

## 1 生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）

2  
3 ・ *in vivo*試験

4 （文献リストNo.048）

5 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  
6 料の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  
7 期間））混餌投与（F<sub>0</sub>雄：0.0±0.0、0.0089±0.0025、0.0217±0.0057、  
8 0.0552±0.0169又は0.1418±0.0394 mg/kg 体重/日相当、F<sub>0</sub>雌：0.0±0.0、  
9 0.0119±0.0042、0.0339±0.0045、0.0733±0.0271又は0.167±0.0482 mg/kg 体  
10 重/日相当）した。F<sub>0</sub>雄では、2.5 mg/kg 飼料群において腎臓の相対重量が対  
11 照群と比較して低下し、血漿中のアルブミン、ナトリウム、総ビリルビンお  
12 よび総タンパク質が増加した。1.0 mg/kg 飼料群では、腎臓の相対重量が低  
13 下した。F<sub>0</sub>雌では、2.5 mg/kg 飼料群において投与終了時の体重が低下し、  
14 腎臓の相対重量と卵巣重量が低下した。また、血漿コレステロール、赤血球  
15 数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、単球、好中球の値がい  
16 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の腎  
17 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。妊娠し  
19 たF<sub>0</sub>の匹数に、OTA投与による影響はなかった。ただし、2.5 mg/kg 飼料群  
20 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  
21 部位）が多く、出生後0日目（PND0）及び出生後4日目（PND4）の生存F<sub>1</sub>数  
22 が少なかった。一腹あたりのF<sub>1</sub>の雌雄比はOTA投与の影響を受けなかった。  
23 2.5 mg/kg 飼料群の出生した2匹のF<sub>1</sub>がPND4までに死亡しているので、  
24 PND21におけるF<sub>1</sub>の解析は、0、0.16、0.4又は1.0 mg/kg 飼料群で行った。  
25 1.0 mg/kg飼料群のF<sub>1</sub>雄のPND4、7、14及び21の平均体重は、対照群に比較  
26 して低下していた。PND4における肛門性器間距離（AGD）（mm）又はAGD/  
27 体重立方根値には、OTA投与の影響はなかった。PND4における頭殿長（CRL）  
28 は、1.0 mg/kg 飼料群で低下した。F<sub>1</sub>雌では、1.0 mg/kg 飼料群の平均体重が  
29 PND4及び7において対照群と比較して低下した。AGD（mm）、AGD/体重立  
30 方根値及びCRLはOTA投与の影響がみられなかった。PND21において、1.0  
31 mg/kg 飼料群のF<sub>1</sub>雄では、肝臓及び腎臓の相対重量及び精巣の絶対重量が対  
32 照群と比較して低下した。血漿BUNは、全てのOTA投与群のF<sub>1</sub>雄で上昇した。  
33 血漿コレステロールは、1.0 mg/kg 飼料群のF<sub>1</sub>雄で対照群と比較して上昇し  
34 た。F<sub>1</sub>雌では、対照群と比較して、1.0 mg/kg 飼料群では相対肝臓重量が低  
35 下し、血漿コレステロール値が高値を示した。相対腎臓重量は、0.4 mg/kg 飼

1 料群及び1.0 mg/kg 飼料群で低値を示した。病理組織学検査では、PND21の  
2 F<sub>1</sub>雌雄の腎臓に病変がみられ、尿細管変性の重症度及び発生頻度は、0.16  
3 mg/kg 飼料以上の群のF<sub>1</sub>雄及び0.4 mg/kg 飼料以上の群のF<sub>1</sub>雌において増  
4 加した。PND21に最も影響を受けなかったラットの腎臓（Severity Score 1）  
5 では、OSOM（腎髄質外層外帯）及び髓放線に軽度に巨大核を示す上皮細胞  
6 が多数みられた。1.0 mg/kg 飼料群では、OSOM及び髓放線の尿細管分節3上  
7 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た。尿細管腔  
8 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、有糸分裂  
9 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  
10 周囲間質では線維芽細胞が軽度に増加していた。

11  
12 【高橋専門参考人からのコメント】

- 13 ・文献リストNo.48については、続く提供文献No.1の予備実験に相当する知見で  
14 あると考えられることから、本知見の採用適否についてご検討いただきたい。  
15 ・2ページの4行目以降のF<sub>1</sub>に係る病理組織学的所見に関する記載の要否につ  
16 て、ご検討いただきたい。

