

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

6. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) 繁殖性に及ぼす影響

(資料 6-1)

ラットを用いた繁殖試験

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年:1999年

検体の純度:

試験動物 :SD系ラット、投与開始時約6週齢、体重:雄154~244g 雌127~182g、一群雌雄各28匹

投与期間 :F₀世代 ;投与開始からF₁児離乳時までの19週間
F₁世代 ;離乳時からF₂児離乳時までの19週間
(1997年11月26日~1998年8月15日)

投与方法 : 検体を1000、4000、12000ppmの濃度で含有した飼料を2世代にわたり自由に摂取させた。なお、対照群の動物には検体を含まない基礎飼料のみを同様に投与した。
投与量設定根拠;

方法及び試験項目: 概要を次頁の表にまとめた。

親動物:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び死亡について、試験期間を通して全動物を1日2回観察し、また毎週1回さらに詳細に観察して所見を記録した。

体重; 雄の体重を投与開始日(F₀)または世代の開始日(F₁)とその後は毎週測定した。雌は、交配成立前は雄と同じ頻度で、その後は交配成立後0、6、13及び20日と哺育1、4、7、14及び21日に測定した。体重増加量を雄と交配前の雌について各測定間隔で、また雌について妊娠期間中は交配成立後0日、哺育期間中は哺育1日を基準として算出した。

摂餌量; 摂餌量を雌雄とも交配前は毎週、交配後の雌は妊娠0~5、6~12、13~19日と哺育1~3、4~6、7~13、14~20日の期間について算出した。

食餌効率; 各世代の交配前について週ごとに次の計算式から算出した。

食餌効率=(週における群平均体重増加量/週における群平均摂餌量) x 100

被験物質摂取量; 被験物質摂取量を両世代について交配前は毎週、妊娠期間中はほぼ毎週、哺育期間中は第1週と第2週に次の計算式から算出した。哺育14~20日については、母動物と児動物の両方が飼料を摂取するため計算しなかった。

被験物質摂取量=濃度 x 群平均摂餌量/期間中期の群平均体重

試験の概要

世代	期間(週)	作業手順	試験項目
F ₀	育成(10)	一般状態と死亡の有無の観察(投与期間中毎日) 体重と摂餌量測定(投与期間中原則として毎週)	一般状態、死亡率 体重、体重増加量、 摂餌量、食餌効率、 検体摂取量
	交配(3)	性周期観察(交配前 14 日間と交配成立まで) 雌雄 1 対 1 で 1 晩同居交配(兄妹交配を避ける) 翌朝腔栓/腔垢中精子の存在で交尾確認(妊娠 0 日)	性周期 交尾率
	妊娠(3)		受胎率、繁殖率
	出産	出産状況の観察(哺育 0 日)	出産率、妊娠期間
	哺育(3)	出産児の生死、性、外表所見、生存(哺育 1、4、7、 14、21 日)の観察、体重測定(哺育 1、4、7、14、21 日)、死亡児の剖検 同腹児数調整(哺育 4 日に原則として雌雄各 4 匹) 外表異常のある間引かれた 4 日齢児の剖検	児の一般状態、死亡、 産児数、生存児出産率、 新生児出産率、哺育率、 体重、体重増加量
	離乳	哺育 21 日	剖検所見
F ₁		F ₁ 親動物の選抜(各腹雌雄各 1 ないし 2 匹) 選抜されなかった F ₁ 離乳児の剖検、臓器重量測定、 肉眼的異常部位の病理組織学的検査 F ₀ 親動物の精子検査、剖検、臓器重量測定、病理組 織学的検査(精巣の精子形成及び卵巣の卵胞と黄体 の質的評価を含む)	剖検所見、臓器重量 病理組織学的所見 精子の数、運動率及び 形態、着床数、着床後 生存率、剖検所見、臓器 重量、病理組織学的所見
	育成(10)	性成熟(雄の包皮分離、雌の腔開口)の観察	性成熟
	交配(3)	(F ₀ 親動物と F ₁ 児動物に準ずる)	(F ₀ 親動物と F ₁ 児動物 に準ずる)
	妊娠(3)		
	出産		
哺育(3)			
離乳			
F ₂	育成(2)		

交配及び妊娠の確認； 兄妹交配を避けて、同群内の雌雄を 1 対 1 で最長 3 週間同居させて交配した。同居の翌朝、腔栓と腔垢中の精子の有無を調べ、これらが認められる場合に妊娠が成立したとして、その日を妊娠 0 日とした。

繁殖に関する指標； 育成、交配、妊娠及び哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、以下の指標を調べた。

性成熟； 雄は 38 日齢から包皮分離が起こるまで毎日観察して、包皮分離の日の体重を記録した。雌は 28 日齢から腔開口が起こるまで毎日観察して、腔開口の日の体重を記録した。

性周期； 交配前の 14 日間、すべての雌から腔垢を毎日採取して観察し、規則的なまたは他の型の性周期を示す雌の割合(%)として表した。

交配成立までの期間； 雌について交配開始から交配成立が確認されるまでに経過した日数を記録した。

繁殖能力及び妊性；

交尾率 = (交配成立動物/交配動物) x 100

受胎率 = (妊娠した雌動物または妊娠させた雄動物/交配成立動物) x 100

繁殖率 = (妊娠した雌動物または妊娠させた雄動物/交配動物) x 100

出産率 = (生存児出産雌数/妊娠数) x 100

妊娠期間； 交配成立日を第1日として、児動物が初めて観察された日までの日数として表した。

着床数； 剖検時に、子宮の着床痕の数を記録した。

精子検査； 精巣上体精子の運動性(%運動率、%前進運動率)、数、形態(正常精子、対照群と高用量群のみ)と精巣の均一化抵抗精子細胞数(対照群と高用量群のみ)を調べた。

