

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

4) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A29)

試験機関：Argus Research Laboratories, Inc. (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物： 生産業者 (Covance Research Products, Inc.) にて自然交配させた New Zealand White 系 (Hra:(NZW)SPF) の妊娠ウサギ (入手時約 7 ヶ月齢)、1 群 25 匹

投与期間： 器官形成期間 23 日間 (妊娠 6～28 日) 投与

(2000 年 11 月 11 日投与開始、2000 年 12 月 8 日最終解剖)

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0.5、5、50 および 450 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 28 日目 (生産業者による交尾日を妊娠 0 日とした) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は、最新体重を基に 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物： 一般状態および生死を毎日観察し、摂餌量および体重を投与期間を通じて毎日測定した。妊娠 29 日目にペントバルビタールフェニトイン製剤の静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存胎児数および死亡胎児・吸収胚数を記録した。

また、胸腔、腹腔および骨盤腔内臓器の観察を実施した。

生存胎児：子宮から摘出後、体重を測定し外表異常の観察を行った。生存胎児はペントバルビタールフェニトイン製剤の腹腔内投与により屠殺した。生存胎児について、内臓の観察を実施するとともに、性別の判定を行った。内臓の異常

部位は、10%中性緩衝ホルマリンに保存した。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離し、連続切片法を用いて検査用標本を作製した。残りの胎児の頭部は、正中1ヵ所の冠状断によって脳の内部構造を検査した。胎児（一部は頭部なし）を、イソプロピルアルコールで固定した後、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。なお、腎臓に変化の認められた0.5 mg/kg/日群の胎児1例は対照群の胎児2例とともに糖溶液に保存し、骨格検査は実施しなかった。

結 果： 概要を次頁以降の表に示した。

検体投与に関連した死亡は認められなかった。検体影響と考えられる一般状態の変化として、450 mg/kg/日群で排糞減少および糞の黄褐色化が認められた。母動物の摂餌量および体重増加量は、450 mg/kg/日群で投与期間を通じて減少した。妊娠子宮重量も450 mg/kg/日群で減少した。母動物の補正体重増加量は各投与群とも同程度であった。剖検では、検体影響と考えられる所見は認められなかった。また、受胎率、平均黄体数、平均着床数、生存胎児数/死亡胎児数、胚・胎児死亡率および性比に検体投与に関連する影響は認められなかった。胎児体重は、450 mg/kg/日群で雌雄とも減少した。

胎児の外表、内臓および骨格検査では、検体投与に関連した奇形所見は認められなかった。なお、5、50および450 mg/kg/日群で、胸部第13肋骨対の増加が平均胸椎数の増加および平均腰椎数の減少とともに認められ、検体影響によるものと考えられた。ただし、仙椎前椎骨数の平均は26であり、検体影響は認められなかった。50および450 mg/kg/日群では、軽度ながら尾椎骨化亢進も認められた。

以上の結果から、450 mg/kg/日群では、母動物の一般状態の異常所見ならびに体重増加量および摂餌量の減少が認められ、母動物毒性の無毒性量（NOAEL）は50 mg/kg/日と判定された。

