

1 亜急性毒性及び生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

3 ・ in vivo試験

4 （文献リストNo.048）

5 【亜急性毒性に係る記載事項】

6 ラット（F344、雌雄、一群各10匹）に0、0.16、0.4、1.0又は2.5 mg/kg 飼料の
7 OTAを70日間（交配前2週間、交配2週間、交配後42日（妊娠期間・哺乳期間））
8 混餌投与（F₀雄：0.0±0.0、0.0089±0.0025、0.0217±0.0057、0.0552±0.0169又は
9 0.1418±0.0394 mg/kg 体重/日相当、F₀雌：0.0±0.0、0.0119±0.0042、0.0339±0.0045、
10 0.0733±0.0271又は0.167±0.0482 mg/kg 体重/日相当）した。F₀雄では、2.5 mg/kg
11 飼料群において腎臓の相対重量が対照群と比較して低下し、血漿中のアルブミン、
12 ナトリウム、総ビリルビンおよび総タンパク質が増加した。1.0 mg/kg 飼料群では、
13 腎臓の相対重量が低下した。F₀雌では、2.5 mg/kg 飼料群において投与終了時の体
14 重が低下し、腎臓の相対重量と卵巣の絶対重量が低下した。また、血漿コレステロ
15 ール、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、単球、好中球
16 の値がいずれも低下した。病理組織学検査では、0.16 mg/kg 飼料以上の群の雌雄
17 の腎臓に尿細管変性が認められ、その重症度は雌で0.16 mg/kg 飼料以上（1.0
18 mg/kg 飼料群を除く）、雄では0.4 mg/kg 飼料以上の群で増加した。

20 【生殖発生毒性に係る記載事項】

21 ラット（F344、雌雄、一群各10匹）に0、0.16、0.4、1.0又は2.5 mg/kg 飼料の
22 OTAを70日間（交配前2週間、交配2週間、交配後42日（妊娠期間・哺乳期間））混
23 餌投与（F₀雄：0.0±0.0、0.0089±0.0025、0.0217±0.0057、0.0552±0.0169又は
24 0.1418±0.0394 mg/kg 体重/日相当、F₀雌：0.0±0.0、0.0119±0.0042、0.0339±0.0045、
25 0.0733±0.0271又は0.167±0.0482 mg/kg 体重/日相当）した。F₀雄では、2.5 mg/kg
26 飼料群において腎臓の相対重量が対照群と比較して低下し、血漿中のアルブミン、
27 ナトリウム、総ビリルビンおよび総タンパク質が増加した。1.0 mg/kg 飼料群では、
28 腎臓の相対重量が低下した。F₀雌では、2.5 mg/kg 飼料群において投与終了時の体
29 重が低下し、腎臓の相対重量と卵巣の絶対重量が低下した。また、血漿コレステロ
30 ール、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、単球、好中球
31 の値がいずれも低下した。病理組織学検査では、0.16 mg/kg 飼料以上の群の雌雄
32 の腎臓に尿細管変性が認められ、その重症度は雌で0.16 mg/kg 飼料以上（1.0
33 mg/kg 飼料群を除く）、雄では0.4 mg/kg 飼料以上の群で増加した。

34 妊娠したF₀の匹数に、OTA投与による影響はなかった。ただし、2.5 mg/kg 飼料
35 群において、対照群と比較して、母動物1匹当たりの胚吸収数（子宮内膜胚吸収部
36 位）が多く、~~出生後0日目（PND0）~~及び~~出生後4日目（PND4）~~の生存F₁数が少な
37 かった。一腹あたりのF₁の雌雄比はOTA投与の影響を受けなかった。2.5 mg/kg 飼
38 料群の出生した2匹のF₁がPND4生後4日までに死亡しているので、PND生後21日に