病理学的検査；

剖検所見； すべてのF₀及びF₁親動物の頭蓋腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔ならびにそれらの内臓の表面と断面を肉眼的に詳細に調べ、病理学的所見を記録した。

臓器重量； 最終屠殺時まで生存したF₀及びF₁各親動物の脳、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精囊・凝固腺、前立腺、卵巣、子宮(頸部を含む)の重量を測定した。臓器重量は、絶対重量と相対重量(剖検直前の体重に対する百分率)で表した。

病理組織学的所見； F₀及びF₁世代とも、対照群と高用量群の全親動物及び試験途中で屠殺または死亡したすべての親動物の以下の組織、さらに低用量群と中間用量群における肉眼的異常部位を病理組織学的に調べた。下垂体(妊性の疑われる動物のみ)、肝臓、胸腺、精巣、精巣上体、精囊・凝固腺、前立腺、卵巣、卵管、子宮・子宮頸、膈、乳腺(同腹児が死亡した雌のみ)、異常部位。なお精巣については、一般的な病理組織学的検査にくわえ、生殖細胞の変性/枯渇について細胞の変化の程度に基づいて記録し、影響を受けている精細管の数によって等級分けした。影響を受けている細胞の型または精子形成段階に関するすべての特性を記録した。卵巣についても一般的な病理組織学的検査にくわえ、原始卵胞、発育卵胞及び黄体の質的評価を行った。

児動物；

一般状態； すべてのF₁及びF₂児動物について、外観または行動を毎日観察して所見を記録した。

死亡及び同腹児数； 死亡の有無及び生存同腹児数の変化を毎日記録した。

生存率；

着床後生存率 = (総出産児数/総着床痕数) x 100

生存児出産率 = (総生存出産児数/総出産児数) x 100

新生児生存率 = (4日齢生存児数/1日齢生存児数) x 100

哺育率 = (検査日での生存児数/間引き後の4日齢生存児数) x 100

性比； 各群について、雄対雌の比を1日齢で、また1、4(数調整の前と後)及び21日齢の生存児について計算した。

体重； F₁及びF₂全生存児の体重を、1、4(数調整の前と後)、7、14、21日齢時に、また次世代のために選抜されなかった児動物については、28及び35日齢時にそれぞれ個体別に測定した。各腹について、雌雄別に平均体重を計算し、それらの値を基に群における平均体重を算出した。

病理学的検査；

剖検所見； 4日齢で間引いたF₁及びF₂児動物は、外表的に肉眼的異常がなければ剖検せず

に廃棄した。外表的に肉眼的異常があるものは、剖検して所見を記録した。次世代用に選抜されなかったF₁児動物とすべてのF₂児動物について剖検し、病理学的所見を記録した。死亡児については可能な限り外表と内臓を肉眼的に検査した。

臓器重量； 次世代用に選抜されなかったF₁児動物とすべてのF₂児動物の脳、胸腺、肝臓、脾臓の重量を測定した。さらに1腹当り雌雄各1匹の児動物の副腎、腎臓、精巣、卵巣についても重量を測定した。各腹について、雌雄別に各臓器の平均絶対及び相対重量を計算し、それらの値を基に群における平均臓器重量を算出した。

病理組織学的所見； 剖検時に、肉眼的に異常な部位についてのみ病理組織学的に検査して所見を記録した。

結果： 概要を次表以下の表に示す。

結果：

世代		親：F ₀ /児：F ₁				親：F ₁ /児：F ₂				
投与量 (ppm)		0	1000	4000	12000	0	1000	4000	12000	
動物数	雄	28	28	28	28	28	28	28	28	
	雌	28	28	28	28	28	28	28	28	
親動物	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった								
	死亡数	雄	1	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	1	0	0	0	0	2
	体重	雄	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし
		雌	-	有意差なし	有意差なし	哺育1日↑	-	有意差なし	哺育1, 4, 7, 14日↑, 21日↑	妊娠0, 6, 13, 20日, 哺育1, 4, 7, 14, 21日↑
	体重増加量	雄	-	第1-3週↑, 17週↓	第1週↑, 2週↑, 3週↑, 7週↑, 8週↓	第1,2週↑, 4,7週↑, 8週↓	-	第14週↓	有意差なし	第2週↑, 14週↓, 15週↑
		雌	-	第1週↑, 6週↓, 7週↓	第1週↑	第1週↑, 妊娠0-20日↑	-	有意差なし	第1週↑	第1,2週↑, 妊娠0-20日↑
	摂餌量	雄	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし
		雌	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし
	食餌効率 ^a	雄	16.5	17.6	17.1	17.1	22.5	22.9	23.3	22.7
雌		10.3	10.6	10.4	10.7	14.4	15.1	14.8	15.1	
検体摂取量 ^b	交配前 雄	-	74.2	297.5	894.9	-	97.8	390.2	1182.6	
	交配前 雌	-	84.0	336.7	1009.8	-	108.5	432.5	1306.8	
	妊娠中 雌	-	79.3	316.1	948.0	-	80.5	316.6	951.3	
	哺育中 雌	-	148.1	572.8	1689.6	-	131.6	492.8	1428.0	
	通期 雌	-	90.7	360.9	1078.9	-	106.0	417.9	1254.3	

^a 第1~10週の平均

^b 各期間の平均(mg/kg/日)

Bartlettの検定後 Behrens-Fisher 検定または Dunnett の検定 ↑↓: P<0.05 ↑↓: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果 (つづき) :

