 適

投与期間: 21 カ月間
 投与方法: 混餌
 溶媒/投与形態: 混餌
 対照群の処理: 薬剤なしの餌
 高用量の設定根拠: 毒性による基準。
 特記事項: 6 カ月目の TK 測定のために各薬物投与群毎に雄 12 匹及び雌 12 匹を追加して、採血後試験から除いた。

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		25		100		400	
	M	F	M	F	M	F	M	F
性別								
トキシコキネティクス:								
28 日目の AUC (mcg-hr/ml ^a)	-	-	10	12	40	48	815	570
180 日目の C _{ss} (mcg/ml)	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
動物数:	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
開始時	16	16	15	13	18	20	27	25
死亡/瀕死による屠殺	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
最終剖検例数								
生存率 (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
体重 (% ^b)	33g	31g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
摂餌量 (% ^b)	6g/日	5g/日	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnett's Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

- a - 試験番号, 95013 より
- b - 6 カ月目, 対照群は平均値を示す, 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).
- c - 1 匹不明のマウスは評価出来なかった.

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号, 95012 (続き)

投与量(mg/kg/日) 評価動物数	0 (対照)		25		100		400	
	M: 60	F: 60	M: 59	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
発癌が認められた動物数:	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
皮膚: 血管腫	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
血管肉腫	4	1	2	0	4	3	3	1
副腎: 副腎皮質 腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎皮質 腺腫	4	1	2	0	4	3	3	1
腺腫 + 腺癌	0	0	0	0	1	1	0	1
クロム親和性細胞腫	0	1	0	1	0	0	0	0
骨: 骨軟骨肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
骨腫	0	1	1	0	0	0	1	0
精巢上体: 肉腫, 分類不能	0	0	1	0	0	0	0	0
胆嚢: 腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
ハート一腺: 腺腫	4	2	3	1	3	4	3	1
腎臓: 腎細胞 腺腫	1	2	0	0	2	0	0	0
腎臓: 腎細胞 腺腫	3	1	4	2	3	1	4	1
肝臓: 肝細胞 腺腫	2	1	1	2	3	1	0	1
肝細胞 癌	3	2	4	3	5	2	4	1
肝細胞 腺腫 + 癌	13	10	11	11	14	7	13	4
肺: 肺泡/細気管支 腺腫	4	0	1	1	2	2	1	1
肺泡/細気管支 癌	15	10	11	12	15	9	13	5
腺腫 + 癌								

a - Trend analysis, p<0.005

b - Trend analysis, p<0.025

(続く)

試験番号. 95012 (続き)

2.6.7.10 がん原性試験

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		25		100		400	
	M: 60	F: 60	M: 59	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
評価動物数								
縦隔: 肉腫, 分類不能	0	1	0	0	0	1	0	0
卵管: 腺腫		1		1		0		0
膵臓: ランゲルハンス島細胞 腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
腹膜: 骨肉腫	1	0	0	0	1	0	0	1
精囊: 腺腫	0		1		0		0	
胃: 骨軟骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺: 胸腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺: 濾胞細胞 腺腫	0	1	0	0	0	1	0	0
子宮: 乳頭嚢腫	1	1		0		2		0
全身: リンパ肉腫	6	13	4	11	3	12	5	11
全身: 組織球 肉腫	1	0	0	0	0	1	0	0
特記すべき所見:	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見								
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変								
肝臓: 肝細胞 肥大	4	2	3	2	4	1	40**	45**
精巣: 精子形成低下	1		2		15*		30**	

- 特記すべき所見なし.
Fisher Exact Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

被験物質: Curitol Sodium

重要な試験以外の試験

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg	一群の動物数	特記すべき所見	試験番 号
Wistar ラッ ト	強制経口 (水)	G6 から G15	0, 500, 1000, 2000	妊娠雌 8 匹	≥1000: 死亡; 体重減少; 摂餌量減少; 一般状態の変化; 胚吸収.	94201
NZW ウサ ギ	強制経口 (CMC 懸濁液)	13 日間	0, 5, 15, 45	非妊娠雌 8 匹	≥15: 体重増加抑制及び 摂餌量減少 45: 4 匹死亡.	97020

G = 妊娠日齢

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 -
 受胎能及び着床までの
 初期胚発生に関する試験
 試験計画 ICH 4.1.1 に準拠 ? 適
 動物種/系統: Wistar ラット
 試験開始週齢: 10 Weeks

報告書の題名: MM-180801: ラット受胎能及び着床までの
 初期胚発生に及ぼす影響を検討するための経口投与試験
 被験物質: Curital Sodium
 試験番号: 97072
 CTD における記載箇所: Vol. 6 Section

投与期間: M: 交配前 4 週間
 F: 交配 2 週間前から
 妊娠 7 日まで

交尾成立日: Day 0
 帝王切開日: 妊娠 16 日目
 投与方法: 強制経口
 溶媒/投与形態: 水溶液

初回投与年月日: 1997 年 3 月 3 日
 特記事項: なし
 無毒性量:
 F₀ 雄: 100 mg/kg
 F₀ 雌: 100 mg/kg
 F₁ 胎児: 1000 mg/kg