1 おけるF₁の解析は、0、0.16、0.4又は1.0 mg/kg 飼料群で行った。1.0 mg/kg飼料群
2 のF₁雄のPND4、7、14及び21日齢の平均体重は、対照群と比較して低下していた。
3 PND4日齢における肛門性器間距離（AGD）（mm）又はAGD/体重立方根値には、
4 OTA投与の影響はなかった。PND4日齢における頭殿長（CRL）は、1.0 mg/kg 飼
5 料群で低下した。F₁雌では、1.0 mg/kg 飼料群の平均体重がPND4及び7日齢におい
6 て対照群と比較して低下した。AGD（mm）、AGD/体重立方根値及びCRLはOTA
7 投与の影響がみられなかった。PND21日齢において、1.0 mg/kg 飼料群のF₁雄では、
8 肝臓及び腎臓の相対重量及び精巣の絶対重量が対照群と比較して低下した。血漿
9 BUNは、全てのOTA投与群のF₁雄で上昇した。血漿コレステロールは、1.0 mg/kg
10 飼料群のF₁雄で対照群と比較して上昇した。F₁雌では、対照群と比較して、1.0
11 mg/kg 飼料群では肝臓の相対肝臓重量が低下し、血漿コレステロール値が高値を示
12 した。腎臓の相対腎臓重量は、0.4 mg/kg 飼料群及び1.0 mg/kg 飼料群で低値を示
13 した。病理組織学検査では、PND21日齢のF₁雌雄の腎臓に病変がみられ、尿細管変
14 性の重症度及び発生頻度は、0.16 mg/kg 飼料以上の群のF₁雄及び0.4 mg/kg 飼
15 料以上の群のF₁雌において増加した。PND生後21日に最も影響を受けなかったラ
16 ットの腎臓（Severity Score 1）では、OSOM（腎髄質外層外帯）及び髓放線に軽度
17 に巨大核を示す上皮細胞が多数みられた。1.0 mg/kg 飼料群では、OSOM及び髓放
18 線の尿細管分節3上皮に軽度の好塩基性化、配列不整、及び軽度の空胞化がみられ
19 た。尿細管腔内には多数のアポトーシス小体が見られた。巨大核形成もみられ、有
20 糸分裂は軽度に増加した。皮質では萎縮尿細管が多巣性に認められ、萎縮尿細管の
21 周囲間質では線維芽細胞が軽度に増加していた。

22
23 **【事務局より】**

24 1ページのF₀に関する内容について、記載内容や挿入箇所についてご検討ください。

25
26 **【渋谷専門委員】**

27 「**卵巣重量**」を「**卵巣の絶対重量**」に修正。

28
29 **【佐藤専門委員】**

30 「F₀動物の毒性所見に関しては亜急性毒性No.〇〇に記載した。」という記載にし
31 てはいかがか。（次の知見についても同様）

32
33 **【高橋専門参考人】**

34 1ページ25～33行目のF₀の内容は、亜急性毒性の項と重複することになるが、F₁世
35 代への影響と対比するためにはF₀への影響も記載しておくべきと考える。（次の知見
36 についても同様）

1 (ご提供文献No.1)

2 【亜急性毒性に係る記載事項】

3 ラット (F344、雌雄、一群各16匹) に0、0.026、0.064、0.16、0.4又は1.0 mg/kg
4 飼料のOTAを138日間 (交配前2週、交配期間2週、妊娠期間21日、哺育期間21日及
5 び離乳後69日) 混餌投与 (F₀雄 : 0、0.0014~~±0.0002~~、0.0033~~±0.0005~~、0.0084~~±~~
6 ~~0.0011~~、0.0210~~±0.0031~~又は0.0520~~±0.0077~~ mg/kg 体重/日相当、F₀雌 : 0、0.0021
7 ~~±0.0012~~、0.0055~~±0.0033~~、0.0135~~±0.0071~~、0.0317~~±0.0161~~又は0.0796~~±0.0377~~
8 mg/kg 体重/日相当、~~F₁雄90日齢 : 0、0.0021±0.0009、0.0052±0.0022、0.0130~~
9 ~~±0.0053、0.032±0.0131又は0.0837±0.0327 mg/kg 体重/日相当、F₁雌90日齢 :~~
10 ~~0、0.0022±0.0009、0.0056±0.0023、0.0130±0.0051、0.0342±0.0136又は0.0870~~
11 ~~±0.0341 mg/kg 体重相当)~~ した。1.0 mg/kg 飼料群のF₀雄で腎髄質外層外帯の近
12 位尿細管上皮細胞にアポトーシス増加及び変性をみたが認められた。F₀雄の白血球
13 数及びリンパ球数が1.0 mg/kg 飼料群で増加し、ヘマトクリット値、好中球割合及
14 び赤血球分布幅が1.0 mg/kg 飼料群で減少し、BUN及び塩素が0.4 mg/kg 飼料以
15 上の群で減少し、AST、総タンパク質及びナトリウムが0.16 mg/kg 飼料以上の群
16 で減少した。F₀雌では、1.0 mg/kg 飼料群でBUNが低下した。