世代		親 : F ₀ / 児 : F ₁				親 : F ₁ / 児 : F ₂			
投与量 (ppm)		0	1000	4000	12000	0	1000	4000	12000
親動物	臓器重量 ^a								
	脳 雄 絶対 (g)	2.10	2.16	2.11	2.13	2.13	2.19	2.15	2.17
	脳 雄 相対 (%)	0.343	0.340	0.339	0.333	0.343	0.346	0.339	0.338
	脳 雌 絶対 (g)	1.95	1.95	1.97	2.02 ↑	1.91	1.99 ↑	1.98	2.02 ㇿ
	脳 雌 相対 (%)	0.561	0.555	0.553	0.550	0.569	0.575	0.550	0.547
	胸腺 雄 絶対 (g)	0.281	0.297	0.300	0.303	0.315	0.305	0.339	0.333
	胸腺 雄 相対 (%)	0.0454	0.0468	0.0474	0.0472	0.0504	0.0485	0.0539	0.0520
	胸腺 雌 絶対 (g)	0.207	0.223	0.208	0.241	0.219	0.276 ↑	0.271 ↑	0.266
	胸腺 雌 相対 (%)	0.0589	0.0629	0.0580	0.0655	0.0652	0.0796 ↑	0.0751	0.0719
	肝臓 雄 絶対 (g)	22.8	24.2	23.9	24.3	22.5	23.7	24.7	24.1
	肝臓 雄 相対 (%)	3.70	3.80	3.80	3.78	3.59	3.71	3.86 ↑	3.72
	肝臓 雌 絶対 (g)	21.3	20.6	22.2	22.0	19.9	19.9	20.8	21.1
	肝臓 雌 相対 (%)	6.10	5.85	6.20	5.98	5.91	5.74	5.74	5.69
	脾臓 雄 絶対 (g)	0.824	0.955 ㇿ	0.972 ㇿ	1.042 ㇿ	0.887	1.017 ㇿ	1.064 ㇿ	1.079 ㇿ
	脾臓 雄 相対 (%)	0.1341	0.1503 ㇿ	0.1546 ㇿ	0.1626 ㇿ	0.1419	0.1600 ㇿ	0.1667 ㇿ	0.1679 ㇿ
	脾臓 雌 絶対 (g)	0.610	0.766 ㇿ	0.768 ㇿ	0.852 ㇿ	0.654	0.803 ㇿ	0.781 ㇿ	0.896 ㇿ
	脾臓 雌 相対 (%)	0.1749	0.2169 ㇿ	0.2142 ㇿ	0.2313 ㇿ	0.1945	0.2319 ㇿ	0.2157 ↑	0.2428 ㇿ
	腎臓 雄 絶対 (g)	4.08	4.36	4.33	4.47 ㇿ	4.06	4.32	4.40 ↑	4.44 ↑
	腎臓 雄 相対 (%)	0.666	0.686	0.693	0.698	0.651	0.679	0.691 ↑	0.689 ↑
	腎臓 雌 絶対 (g)	2.83	2.90	2.85	2.87	2.85	2.91	2.90	3.07 ↑
	腎臓 雌 相対 (%)	0.813	0.822	0.797	0.781	0.847	0.839	0.805	0.827
	精巣 雄 絶対 (g)	3.89	3.80	3.92	3.80	3.85	4.14 ↑	3.97	4.12
	精巣 雄 相対 (%)	0.636	0.600	0.628	0.593	0.621	0.657	0.625	0.643
	精巣 雌 絶対 (g)	1.347	1.302	1.304	1.296	1.260	1.327 ↑	1.272	1.312
精巣 雌 相対 (%)	0.2207	0.2049	0.2091	0.2026 ↓	0.2042	0.2100	0.2000	0.2049	
精囊 雄 絶対 (g)	2.71	2.74	2.67	2.58	2.25	2.44	2.23	2.39	
精囊 雄 相対 (%)	0.443	0.430	0.430	0.404 ↓	0.363	0.387	0.350	0.373	
剖検所見									
肝臓小葉像	雄	0/27	2/28	3/28	6/28 ↑	0/28	0/28	0/28	0/28
明瞭	雌	0/28	2/28	3/27	1/28	0/28	0/28	0/28	0/26
脾臓腫脹	雄	0/27	4/28	1/28	7/28 ↑	0/28	0/28	0/28	0/28
	雌	0/28	3/28	3/27	5/28	0/28	0/28	0/28	1/26
病理組織学的所見									
小葉中心性	雄	0/27	0/2	0/4	0/28	0/28	0/0	0/2	14/28 ↑
肝細胞肥大	雌	0/28	0/7	0/9	0/28	0/28	0/0	0/1	0/26
小葉周辺性	雄	0/27	0/2	0/4	1/28	0/28	0/0	0/2	0/28
肝細胞脂肪変性	雌	0/28	1/7	1/9	1/28	1/28	0/0	0/1	6/26 ↑
脾臓髓外造血	雄	6/26	1/4	0/1	1/28 ↓	12/28	0/1	0/0	13/27
	雌	2/28	0/4	1/3	0/28	11/28	0/0	0/0	11/26
脾臓へモジデ	雄	5/26	4/4	1/1	28/28 ㇿ	0/28	0/1	0/0	6/27 ↑
リン沈着症	雌	3/28	3/4	2/3	22/28 ㇿ	0/28	0/0	0/0	20/26 ↑
子宮広間膜へモジ									
デリン沈着増加	雌	0/28	0/0	0/0	9/28 ㇿ	9/28	0/4	0/4	13/26

^a 平均

病理組織学的所見は Fisher の直接確率計算法、その他 Bartlett の検定後 Behrens-Fisher 検定または Dunnett の検定

ㇿ : P<0.05 ㇿ : p<0.01 ↑ : P<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果 (つづき) :