児動物に対しては、450 mg/kg/日群で胎児体重の減少が認められ、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)	0	0.5	5	50	450		
1群当たりの動物数	25	25	25	25	25		
親動物	一般状態 <sup>#</sup>						
	流産				2		
	排糞減少		2	1	2	↑9	
	糞の黄褐色化					2	
	脱毛	1	1		3	3	
	ケージトレイの赤色物				1		
	被毛粗剛	2		1			
	左後肢痲皮		1				
	口周囲赤色物		1				
	死亡数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	体重変化(kg) <sup>§</sup>	20-24日	0.12	0.12	0.11	0.11	↓0.05
		6-29日	0.40	0.41	0.40	0.42	↓0.25
	補正体重増加量 (kg) <sup>*</sup>	-0.16	-0.15	-0.09	-0.13	-0.20	
	摂餌量 (g) <sup>§</sup> 6-10日	182.5	176.9	179.4	169.0	↓173.8	
	妊娠数	23 (92)	24 (96)	25 (100)	23 (92)	23 (92)	
	妊娠子宮重量 (g) <sup>§</sup>	572.54	560.22	513.11	550.62	↓446.63	
	剖検所見	肺：中葉欠損	3		1	2	
		肺：中葉・右後葉癒合		1			
		子宮：子宮角索状			1		
		子宮：頸部・子宮角欠損			1		
		胃内胎児組織**				1	
		検査動物数	23	24	25	21	23
	着床所見	平均黄体数	10.0	10.5	9.3	10.1	9.3
平均着床数		8.6	8.9	8.0	9.4	7.9	
生存胎児数		193	208	182	191	173	
平均生存胎児数		8.4	8.7	7.3	9.1	7.5	
死亡胎児数		0	0	8	0	4	
平均死亡胎児数		0.0	0.0	0.3	0.0	0.2	
平均吸収胚数		0.2	0.2	0.4	0.3	0.2	
胚・胎児死亡率%		1.3	2.5	8.1	3.1	3.6	

#：二項分布に基づく出現率の一様性の検定 ↑：P≤0.01、有意水準：P≤0.05

§：分散分析/Dunnett検定/Kruskal-Wallis検定/Dunnett検定/Fisherの直接確率検定 ↓：P≤0.05、↓↓：P≤0.01

K：Kruskal-Wallis検定/Dunnett検定/Fisherの直接確率検定 有意水準：P≤0.05

空欄は該当する動物なしを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

\*：(妊娠29日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠6日の体重)

\*\*：流産動物で確認された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
胎児	平均胎児重量 (g) <sup>s</sup> 雄	45.73	45.53	46.97	42.26	↓ 40.06	
	雌	44.11	44.28	44.57	41.07	↓ 38.97	
	性比% (雄) <sup>s</sup>	51.3	46.6	51.0	52.3	53.3	
	検査胎児数	193	208	190	191	177	
	外表異常所見						
胎児	内臓異常所見	[奇形] 腎臓欠損		1 (0.5)			
		[変異] 側脳室および第三脳室拡張		1 (0.5)			
		角膜周囲出血		1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.0)	
		網膜剥離					1 (0.6)
		肺中葉欠損	1 (0.5)		2 (1.1)	↑ 7 (3.7)	1 (0.6)
		腎盂拡張		1 (0.5)	2 (1.1)		
動物	骨格異常所見	[奇形] 胸椎半椎				1 (0.5)	
		尾椎異常配列	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)
		[変異] 頭蓋骨骨化の不規則骨化	2 (1.0)	7 (3.4)	3 (1.6)	6 (3.1)	4 (2.3)
		舌骨翼の屈曲	3 (1.6)	5 (2.4)	1 (0.5)		
		肋骨肥厚				2 (1.0)	
		胸骨分節癒合	7 (3.7)	2 (1.0)	4 (2.2)		
		胸骨分節骨化遅延		2 (1.0)			1 (0.6)
		胸骨分節非対称		1 (0.5)			
		恥骨未骨化					1 (0.6)
		[骨化数] 検査匹数	191	207	182	191	172
		平均胸椎数	12.59	12.66	↑ 12.87	↑ 12.94	↑ 12.98
		平均腰椎数	6.40	6.33	↓ 6.13	↓ 6.06	↓ 6.01
		平均尾椎数	17.06	16.96	17.28	↑ 17.57	↑ 17.60
		平均肋骨対数	12.53	12.60	↑ 12.82	↑ 12.92	↑ 12.95

<sup>s</sup>: 分散分析/Dunnett 検定/Kruskal-Wallis 検定/Dunnett 検定/Fisher の直接確率検定 (↑↓: P ≤ 0.05, ↑↓: P ≤ 0.01)

空欄は該当する動物なしを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

5) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A30)

試験機関: CIT (フランス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: ヒマラヤウサギ (Chbb: HM) を入荷し、5 日間以上の馴化期間後に人工授精させて 1 群 25 匹の妊娠動物を得た (投与開始時週齢: 22 から 25 週)。