17
18 【生殖発生毒性に係る記載事項】

19 ラット (F344、雌雄、一群各16匹) に0、0.026、0.064、0.16、0.4又は1.0 mg/kg
20 飼料のOTAを138日間 (交配前2週、交配期間2週、妊娠期間21日、哺育期間21日及
21 び離乳後69日) 混餌投与 (F₀雄 : 0、0.0014~~±0.0002~~、0.0033~~±0.0005~~、0.0084~~±~~
22 ~~0.0011~~、0.0210~~±0.0031~~又は0.0520~~±0.0077~~ mg/kg 体重/日相当、F₀雌 : 0、0.0021
23 ~~±0.0012~~、0.0055~~±0.0033~~、0.0135~~±0.0071~~、0.0317~~±0.0161~~又は0.0796~~±0.0377~~
24 mg/kg 体重/日相当、F₁雄90日齢 : 0、0.0021~~±0.0009~~、0.0052~~±0.0022~~、0.0130
25 ~~±0.0053~~、0.032~~±0.0131~~又は0.0837~~±0.0327~~ mg/kg 体重/日相当、F₁雌90日齢 :
26 0、0.0022~~±0.0009~~、0.0056~~±0.0023~~、0.0130~~±0.0051~~、0.0342~~±0.0136~~又は0.0870
27 ~~±0.0341~~ mg/kg 体重相当) した。1.0 mg/kg 飼料群のF₀雄で腎髄質外層外帯の近
28 位尿細管上皮細胞にアポトーシス増加及び変性をみたが認められた。F₀雄の白血球
29 数及びリンパ球数が1.0 mg/kg 飼料群で増加し、ヘマトクリット値、好中球割合及
30 び赤血球分布幅が1.0 mg/kg 飼料群で減少し、BUN及び塩素が0.4 mg/kg 飼料以
31 上の群で減少し、AST、総タンパク質及びナトリウムが0.16 mg/kg 飼料以上の群
32 で減少した。F₀雌では、1.0 mg/kg 飼料群でBUNが低下した。

33 血漿中テストステロンは1.0 mg/kg 飼料群のF₀雄で減少し、0.4及び1.0 mg/kg 飼
34 料群のF₀雄ラットでは精子の進路速度、進行速度及び軌跡速度が低下したが、また、
35 OTA投与による妊娠ラットの匹数又は出産ラットの匹数に影響は無かった。1.0
36 mg/kg 飼料群の母動物1匹あたりの着床数は対照群に比較して多く、着床から生後
37 4日までに母動物1匹あたりの失われたF₁の数も多かったが、生後4日における児の
38 数は対照群とほぼ同じであった。0.4及び1.0 mg/kg 飼料群のF₁雄ラットの性成熟

1 (包皮分離)が遅延した。また、1.0 mg/kg 飼料群のF₁雄の生後41日から90日の体
2 重が低下し、0.4及び1.0 mg/kg 飼料群のF₁雌雄の腎臓相対重量が減少した。病理組
3 織学的には、0.4及び1.0 mg/kg 飼料群の生後90日のF₁雌雄に腎髄質外層外帯の近
4 位尿細管上皮細胞の核大小不同、巨大核化及びアポトーシスが増加した。血液生
5 化学においては、F₁雄のナトリウムとF₁雌のコレステロール及び塩素が0.4及び1.0
6 mg/kg 飼料群で低下した。生後90日のF₁雌の0.16、0.4及び1.0 mg/kg 飼料群の多
7 卵性卵胞 (Multi-oocyte follicle) 数及びその総卵胞数に対する割合が上昇した。血
8 漿中テストステロンは1.0 mg/kg 飼料群のF₀雄で減少し、0.4及び1.0 mg/kg 飼料
9 群のF₀雄ラットでは精子の進路速度、進行速度及び軌跡速度が低下した。