世代		親 : F ₀ / 児 : F ₁				親 : F ₁ / 児 : F ₂				
投与量 (ppm)		0	1000	4000	12000	0	1000	4000	12000	
親	繁殖能力									
動物	雄	包皮分離(日齢) ^a	-	-	-	45.9	46.7	47.3	47.6	
	交尾率	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	26/28	28/28	
	受胎率	28/28	28/28	28/28	27/28	28/28	25/28	24/26	27/28	
	繁殖率	28/28	28/28	28/28	27/28	28/28	25/28	24/28	27/28	
	精巢上体精子数 (x10 ⁶ /ml) ^a	2121.3	2192.2	2098.0	2029.6	2111.8	2008.0	1811.6↓	1678.1↓	
	背景データ	1415.4~2387.6 x 10 ⁶ /ml								
	精巢精子細胞数 (x10 ⁶ /g) ^a	118.3	-	-	120.8	95.0	-	-	101.2	
	精子運動率(%) ^a	73.4	73.7	69.2	72.7	82.0	78.1	75.7	81.7	
	精子前進運動率 (%) ^a	38.0	38.6	35.4	32.9	36.4	33.5	33.2	35.9	
	正常形態精子 (%) ^a	94.6	-	-	94.6	91.4	-	-	96.7	
	雌	膣開口(日齢) ^a	-	-	-	-	33.6	33.1	33.6	33.7
	正常性周期 (4~5日)	27/28	28/28	28/28	27/28	28/28	27/28	26/28	25/28	
	交配成立 1~4 までの日 5~8 数 9~12 13~16	27/28 0/28 1/28 0/28	28/28 0/28 0/28 0/28	27/28 1/28 0/28 0/28	27/28 0/28 1/28 0/28	28/28 0/28 0/28 0/28	27/28 1/28 0/28 0/28	24/28 1/28 2/28 1/28	23/28 5/28 0/28 0/28	
	交尾率	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	
受胎率	28/28	28/28	28/28	27/28	28/28	25/28	25/28	27/28		
繁殖率	28/28	28/28	28/28	27/28	28/28	25/28	25/28	27/28		
出産率	28/28	28/28	28/28	27/27	28/28	25/25	25/25	26/27		
妊娠期間 (日)	22 22.5 23 23.5	10/28 9/28 9/28 0/28	2/28 8/28 18/28 0/28	7/28 7/28 13/28 1/28	3/27 11/27 13/27 0/27	8/28 9/28 11/28 0/28	3/25 13/25 9/25 0/25	4/25 10/25 11/25 0/25	4/26 9/26 10/26 3/26	
着床数		15.8	15.6	15.4	15.8	14.4	13.6	13.4	14.1	

^a 平均

分散分析後 Student の t 検定または分散分析後 Williams の検定あるいは Kruskal-Wallis 検定後 Shirley の検定 : 精子検査成績 ↓ : P<0.05 ↓↓ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果 (つづき) :

世代		親 : F ₀ / 児 : F ₁				親 : F ₁ / 児 : F ₂			
投与量 (ppm)		0	1000	4000	12000	0	1000	4000	12000
児	一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった							
動物	生存 哺育日 1	14.4	13.4	13.0	13.5	13.2	12.4	12.1	13.5
	同腹 (数調整前) 4	13.5	12.8	12.6	12.3	12.9	12.0	10.8	12.6
	児数 ^a (数調整後) 4	8.0	7.7	8.0	8.0	8.0	7.9	7.7	8.0
	7	8.0	7.8	7.9	7.7	8.0	7.8	7.6	7.8
	14	8.0	7.6	7.8	7.4↓	8.0	7.8	7.6	7.8
	21	8.0	7.6	7.8	7.2↓	8.0	7.8	7.6	7.7
	着床後生存率 (%)	92	91	87	92	92	93	92	93
	生存児出産率 (%)	98	94	98	93	98	97	98	97
	新生児生存率 (%)	91	92	90	91	98	89	90	86
	哺育率 哺育日 (%)	7	100	97	99	93	100	99	99
14	100	94	97	90	100	99	99	94	
21	100	94	97	87	100	99	99	92	
性比(哺育1日)		0.91	1.07	1.15	1.23	1.01	1.08	0.79	0.99
体重		-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	雄、哺育7日↓
体重増加量		-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし
臓器重量 ^a									
脳 雄	絶対 (g)	1.739	1.792↑	1.759	1.782	1.762	1.797	1.769	1.760
	相対 (%)	1.237	1.246	1.277	1.224	1.239	1.194	1.212	1.231
雌	絶対 (g)	1.670	1.718↑	1.687	1.726↑	1.687	1.722	1.708	1.682
	相対 (%)	1.386	1.347	1.408	1.325	1.374	1.351	1.344	1.356
肝臓 雄	絶対 (g)	8.436	9.258	8.774	9.460↑	8.641	9.604↑	9.494↑	9.266
	相対 (%)	5.997	6.354↑	6.439↑	6.408↑	6.014	6.306↑	6.474↑	6.389↑
雌	絶対 (g)	7.577	8.051	7.916	8.712↑	7.620	8.349↑	8.494↑	8.326↑
	相対 (%)	6.217	6.310	6.562	6.631↑	6.143	6.471↑	6.648↑	6.631↑
脾臓 雄	絶対 (g)	0.526	0.598↑	0.563	0.617↑	0.524	0.569	0.553	0.581↑
	相対 (%)	0.370	0.409↑	0.408↑	0.420↑	0.365	0.376	0.378	0.402↑
雌	絶対 (g)	0.435	0.497↑	0.465	0.520↑	0.418	0.461↑	0.456	0.474↑
	相対 (%)	0.352	0.389↑	0.381	0.398↑	0.336	0.360	0.358	0.381↑
剖検所見		検体投与に起因する異常は認められなかった							

^a 腹の平均に基づく平均

分散分析後 Student の t 検定または Kruskal-Wallis 検定後 Shirley の検定あるいは Bartlett の検定後分散分析と Dunnett の検定または Kruskal-Wallis 検定と Wilcoxon 順位和検定 (Bonferroni 補正付き)