GLP 適用: 適

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	100	1000
雄	-	1.8	25	320
トキシコキネティクス: AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	22	22	22
評価動物数	22	0	0	0
死亡及び瀕死屠殺動物数	-	-	+	++
一般状態:	-	-	-	-
流産	-	-	0	-12*
剖検	452 g	2.5	2.3	2.8
体重 (%) ^a	2.7	21	22	22
平均交配所要日数	22	21	21	21
交尾動物数	21			
授胎動物数				

- 特記すべき所見なし。 + 軽度 + 中等度 + 重量
 Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01
 a - 投与 4 週後。 対照群は平均値を示す。 投与群は対照群との差を%で示す。 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。
 b - 試験番号: 94220 より (続く)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験 試験番号.97072 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	100	1000
トキシコキネティクス:AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.1	27	310
雌				
評価動物数	22	22	22	22
死亡及び顕死屠殺動物数	0	1	0	0
一般状態	-	-	-	+
流産	-	-	-	-
剖検	175 g	0	0	-5*
交配前体重 (% ^a)	225 g	0	0	-12**
妊娠時体重 (% ^a)	14 g	0	0	-6*
交配前摂餌量 (% ^a)	15 g	0	0	-15**
妊娠時摂餌量 (% ^a)	3.9	3.8	3.8	3.9
平均性周期/14 日	2.1	2.3	2.5	2.2
平均交配所要日数	21	22	22	21
精子が確認された雌動物数	21	21	22	20
妊娠動物数	15.9	15.8	16.8	15.3
平均黄体数	14.5	14.0	15.3	13.8
平均着床数	8.8	11.4	8.9	9.8
平均着床前死亡率 (%)	13.3	13.3	14.3	12.8
平均生存胚数	1.2	0.7	1.0	1.0
平均吸収胚数	0	0	0	0
死亡胚数	8.3	5.0	6.5	7.2
平均着床後死亡率 (%)				

- 特記すべき所見なし。 + 軽度 ++中等度 +++重度
 Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01
 a - 交配前あるいは妊娠期の最終時点. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).
 b - 試験番号. 94220 より

2.6.7.13 生殖発生毒性試験 - 胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: MM-180801: ウサギ胚・胎児発生に及ぼす影響 被験物質: Curitol Sodium
を検討するための経口投与試験

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠? 適

試験番号: 97028

動物種/系統: NZW ウサギ

CTD における記載箇所: Vol. 6 Section

試験開始週齢: 5 カ月齢

投与方法: 強制経口

GLP 適用: 適

初回投与年月日: 1997年8月7日

特記事項: なし

無毒性量:

F₀ 雌: 1 mg/kg

F₁ 胎児: 5 mg/kg

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	5	25
母体/雌動物: トキシコキネティクス:AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.6	31	345
妊娠動物数	20	19	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1	1	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	3
一般状態	-	-	-	++
剖検	-	-	-	-
体重 (% ^a)	3.2 kg	0	-15*	-20**
摂餌量 (% ^a)	60 g/day	0	-9*	-16**
平均黄体数	9.4	9.3	9.4	10.4
平均着床数	7.9	8.1	9.1	9.4
平均着床前死亡率 (%)	15.8	13.1	4.0	8.9

- 特記すべき所見なし。 + 軽度 +++中等度 G = 妊娠日齢
Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01
a - 投与終了時、対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。(続く)
b - 試験番号: 97231 より

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

試験番号. 97028 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	5	25
胎児: 評価母体数	18	16	17	18
生存胎児数	140	126	148	86*
平均吸収胚数	0.2	0.3	0.4	4.7**
死亡胎児数	1	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)	4.3	2.8	5.4	49.0**
平均胎児体重 (g)	44.82	42.44	42.14	42.39
胎児の性比 (% 雄)	46.3	57.7	57.4	52.8
胎児の異常: 外表異常				
下顎: 短小	0	0	0	7 (8.0)*
胎児数 (%)	0	0	0	5 (27.8)**
母体数 (%)				
内臓異常				
舌: 欠損	0	0	0	6 (6.9)*
胎児数 (%)	0	0	0	6 (33.3)**
母体数 (%)				
骨格異常				
下顎骨: 裂	0	0	0	10 (11.5)**
胎児数 (%)	0	0	0	8 (44.4)**
母体数 (%)				
肋骨: 頸肋	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
胎児数 (%)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
母体数 (%)				
胸骨: 変形	2 (1.4)	1 (0.8)	0	1 (1.2)
胎児数 (%)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (5.6)
母体数 (%)				

. 特記すべき所見なし.