投与期間: 器官形成期間 23 日間 (妊娠 6~28 日) 投与

(2001 年 1 月 17 日実験開始、2001 年 3 月 13 日実験完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、50、150 および 450 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 28 日目 (人工授精日を妊娠 0 日とした) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は、最新体重を基に 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、体重および摂餌量を妊娠 0 日から屠殺日まで 1 日 1 回測定した。妊娠 29 日目にチオペンタールナトリウムの静脈内注射により屠殺し、子宮を摘出した後、剖検した。また、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録し、胎盤の肉眼観察を行った。なお、妊娠 29 日の剖検時の屠殺前に、全生存動物の末梢静脈より採血し、得られた血清を -80℃ で保存した。

生存胎児: 子宮から摘出後、体重を測定し外表異常の観察を行った。生存胎児はチオペンタールナトリウムの皮下投与により屠殺した。全胎児について、頸部、胸部および腹部の全器官および構造を観察し、あわせて性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離した。切り離した頭部はハリソン液で固定後、標本を作製して、脳、眼球、鼻道および舌を検査した。残りの胎児は、脳のみを採取してブアン液で固定後、水平に切断して検査した。胎児 (一部は頭部無し) を、エタノールで固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。

結果: 概要を次々頁以降の表に示した。

450 mg/kg/日群の母動物では、妊娠 6 から 18 日の摂餌量が軽度に減少 (対照

群の-23%、統計学的な有意差無し)し、投与期間を通じた体重増加量も軽度に減少(対照群の-32%、統計学的な有意差無し)した。その他、母動物の子宮重量、補正体重増加量、一般状態の観察所見および剖検所見に検体投与に関連する影響は認められなかった。50 および 150 mg/kg/日群では、母動物に及ぼす毒性影響は認められなかった。また、いずれの検体投与群においても、受胎率、平均黄体数、平均着床数、生存胎児数、着床前/着床後胚死亡率および性比に検体投与に関連する影響は認められなかった。胎児体重については、450 mg/kg/日群で軽度の減少(対照群の-8%、統計学的な有意差無し)が認められ、母動物の低体重に起因した二次的な変化と考えられた。

胎児の検査では、外表奇形および内臓奇形が対照群を含む全群で散発的に発現したが、いずれも発生頻度が低いこと、用量との関連性がないこと、または統計学的な有意差が認められないことから、検体投与による影響とは考えなかった。骨格検査では、奇形所見の発生頻度は増加しなかったが、変異[過剰肋骨(第13)]が全検体投与群で増加した。さらに、450 mg/kg/日群では、頸椎の骨化遅延および胸骨分節(第1~第4)の骨化遅延の発生頻度が増加した。

以上の結果から、母動物毒性の無毒性量(NOEL)は150 mg/kg/日と判定された。

胚・胎児の発生に対する有害な影響を示す所見は、全用量における骨格変異[過剰肋骨(第13)]の顕著な増加を除き、450 mg/kg/日群まで認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
親 動 物	一般状態					
	死亡 [誤投与]		[1]			
	軟便		1		1	
	床敷中血液混入	1	1			
	死亡数	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	体重変化 (g) <sup>s</sup> 6 - 29 日	222	191	195	151	
	補正体重増加量* (g) <sup>s</sup>	-168.8	-113.8	-132.9	-150.4	
	摂餌量 (g) <sup>s</sup>	13 - 14 日	153	145	143	↓ 104
		6 - 18 日	139	131	139	107
		28 - 29 日	85	111	↑ 129	121
		6 - 29 日	129	131	146	132
	妊娠数	22 (88)	22 (88)	25 (100)	23 (92)	
	妊娠子宮重量 (g) <sup>s</sup>	390.7	↓ 305.0	328.3	↓ 301.4	
	剖検所見 <sup>f</sup>					
	肺：赤色部	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	
	肺：表面異常				1 (4.0)	
	肺：拡張		1 (4.0)			
	肺：褐色部	2 (8.0)	1 (4.0)	2 (8.0)		
	肝臓：黄色結節		1 (4.0)			
	卵巣：小型		1 (4.0)	1 (4.0)		
結合織： 卵巣周囲の漿液嚢胞			2 (8.0)	2 (8.0)		
子宮： 子宮角部分的無形成	2 (8.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	2 (8.0)		
子宮： 子宮角内容物充満	1 (4.0)	1 (4.0)				
子宮：子宮角欠損		1 (4.0)				
子宮：子宮角上漿液嚢胞				1 (4.0)		
子宮：漿液嚢胞				1 (4.0)		
胆嚢：小型				2 (8.0)		