↑↓ : P<0.05 ↑ : p<0.01 ↑↑ : P<0.001

親動物の繁殖能力に対する影響；

親動物において、検体投与に関連すると考えられる一般状態の変化及び死亡はなかった。両世代とも、全投与群の雌雄の体重増加量は投与開始後の数週間対照群と比較して増加した。妊娠中の雌の体重増加量はF₀世代において全投与群で、F₁世代において12000 ppm群でやや増加した。1000 ppm群のF₀雄で第17週、F₀雌で第6週と7週、F₁雄で第14週に、4000 ppm群のF₀雄で第8週に、12000 ppm群のF₀雄で第8週、F₁雄で第14週にそれぞれ体重増加量が統計学的に有意に低かったが、一時的な変化であることからいずれも偶発的なものと考えられた。両世代の雌雄の摂餌量と食餌効率には、検体投与に関連する影響はみられなかった。剖検で、脾臓重量の有意な高値が両世代において全投与群でみられ、病理組織学的検査(12000 ppm群で実施)の結果、脾臓のヘモジデリン沈着症が認められた。この変化はラットにおける13週間混餌投与試験及び慢性毒性・発がん性併合試験においても発生しており、赤血球が毒性の第一義的な標的であることが確認されている。脾臓のヘモジデリン沈着は、赤血球の更新が活発であることを示唆している。子宮広間膜のヘモジデリン沈着症が12000 ppm群で両世代の数匹の雌に観察され、F₀雌で統計学的に有意に高い発生率であった。この変化も脾臓での変化に関連していると考えられるが、一方妊娠後の雌で一般的に観察される変化でもあり、12000 ppm群での発生率は偶発的なものかもしれない。肝臓重量も全投与群のF₁雄で高い傾向を示したが、統計学的有意差がみられたのは4000 ppm群における相対重量のみであった。病理組織学的には、12000 ppm群のF₁雄に小葉中心性肝細胞肥大が、F₁雌に小葉周辺性肝細胞脂肪変性がそれぞれ有意に高い頻度で観察された。また、12000 ppm群のF₀雄で脾臓の髄外造血の発生率が統計学的に有意に低かった。これら脾臓と肝臓の組織学的変化に関連して、12000 ppm群のF₀雄で脾臓の腫脹と肝臓の小葉像明瞭の発生率が有意に高かった。腎臓重量も投与群で高い傾向にあり、4000 ppm群のF₁雄で絶対及び相対重量、ならびに12000 ppm群のF₀雄で絶対重量、F₁雄で絶対及び相対重量、F₁雌で絶対重量にそれぞれ有意差がみられた。そのほか脳、胸腺、精巣、精巣上体及び精嚢の絶対または相対重量に統計学的に有意な高値または低値がみられたが、散発的で一貫性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

繁殖への影響に関しては、陰開口と雄の包皮分離の平均到達日齢で評価したF₁動物の性成熟は検体投与によって影響されなかった。雌の大多数が4ないし5日間の正常性周期を示し、交配成立までの期間、交尾率、受胎率、繁殖率及び出産率は検体投与によって影響されなかった。4000及び12000 ppm群のF₁動物の交配成立までの期間における軽度の延長は偶発的なものと考えられた。妊娠期間は、予期された22~23.5日の範囲内であった。着床数にも検体投与の影響はなかった。精子検査の結果、精子の数、運動性または形態に、投与に関連すると考えられる差は何ら認められなかった。4000及び12000 ppm群のF₁雄の精巣上体精子数が統計学的に有意に低かったが、背景対照データ(1415.4~2387.6 x 10⁶/ml)の範囲内にあること、また12000 ppm群で調べた精巣の精子細胞数は減少していないことから、これらの変化は精子産生の低下を示すものではなかった。

児動物に対する影響；

児動物については、出生時の同腹児数に及ぼす検体投与の影響はいずれの世代においてもなかった。出生時および哺育中の生存同腹児数に、12000 ppm群のF₁児で哺育14日と21日に統計学的に有意な低値がみられたが、その差の程度は小さくて検体投与との関連を示すようなものではなかった。児動物の体重に及ぼす検体投与の影響はいずれの世代においてもなかった。剖検所見には検体投与に関連する変化は何ら認められなかったが、両世代とも投与群における脾臓及び肝臓の絶対または相対重量が有意に増加した。1000 ppm群のF₁雌雄と12000 ppm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株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

の F_1 雌の脳の絶対重量に統計学的に有意な高値がみられたが、相対重量には影響がないことから偶発的なものと考えられた。

以上、本剤を 1000、4000 または 12000 ppm の濃度で 2 世代にわたって連続して混餌投与すると、全投与群において検体投与の明らかな反応として体重と脾臓重量が高くなり、12000 ppm で脾臓のヘモジデリン沈着症が認められた。

繁殖能力に関して、本剤の投与は調べた濃度で何ら悪影響を及ぼさなかった。したがって、繁殖能力についての無毒性量は 12000 ppm (雄の F_0 : 894.9 mg/kg/日及び F_1 : 1182.6 mg/kg/日、雌の F_0 : 1078.9 mg/kg/日及び F_1 : 1254.3 mg/kg/日) と考えられた。

親動物および児動物の無毒性量は、低用量の 1000 ppm においても影響が認められる項目があり、求められなかった。

(2) 催奇形性

(資料 6-2)

ラットにおける催奇形性試験

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:1997年

検体の純度:

試験動物 : SD系妊娠ラット、11~12週齢、体重215~259g、一群各22匹

試験期間 : 25日間(1997年3月26日~4月19日)

投与方法 : 検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、250、500及び1000mg/kg/日の投与用量で、妊娠6日から15日までの10日間毎日1回、10ml/kg体重の容量で強制経口投与した(一晚同居交配の翌朝膣垢中の精子または膣栓を確認した場合、その日を妊娠0日とした)。なお、対照群の動物には媒体の1%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠:

試験項目 :

母動物: 一般状態及び死亡について、試験期間を通して毎日観察して所見を記録した。

各動物の体重を妊娠0、3、6~16、18及び20日に測定し、妊娠6~16日について体重増加量を算出した。摂餌量を妊娠0~2、3~5、6~8、9~11、12~15、16~17及び18~19日の期間について記録した。妊娠20日に、母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉眼による病理学的変化について調べ、異常組織を保存した。卵巣と子宮を摘出して、卵巣については黄体数を数え、子宮については、着床痕数、死亡吸収胚(早期及び後期)数及び生存胎児数を記録した。