Fisher Exact Test * - p<0.05 ** - p<0.01

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 - 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
試験計画 ICH 4.1.2 に準拠? 適

報告書の題名: MM-180801: ラット出生前及び出生後の発生を検討するための経口投与試験
被験物質: Curitol Sodium

投与期間: G6 - L21 試験番号: 95201

交尾成立日: Day 0

投与方法: 強制経口

溶液/投与形態: 水

同腹児子の調整/非調整: 4 匹/性/腹

CTD における記載箇所: Vol. 10 Section

GLP 適用: 適

動物種/系統: Wistar ラット

試験開始週齢: 9-10 週齢

初回投与年月日: 1995年 10月 8日

特記事項: なし

無毒性量:

F₀ 雌: 7.5 mg/kg

F₁ 雄: 75 mg/kg

F₁ 雌: 75 mg/kg

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	7.5	75	750
F ₀ 雌:	-	2.4	21	150
トキシコキネティクス: AUC ^b	23	21	22	23
妊娠動物数	0	0	0	8
死亡及びひ瀕死屠殺動物数	-	-	++	+++
一般状態	-	-	-	-
剖検	225 g	0	0	-25**
妊娠時体重 (% ^a)	210 g	0	0	0
授乳時体重 (% ^a)	15 g	0	0	-12*
妊娠時摂餌量 (% ^a)	16 g	0	0	0
授乳時摂餌量 (% ^a)	22.1	22.2	22.1	23.5 ⁺
平均妊娠期間 (日数)	-	-	-	-
異常分娩	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし, + 軽度
Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01 L = 授乳日齢

Kruskal-Wallis with Dunn's procedure + - p<0.05 G = 妊娠日齢

a - 妊娠期あるいは授乳期の最終時点, 対照群は平均値を示す, 投与群は対照群との差を%で示す, 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

b - 試験番号: 97227 より (続く)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験

試験番号. 95201 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	7.5	75	750
<u>F₁</u> 出生児: (離乳前)				
評価母体数	23	21	22	15
平均出生児数/腹	13.6	13.8	14.9	11.2 ⁺⁺
平均生存出生児数/腹	13.5	13.8	14.6	9.4 ⁺⁺
平均死亡出生児数/腹	0.1	0.0	0.3	1.8 ⁺
出生4日後生存率	-	-	-	-
離乳時生存率	-	-	-	-
出生児体重変化 ^a (g)	60	58	62	53 [*]
出生児性比 (% 雄)	51	53	49	51
出生児一般状態	-	-	-	-
出生児剖検	-	-	-	-
<u>F₁</u> 雄: (離乳後)				
離乳後評価動物数	23	21	22	15
死亡及び瀕死屠殺動物数	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
体重変化 ^b (g)	200	195	195	186 [*]
摂餌量 (% ^b)	15 g	0	0	-11 [*]
包皮の分離	-	-	-	-
感覚機能	-	-	-	-
運動機能	-	-	-	-
学習及び記憶	-	-	-	-
平均交配所要日数	2.4	3.3	2.9	3.5
交尾動物数	23	21	21	23
授胎動物数	23	21	19	20

- 特記すべき所見なし。 + 軽度 ++ 中等度 +++ 重度

Dunnnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01
Kruskal-Wallis with Dunn's procedure + - p<0.05 ++ - p<0.01

a - 出生から離乳まで。
b - 離乳から交配まで。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

(続く)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験 (試験番号. 95201 (続き))

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	7.5	75	750
F ₁ 雌: (離乳後)				
離乳後評価動物数	23	21	22	23
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前体重変化 ^a (g)	226	230	235	196*
妊娠時体重変化 (g)	153	160	144	158
交配前摂餌量 (% ^b)	15.9	0	0	-13*
妊娠時摂餌量 (% ^b)	16.9	0	0	0
産開口までの平均日数 (日数)	-	-	-	-
感覚機能	-	-	-	-
運動量	-	-	-	-
学習及び記憶	-	-	-	-
平均交配所要日数	2.4	3.3	3.1	3.5
精子が確認された雌動物数	23	21	21	23
妊娠動物数	23	21	20	21
平均黄体数	16.4	16.2	15.8	15.5
平均着床数	15.8	15.2	14.4	14.9
平均着床前死亡率 (%)	3.8	6.3	12.3	3.7
F ₂ 胎児:				
平均生存胚数/腹	15.0	14.9	13.6	14.4
平均吸収胚数	0.8	0.3	0.8	0.5
死亡胚数	0	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)	5.1	2.2	5.2	3.4
胎児体重 (g)	3.69	3.65	3.75	3.81
胎児の性比 (% 雄)	53	49	54	54
胎児の異常	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。 + 軽度

Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01 +++中等度 ++++重度

a - 離乳から交配まで。

b - 離乳後の期間中。

対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。

(続く)

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
------------	------	------	----------------	----------------	---------	------

抗原性試験

モルモット	皮下	週1回で 3週間感 作: 誘発は1週 間後	0, 5 mg	5M, 5F	遅延型過敏性反応の軽微な陽性 受身皮膚アナフィラキシー及び全身性ア ナフィラキシーは認められなかった	97012
-------	----	-----------------------------------	---------	--------	--	-------

不純物の毒性試験

Wistar ラット	強制経口	2週間	0, 1000, 2000	10M, 10F	MM-180801に不純物として2%のZ-異性 体を含有; 毒性所見は不純物を含まない MM-180801と同様	97025
---------------	------	-----	------------------	----------	--	-------