<sup>s</sup> : ANOVA + Dunnett 検定 ↓ : P ≤ 0.05、↑ : P ≤ 0.01

<sup>f</sup> : Fisher の直接確率検定 有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

\* : (妊娠 29 日の最終体重) - (妊娠子宮重量) - (妊娠 6 日の体重)

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
親動物	着床所見	検査動物数	22	22	25	23
		平均黄体数 <sup>s</sup>	8.7	8.0	8.4	7.8
		平均着床数 <sup>s</sup>	7.9	6.5	7.0	6.4
		生存胎児数 <sup>f</sup>	161 (93.1)	132 (93.0)	↓148 (84.1)	129 (87.8)
		平均生存胎児数 <sup>s</sup>	7.3	6.0	5.9	5.6
		死亡胎児数 <sup>f</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		平均死亡胎児数 <sup>s</sup>	0.0	0.0	0.0	0.0
		吸収胚数 <sup>f</sup>	12 (6.9)	10 (7.0)	↑28 (15.9)	18 (12.2)
		平均吸収胚数	0.5	0.5	1.1	0.8
		着床前胚損失率 <sup>f</sup>	(9.9)	(↑19.8)	(16.6)	(↑17.9)
		着床後胚死亡率 <sup>f</sup>	(6.9)	(7.0)	(↑15.9)	(12.2)
胎児動物	平均胎児重量 (g) <sup>s</sup>	雄	35.7	34.2	34.7	32.8
		雌	35.8	34.2	35.1	32.7
	性比 (雄)	(54.7)	(46.2)	(48.0)	(43.4)	
	検査胎児数	161	132	148	129	
	外表異常所見	[奇形] 髄膜瘤				1 (0.8) [1.0]
		頭蓋裂				1 (0.8) [1.0]
		《総外表異常胎児数》				1 (0.8) [1.0]
		[変異] 前肢の回転異常	1 (0.6) [0.6]	1 (0.8) [0.8]	5 (3.4) [3.2]	3 (2.3) [2.2]
		後肢の回転異常	1 (0.6) [0.8]	2 (1.5) [2.8]	1 (0.7) [0.6]	
		尾部先端鈍化			1 (0.7) [0.8]	
	《総外表変異胎児数》	2 (1.2) [1.4]	3 (2.3) [3.5]	7 (4.7) [4.7]	3 (2.3) [2.2]	

<sup>s</sup> : ANOVA+Dunnnett 検定 有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05

<sup>f</sup> : Fisher の直接確率検定 ↑ : P ≤ 0.05、↓ : P ≤ 0.01

外表異常胎児数は Fisher の直接確率検定で有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05。

空欄は該当する動物無しを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均% (ANOVA + Dunnnett 検定で有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05)。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	検査胎児数	161	132	148	129
		[奇形] 小脳症				1 (0.8) [1.0]
		胆嚢欠損	1 (0.6) [0.6]	1 (0.8) [0.9]	6 (4.1) [4.1]	2 (1.6) [1.4]
		腎盂拡張				1 (0.8) [0.6]
		腎臓位置異常			1 (0.7) [0.8]	
		腎臓欠損		1 (0.8) [1.1]		1 (0.8) [0.8]
		卵巣欠損				1 (0.8) [0.8]
		尿管欠損		1 (0.8) [1.1]		1 (0.8) [0.8]
		腹部内臓器欠損				1 (0.8) [1.2]
		《総内臓奇形胎児数》	1 (0.6) [0.6]	2 (1.5) [2.0]	↑7 (4.7) [5.0]	5 (3.9) [4.1]
		[変異] 脳室拡張		1 (0.8) [2.3]		
		小脾臓				1 (0.8) [1.2]
		小胆嚢	2 (1.2) [1.1]	↑12 (9.1) ↑ [12.4]	↑10 (6.8) [8.9]	7 (5.4) [4.9]
		肝臓の白色部				1 (0.8) [1.2]
		肝臓退色				1 (0.8) [0.8]
胃の拡張	18 (11.2) [10.3]	12 (9.1) [8.8]	16 (10.8) [9.8]	15 (11.6) [10.4]		