生存胎児: 各生存胎児の体重と胎盤重量を測定し、性を判定して外表異常について検査した。

各腹約半数の胎児の内臓を除去してメチルアルコールで固定した後、Dawsonの染色方法の変法に従って骨格をアリザリンレッドで染色し、骨格異常について検査した。各腹の残り約半数の胎児をブアン液で固定した後、Wilsonのフリーハンド連続切片法に従って内臓異常について検査した。なお、異常については以下の2型に分類した。大異常: 心室中隔欠損のような稀で、またはおそらく致死性のもの。

小異常: 「正常」からのわずかな違いであって、骨格検査(たとえば二分椎体)またはフリーハンド連続切片法による検査(たとえば尿管拡張)で比較的頻繁にみられるもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果 : 概要を以下の表に示す。

母動物 ;

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	250	500	1000	
1群当り交配雌動物数	22	22	22	22	
妊娠雌動物数	22	22	19	22	
非妊娠雌動物数	0	0	3	0	
死亡雌動物数	0	0	0	0	
一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった				
体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
体重増加量 ^a (g)					
妊娠 6~16日	64	71↑	74↑	72↑	
摂餌量 ^a (g/動物/日)					
妊娠 6~8日	28	30↑	30↑	30↑	
妊娠 9~11日	30	31	32↑	31↑	
妊娠 12~15日	31	33↑	33↑	32↑	
剖検所見	検体投与に起因する異常は認められなかった				
妊娠雌動物数(最終剖検時)	22	22	19	22	
着床所見	黄体数 ^a	16.3	16.4	15.6	15.7
	着床数 ^a	15.0	15.0	14.8	15.2
	着床前胚死亡率(%) ^a	8.4	8.3	4.7	3.5
	着床後胚死亡率(%) ^a	3.3	2.4	3.9	6.0
	早期胚吸収数 ^a	0.50	0.36	0.58	0.91
	後期胚吸収数 ^a	0.00	0.00	0.00	0.00

^a 平均

着床前胚死亡率(%) = [(黄体数 - 着床数) / 黄体数] x 100

着床後胚死亡率(%) = [(着床数 - 生存胎児数) / 着床数] x 100

一元配置分散分析後 t 検定 : ↑ p<0.05, ↑ p<0.01

胎児 ;

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	250	500	1000
生存胎児のある腹数	22	22	19	22
生存胎児数 ^a	14.5	14.6	14.3	14.3
胎児体重 ^b (g)				
雄	3.58	3.69	3.67	3.66
雌	3.39	3.50	3.52	3.44
雄雌合算	3.48	3.61	3.59	3.55
胎盤重量 ^b (g)	0.54	0.55	0.57	0.53
大異常				
検査胎児(腹)数	318(22)	322(22)	271(19)	314(22)
大異常のある胎児(腹)数	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)
小眼球症	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
肋骨の不完全骨化、内側への 屈曲、肥厚	2(1)	0(0)	0(0)	0(0)
後主静脈遺残	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
無尾、鎖肛	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)

^a 平均、^b 腹の平均に基づく平均

結果(つづき) :

胎児(つづき) :

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	250	500	1000
骨格小異常				
検査胎児(腹)数	158(22)	162(22)	135(19)	157(22)
骨格小異常のある胎児(腹)数	41(16)	40(16)	10(6)	41(19)
椎骨、二分/半分骨化/不整形/小型	5(5)	4(4)	2(1)	5(4)
椎骨、椎弓・椎体部分的癒合	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
肋骨、内側への屈曲	0(0)	0(0)	2(1)	1(1)
肋骨、中間部肥厚	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)
胸骨分節、配列異常	1(1)	3(3)	0(0)	2(2)
胸骨分節、二分/不整形	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)
肋軟骨、配列異常	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
上記骨格小異常のある胎児(腹)数	7(7)	7(7)	4(2)	8(6)
肋骨及び椎骨の外形				
頸肋	0(0)	0(0)	0(0)	4(1)
第13肋骨短小	0(0)	0(0)	0(0)	2(2)
肋骨数13/14または14/14	30(12)	19(8)	10(5)	11(6)
胸椎・腰椎数20	0(0)	4(1)	0(0)	0(0)
後肢帯配列異常	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
不完全骨化				
頭蓋中心部	11(6)	11(6)	2(2)	11(5)
椎骨、頸椎	2(2)	3(3)	0(0)	2(2)
椎骨、胸椎/腰椎	8(8)	10(9)	2(2)	5(5)
椎骨、仙椎	17(7)	14(7)	2(2)	18(11)
胸骨分節、第5及び(または)第6	121(22)	110(22)	98(19)	98(21)
胸骨分節、その他	6(5)	8(7)	4(4)	5(5)
胸骨分節不完全骨化合計	121(22)	110(22)	98(19)	99(21)
後肢帯	13(7)	4(3)	1(1)	8(6)
中手骨/中足骨	1(1)	3(2)	0(0)	0(0)
早期骨化				
頸椎椎体(骨化椎体数4以上)	4(3)	2(1)	1(1)	2(2)
内臓小異常				
検査胎児(腹)数	160(22)	160(22)	136(19)	157(22)
内臓小異常のある胎児(腹)数	15(10)	20(13)	18(11)	16(12)
眼、小型	1(1)	0(0)	2(1)	1(1)
甲状腺、小型	1(1)	1(1)	2(1)	0(0)
胸腺、下降不全	2(2)	5(5)	3(3)	1(1)
腕頭動脈、欠損/痕跡的	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
横隔膜、薄くて肝臓の突出を伴う	6(5)	5(5)	3(3)	7(6)
肝臓、過剰葉	0(0)	2(2)	0(0)	0(0)
腎臓、痕跡的/腎乳頭欠損	4(3)	2(2)	4(4)	1(1)
尿管、拡張	2(2)	1(1)	2(2)	1(1)
膀胱、左側臍動脈	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
精巣、位置異常	1(1)	4(4)	3(2)	3(3)
脳/脊髄、出血	0(0)	2(2)	0(0)	1(1)
その他、肝臓内、出血	1(1)	2(2)	0(0)	1(1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