17  
18 （ご提供文献No.1）

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  
20 mg/kg 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  
21 育期間21日及び離乳後69日）混餌投与（F<sub>0</sub>雄：0、0.0014±0.0002、0.0033±  
22 0.0005、0.0084±0.0011、0.0210±0.0031又は0.0520±0.0077 mg/kg 体重/  
23 日相当、F<sub>0</sub>雌：0、0.0021±0.0012、0.0055±0.0033、0.0135±0.0071、0.0317  
24 ±0.0161又は0.0796±0.0377 mg/kg 体重/日相当、F<sub>1</sub>雄90日齢：0、0.0021±  
25 0.0009、0.0052±0.0022、0.0130±0.0053、0.032±0.0131又は0.0837±  
26 0.0327 mg/kg 体重/日相当、F<sub>1</sub>雌90日齢：0、0.0022±0.0009、0.0056±0.0023、  
27 0.0130±0.0051、0.0342±0.0136又は0.0870±0.0341 mg/kg 体重相当）し  
28 した。1.0 mg/kg 飼料群のF<sub>0</sub>雄で腎髄質外層外帯の近位尿細管上皮細胞にアポ  
29 トーシス増加及び尿細管変性をみた。F<sub>0</sub>雄の白血球数及びリンパ球数が1.0  
30 mg/kg 飼料群で増加し、ヘマトクリット値、好中球割合及び赤血球分布幅が  
31 1.0 mg/kg 飼料群で減少し、BUN及び塩素が0.4 mg/kg 飼料以上の群で減少  
32 し、AST、総タンパク質及びナトリウムが0.16 mg/kg 飼料以上の群で減少し  
33 た。F<sub>0</sub>雌では、1.0 mg/kg 飼料群でBUNが低下した。また、OTA投与による  
34 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 mg/kg 飼料  
35 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4日ま  
36 までに母動物1匹あたりの失われたF<sub>1</sub>の数も多かったが、生後4日における児の

1 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F<sub>1</sub>雄ラットの性  
2 成熟（包皮分離又は臈開口）が用量依存的に遅延した。また、1.0 mg/kg 飼料  
3 群のF<sub>1</sub>雄の生後41日から90日の体重が低下し、0.4及び1.0 mg/kg 飼料群のF<sub>1</sub>  
4 雌雄の腎重量が減少した。及び肝相対重量低下並びに病理組織学的には、0.4  
5 及び1.0 mg/kg 飼料群の生後90日のF<sub>1</sub>雌雄に腎髄質外層外帯の近位尿細管上  
6 皮細胞の核大小不同、巨大核化及びアポトーシスが用量依存的に増加した。  
7 F<sub>1</sub>雄においては、胸腺相対重量及び副腎相対重量が増加した。血液生化学に  
8 おいては、F<sub>1</sub>雄のナトリウムとF<sub>1</sub>雌のコレステロール及び塩素が0.4及び1.0  
9 mg/kg 飼料群で低下した。生後90日のF<sub>1</sub>雌の0.16、及び0.4及び1.0 mg/kg 飼  
10 料投与群の多卵性卵胞 (Multi-oocyte follicle) 数及びその総卵胞数に対す  
11 る割合が上昇した。及び生後90日のF<sub>1</sub>雌の原始卵胞、移行卵胞、一次卵胞及  
12 び二次卵胞が増加した。血漿中テストステロンは1.0 mg/kg 飼料群のF<sub>0</sub>雄で  
13 減少し、0.4及び1.0 mg/kg 飼料群の相関係数解析により、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>雄ラット  
14 では精子の運動性、進路速度、進行速度及び軌跡速度が低下した。

15  
16 **【事務局より】**

17 2ページの29～33行目及び3ページの7～9行目の血液学及び血液生化学検査  
18 結果に関する記載の要否について、ご検討ください。

19  
20 **【高橋専門参考人からのコメント】**

21 **血液学及び血液生化学検査結果に関する記載を検討してはいかがか。**

22  
23 ※表に関しては、追加知見（案）の内容がまとまりましたら、そちらに合わせて  
24 作成いたします。