異常胎児数の検定は Fisher の直接確率検定 ↑:  $P \leq 0.05$ 、↑↑:  $P \leq 0.01$ 。

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均% (ANOVA + Dunnett 検定 ↑:  $P \leq 0.05$ )。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	大動脈弓拡張	1 (0.6) [0.5]		1 (0.7) [1.4]	1 (0.8) [1.0]
		尿管拡張				1 (0.8) [0.6]
		腹水貯留			1 (0.7) [0.7]	
		《総内臓変異胎児数》	21 (13.0) [11.9]	21 (15.9) [19.8]	26 (17.6) [18.7]	23 (17.8) [16.3]
	骨 格 異 常 所 見	[奇形] 口蓋裂	1 (0.6) [0.8]			
		頸椎形態異常			1 (0.7) [0.8]	
		過剰頸椎				1 (0.8) [0.5]
		腰椎欠損	7 (4.3) [5.1]	0 (0.0) ↓[0.0]	1 (0.7) [0.8]	0 (0.0) ↓[0.0]
		過剰腰椎		1 (0.8) [0.8]		
		腰椎癒合	1 (0.6) [0.7]			
		腰椎形態異常			1 (0.7) [0.8]	
		仙椎欠損			1 (0.7) [0.8]	
		尾椎欠損			1 (0.7) [0.8]	
		過剰胸骨分節骨化部		1 (0.8) [0.9]	2 (1.4) [1.2]	3 (2.3) [2.0]
		胸骨分節癒合	8 (5.0) [5.3]	8 (6.1) [9.1]	4 (2.7) [2.5]	12 (9.3) [9.4]
		胸骨分節形態異常		2 (1.5) [1.7]		
		胸骨分節配列異常				1 (0.8) [0.7]

異常胎児数は Fisher の直接確率検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (ANOVA + Dunnett 検定 ↓: P ≤ 0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	肋骨分岐	1 (0.6) [0.8]			
		肋骨癒合	1 (0.6) [0.8]			
		肋骨欠損	2 (1.2) [1.2]			
		骨盤帯の狭窄			1 (0.7) [0.8]	
		《総骨格奇形胎児数》	17 (10.6) [11.4]	11 (8.3) [11.7]	6 (4.1) [4.0]	14 (10.9) [10.9]
		[変異] 前頭骨の骨化遅延				1 (0.8) [1.0]
		上後頭骨の骨化遅延				1 (0.8) [1.0]
		頭頂間骨の未骨化				1 (0.8) [1.0]
		舌骨の骨化遅延		2 (1.5) [1.2]	4 (2.7) [3.0]	3 (2.3) [3.7]
		頸椎の骨化遅延				↑ 5 (3.9) ↑ [3.2]
		尾椎軟骨の欠損			1 (0.7) [0.8]	
		胸骨分節の骨化遅延 (第5)	84 (52.2) [51.7]	30 (22.7) ↓↓ [27.0]	23 (15.5) ↓↓ [14.2]	23 (17.8) ↓↓ [16.8]
		胸骨分節の未骨化 (第5)	34 (21.1) [22.4]	6 (4.5) ↓↓ [3.7]	7 (4.7) ↓↓ [7.2]	1 (0.8) ↓↓ [0.6]
		胸骨分節の骨化遅延 (第1～第4)	3 (1.9) [1.8]	3 (2.3) [2.4]	3 (2.0) [2.0]	↑ 9 (7.0) [7.4]
		胸骨分節の骨化遅延 (第6)	2 (1.2) [1.4]			