母動物において、一般状態は対照群と投与群で同様であり、死亡もなかった。母動物の体重及び摂餌量は、全投与群で投与期間を通して対照群を上回り、妊娠 6～16 日の体重増加量と妊娠 6～15 日の摂餌量 (250 mg/kg における妊娠 9～11 日の値を除く) は、各投与群とも統計学的に有意に高かった。剖検所見及び着床所見には、検体投与の影響はみられなかった。

胎児に対する影響は、生存数、体重、胎盤重量及び奇形学的検査所見のいずれにも検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットへ胎児の器官形成期を通して投与したところ、1000 mg/kg の用量まで母動物及び胎児に影響がみられなかったことから、1000 mg/kg 体重/日は母体及び胎児における無毒性量と判断される。また、最高用量の 1000 mg/kg 体重/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと結論される。

(資料 6-3)

ウサギにおける催奇形性試験

試験機関：ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：New Zealand White 系ウサギ、19～27 週齢、体重 2.92～4.44 kg、一群 22 匹

試験期間：36 日間(1997 年 6 月 11 日～7 月 16 日)

投与方法：検体を 1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、100、300 及び 1000 mg/kg/日の投与用量で、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間毎日 1 回、5 ml/kg 体重の容量で強制経口投与した(自然交配による授精の日を妊娠 0 日とした)。なお、対照群の動物には媒体の 1%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠：

試験項目：

母動物：一般状態及び死亡について、試験期間を通して毎日観察して所見を記録した。途中で屠殺した、または死亡した動物は、内臓の詳細な肉眼的検査を行い、異常のある組織を保存した。流産した動物は、屠殺して詳細な肉眼的検査を行い、黄体数と着床数を記録した。可能な場合は、流産胎児も検査した。各動物の体重を毎日測定し、妊娠 0～6、6～8、6～10、6～12、6～14、6～16、6～18、6～20、6～24、6～28 及び 20～28 日について体重増加量を算出した。摂餌量を妊娠 1～5、6～12、13～19、20～23 及び 24～28 日の期間について記録した。

妊娠 29 日に、母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉眼による病理学的変化について調べ、異常組織を保存した。卵巣と子宮を摘出して、卵巣については黄体数を数え、子宮については、着床痕数、死亡吸収胚(早期及び後期)数、死亡胎児数及び生存胎児数を記録した。

生存胎児：各生存胎児の体重と胎盤重量を測定し、性を判定して外表異常について検査した。

各腹全胎児の頸部、胸腔及び腹腔の臓器を検査した。各腹 3 分の 1 の胎児について、断頭してブアン液で固定した頭部をフリーハンド連続切片法により検査した。各腹全胎児(各腹 3 分の 1 の胎児については頭部なし)をメチルアルコールで固定した後、Dawson のアリザリンレッド染色法の変法に従って骨格を染色し、骨格異常について検査した。なお、異常については以下の 2 型に分類した。

大異常：心室中隔欠損のような稀で、またはおそらく致死性のもの。

小異常：「正常」からのわずかな違いであって、骨格検査(たとえば二分椎体)またはフリーハンド連続切片法による検査(たとえば尿管拡張)で比較的頻繁にみられるもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結果 : 概要を以下の表に示す。

母動物 ;

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000	
1群当り交配雌動物数	22	22	22	22	
妊娠雌動物数	22	19	19	19	
非妊娠雌動物数	0	3	3	3	
流産雌動物数	2	1	0	0	
死亡雌動物数	1(途中屠殺)	1	0	0	
一般状態	検体投与に起因する異常は認められなかった				
体重	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
体重増加量 ^a (kg)					
妊娠 20~28日	0.16	0.14	0.15	0.08↓	
摂餌量	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
剖検所見	検体投与に起因する異常は認められなかった				
妊娠雌動物数(最終剖検時)	19	17	19	19	
全胚吸収の雌動物数	0	0	0	1	
黄体のみ認められた雌動物数	0	0	0	1	
生存胎児を持つ雌動物数	19	17	19	17	
着床所見	黄体数 ^a	12.7	12.1	12.3	11.8
	着床数 ^a	10.8	10.4	11.6	9.6
	着床前胚死亡率(%) ^a	15.3	14.1	6.8	18.4
	着床後胚死亡率(%) ^a	6.8	7.3	8.6	9.1
	早期胚吸収数 ^a	0.5	0.6	0.2	0.2
	後期胚吸収数 ^a	0.2	0.2	0.8	0.7

^a 平均

着床前胚死亡率(%) = [(黄体数 - 着床数) / 黄体数] x 100

着床後胚死亡率(%) = [(着床数 - 生存胎児数) / 着床数] x 100

分散分析後 William の t 検定 : ↓ p < 0.05

胎児 ;

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
生存胎児のある腹数	19	17	19	17
生存胎児数 ^a	10.1	9.6	10.6	8.8
胎児体重 ^b (g)				
雄	40.7	42.1	39.9	41.3
雌	39.7	41.1	38.6	38.3
雄雌合算	40.3	41.7	39.5	40.2
胎盤重量 ^b (g)	5.6	5.7	5.6	6.2
大異常				
検査胎児(腹)数	191(19)	164(17)	201(19)	149(17)
大異常のある胎児(腹)数	2(2)	2(2)	2(2)	0(0)
前頭骨癒合 ; 両側肩甲棘屈曲	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
胸椎・肋骨不整形	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
腰椎側湾	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
腹壁破裂 ; 尾椎不整形	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
左側腎臓形態異常、位置異常				
腹壁と癒合	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
右後肢回転異常、強度	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)

^a 平均、^b 腹の平均に基づく平均

結果(つづき) :

胎児(つづき) :

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
骨格小異常 検査胎児(腹)数	189(19)	162(17)	199(19)	149(17)
頭蓋、裂/過剰縫合	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)
頭蓋、縫合骨	1(1)	2(2)	1(1)	1(1)
頭蓋、斜位縫合	1(1)	0(0)	1(1)	0(0)
頭蓋、舌骨角屈曲	1(1)	0(0)	2(2)	1(1)
椎骨、二分/半分骨化/不整形/小型	3(3)	0(0)	0(0)	1(1)
椎骨、過剰骨化中心	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
肋骨、肥厚	0(0)	3(2)	2(2)	2(2)
肋骨、不連続	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
胸骨分節、余剰	2(2)	10(1)	2(2)	0(0)
胸骨分節、癒合	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
胸骨分節、二分	1(1)	0(0)	3(3)	0(0)
胸骨分節、配列異常	3(3)	0(0)	1(1)	0(0)
胸骨分節、幅広/不整形	3(3)	0(0)	1(1)	0(0)
肋軟骨、不整形	2(1)	0(0)	1(1)	1(1)
剣状軟骨、二分	3(2)	0(0)	0(0)	0(0)
肢骨、肩峰延長	2(1)	1(1)	2(2)	0(0)
上記骨格小異常のある胎児(腹)数	17(12)	15(4)	15(12)	8(6)
肋骨及び椎骨の外形				
頸肋	2(1)	3(2)	1(1)	1(1)
腰肋	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)
肋骨数 12/13 または 13/13	137(19)	132(17)	144(19)	83(15)
胸椎・腰椎数 20	23(10)	19(11)	31(11)	11(5)
胸椎・腰椎数 21	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
後肢帯配列異常	4(4)	5(4)	7(6)	4(4)
不完全骨化				
前/後泉門拡張	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
前頭骨未骨化部	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
歯状突起	3(1)	2(2)	2(2)	2(2)
椎体、頸椎	1(1)	2(2)	2(1)	0(0)
椎体、胸椎/腰椎	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
胸骨分節、第5	7(4)	9(6)	19(8)	24(11)
胸骨分節、その他	10(6)	1(1)	6(2)	7(4)
胸骨分節不完全骨化合計	17(10)	10(7)	25(9)	30(12)
第13肋骨	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)
未骨化骨端	16(5)	5(4)	6(5)	4(2)
距骨	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
中手骨/中足骨	5(3)	0(0)	3(3)	6(3)
早期骨化				
小さい前泉門	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
肘頭骨化	11(5)	16(5)	9(7)	8(6)
肩鎖骨骨化	0(0)	4(2)	0(0)	0(0)

結果(つづき) :

胎児(つづき) :

投与量(mg/kg/日)	対照(0)	100	300	1000
内臓小異常				
検査胎児(腹)数	189(19)	162(17)	199(19)	149(17)
頭部検査胎児(腹)数	63(19)	54(17)	68(19)	49(17)
内臓小異常のある胎児(腹)数	17(10)	23(11)	13(11)	10(9)
頭部、網膜皺壁	0(0)	2(2)	3(3)	0(0)
胆嚢、出血	14(9)	16(10)	8(6)	9(8)
胆嚢、小型	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)
胆嚢、拡張	0(0)	2(2)	1(1)	0(0)
胃、ガス充満	1(1)	0(0)	1(1)	1(1)
胃、暗調内容物	1(1)	5(1)	0(0)	0(0)
腎臓、位置異常	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)

母動物において、一般状態は対照群と投与群で同様であった。対照群で投与事故のため1匹を妊娠8日に屠殺した。偶発的な死亡が100 mg/kg 群で妊娠20日に1例みられた。流産が対照群で2例(妊娠17日及び29日)と100 mg/kg 群で1例(妊娠28日)発生した。母動物の体重は、1000 mg/kg 群で投与終了後(妊娠20~28日)の体重増加量に統計学的に有意な減少がみられ、検体投与の影響と考えられた。摂餌量には、対照群と各投与群の間で有意な差はみられなかった。剖検所見及び着床所見にも、検体投与の影響はみられなかった。

胎児においては、生存数、体重、胎盤重量及び外表と内臓の奇形学的検査所見に対照群と各投与群の間で有意な差はなく、検体投与の影響はみられなかった。骨格の奇形学的検査所見の中で、第5胸骨分節不完全骨化の発生率が、300及び1000 mg/kg 群で統計学的に有意ではないものの増加した。この所見は検体投与に関連すると考えられるが、骨格変異に分類されるものであり、悪影響とは考えられない。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギへ胎児の器官形成期を通して投与したところ、1000 mg/kg 群で投与終了後の母動物の平均体重に有意な増加抑制がみられたが、100及び300 mg/kg 群ではいずれの指標にも検体投与の影響はみられなかったことから、300 mg/kg 体重/日が母体における無毒性量と判断される。一方胎児においては、300及び1000 mg/kg 群で骨格変異に分類される第5胸骨分節不完全骨化の発生率が増加したことを除いて、1000 mg/kg の用量まで検体投与の影響はみられなかったことから、胎児に対して1000 mg/kg 体重/日は無毒性量と判断される。また、最高用量の1000 mg/kg 体重/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと結論される。

〔申請者註〕

- (1) 低用量で流産が1例見られたが、その対照群で2例が見られ、それ以外には見られなかったことから、偶発的であり、検体とは関連がなく、また、試験の成立にも影響するとは考えられなかった。
- (2) 申請者は、300および1000 mg/kg/日での投与に関連した第5胸骨分節不完全骨化の出現数が大きかったことを重く見て、胎児動物(雌雄)での無毒性量を100 mg/kg と判断した。