異常胎児数の検定は Fisher の直接確率検定 ↑:  $P \leq 0.05$

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%(ANOVA + Dunnett 検定 ↑:  $P \leq 0.01$ 、↓↓:  $P \leq 0.001$ 、  
有意水準:  $P \leq 0.05$ )。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸骨分節形態異常	1 (0.6) [0.6]	1 (0.8) [2.3]		↑ 7 (5.4) [6.6]
		胸骨分節大型		1 (0.8) [0.6]		1 (0.8) [0.7]
		完全過剰肋骨 (第 13)	5 (3.1) [3.6]	↑↑ 81 (61.4) ↑↑ [59.8]	↑↑ 100 (67.6) ↑↑ [67.8]	↑↑ 92 (71.3) ↑↑ [73.8]
		短小過剰肋骨 (第 13)	1 (0.6) [0.6]	↑↑ 20 (15.2) ↑ [13.1]	↑↑ 14 (9.5) ↑ [9.3]	↑↑ 11 (8.5) [7.9]
		肋骨肥厚	1 (0.6) [0.6]	2 (1.5) [1.1]	2 (1.4) [2.2]	1 (0.8) [0.7]
		肋骨未骨化	2 (1.2) [1.2]	1 (0.8) [1.1]	2 (1.4) [1.5]	4 (3.1) [2.3]
		肋骨骨化遅延				1 (0.8) [0.5]
		中手骨 (第 1) の 未骨化				1 (0.8) [0.7]
		距骨の骨化遅延		↑ 4 (3.0) [2.5]	↑ 5 (3.4) ↑ [3.2]	
		距骨の未骨化				2 (1.6) [1.5]
		恥骨の骨化遅延		↑ 5 (3.8) [5.3]	↑ 6 (4.1) [5.5]	3 (2.3) [3.9]
		《総骨格変異胎児数》	124 (77.0) [77.8]	112 (84.8) [84.4]	125 (84.5) [85.3]	109 (84.5) [85.3]
		[軟骨部] 頭頂間骨軟骨部：有				1 (0.8) [1.0]
		口蓋骨軟骨部：無	1 (0.6) [0.8]			
舌骨軟骨部：有		2 (1.5) [1.2]	4 (2.7) [3.0]	3 (2.3) [3.7]		

異常胎児数の検定は Fisher の直接確率検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.001

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均% (ANOVA + Dunnett 検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑ : P ≤ 0.01、↑↑ : P ≤ 0.001)。

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	頸椎の軟骨部：有			1 (0.7) [0.8]	↑ 6 (4.7) ↑ [3.7]
		腰椎の軟骨部：無	7 (4.3) [5.1]	0 (0.0) ↓ [0.0]	1 (0.7) [0.8]	0 (0.0) ↓ [0.0]
		腰椎の軟骨部：有	1 (0.6) [0.7]	1 (0.8) [0.8]	1 (0.7) [0.8]	
		仙椎の軟骨部：無			1 (0.7) [0.8]	
		胸骨分節の軟骨部：有	122 (75.8) [76.6]	41 (31.1) ↓↓ [34.3]	34 (23.0) ↓↓ [24.0]	32 (24.8) ↓↓ [23.5]
		胸骨分節の軟骨形態異常		2 (1.5) [1.9]	1 (0.7) [0.7]	2 (1.6) [1.9]
		肋軟骨：有	4 (2.5) [2.6]	3 (2.3) [2.3]	4 (2.7) [3.8]	4 (3.1) [2.4]
		肋軟骨癒合				2 (1.6) [1.2]
		肋軟骨：無	2 (1.2) [1.2]			
		肋軟骨形態異常	2 (1.2) [1.2]		1 (0.7) [2.1]	1 (0.8) [0.5]
		中手骨軟骨部：有				1 (0.8) [0.7]
		距骨軟骨部：有		↑ 4 (3.0) [2.5]	↑ 5 (3.4) [3.2]	2 (1.6) [1.5]
		骨盤帯軟骨部：有		↑ 5 (3.8) [5.3]	↑ 6 (4.1) [5.5]	3 (2.3) [3.9]
《総軟骨部異常胎児数》	125 (77.6) [78.5]	48 (36.4) ↓↓ [38.8]	43 (29.1) ↓↓ [31.1]	39 (30.2) ↓↓ [29.6]		

異常胎児数の検定は Fisher の直接確率検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均% (ANOVA + Dunnett 検定 ↑↑ : P ≤ 0.05、↓↓ : P ≤ 0.001)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

6) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A31)

試験機関：CIT (フランス)

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体純度：

供試動物：New Zealand White 系 (INRA A9077、チャールスリバー生産) 妊娠ウサギ (投与時 18 から 20 週齢)、1 群 25 匹

投与期間：器官形成期間 23 日間 (妊娠 6~28 日) 投与

(2001 年 3 月 13 日投与開始、2001 年 4 月 19 日最終解剖[実験完了])

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0.5、5、50 および 450 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 28 日目 (生産業者による交尾確認日を妊娠 0 日とした) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は、最新体重を基に 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物：一般状態および生死を毎日観察し、体重および摂餌量を妊娠 1 日から屠殺日まで 1 日 1 回測定した。妊娠 29 日目にチオペンタールナトリウムの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

生存胎児：子宮から摘出後、体重を測定し外表異常の観察を行った。死亡胎児はその後に廃棄し、生存胎児はチオペンタールナトリウムの皮下投与により屠殺した。生存胎児について、頭部、頸部、胸部および腹部の全器官および構造を観察し、あわせて性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離した。切り離した頭部はハリソン液で固定後、標本を作製して、脳、眼球、鼻道および舌を検査した。残りの胎児は、脳のみを採取してブアン液で

固定後、水平に切断して検査した。胎児（一部は頭部無し）を、エタノールで固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。

結 果：概要を次頁以降の表に示した。

母動物の体重、摂餌量、体重変化量、妊娠子宮重量、補正体重増加量、一般状態の観察所見および剖検所見に検体投与に関連する影響は認められなかった。なお、450 mg/kg 群で1例が妊娠12日の投与後に死亡したが、死亡前の摂餌量および体重増加量は正常であり、症状の変化も認められず、検体の毒性に関連したものではなかった。また、受胎率、平均黄体数、平均着床数、生存胎児数／死亡胎児数、着床前／着床後胚死亡率、性比および胎児体重に検体投与に関連する影響は認められなかった。

胎児の外表および内臓検査で認められた奇形・変異所見および骨格検査で認められた奇形所見については、いずれも発生頻度が低く、用量反応関係が認められないことから、検体投与に関連のない自然発生性の変化と考えられた。骨格変異所見については、5、50および450 mg/kg 群で完全過剰肋骨（第13）を有する胎児の発生数および1腹当たりの発生頻度が有意に増加した。これに関連して短小過剰肋骨（第13）を有する胎児の発生数が有意に減少した。さらに、50および450 mg/kg 群では、仙椎前椎骨数27（頸椎7+胸椎13+腰椎7）の胎児の発生数が有意に増加した（対照群では頸椎7+胸椎12+腰椎7または頸椎7+胸椎13+腰椎6で仙椎前椎骨数はいずれも26）。また、450 mg/kg 群では肋骨の骨化遅延が軽度に増加した。軟骨所見については、50および450 mg/kg 群で肋骨部位の軟骨癒合の発生数が有意に増加した。

以上の結果から、母動物におよぼす毒性はいずれの用量においても認められず、母動物毒性の無毒性量（NOAEL）は450 mg/kg/日と判定された。

児動物におよぼす毒性としては、5 mg/kg/日の用量において完全過剰肋骨（第13）を有する胎児数および1腹あたりの発生頻度が増加したことから、NOAELは0.5 mg/kg/日と判定された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)	0	0.5	5	50	450
1群当たりの動物数	25	25	25	25	25
一般状態					
死亡 (誤投与)			(1)		1
流産	1				
腹部の皮膚病巣					1
床敷中の胎児	1				
床敷中血液混入	1	1			
死亡数	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
体重変化(g) \$					
23-24日	3	8	11	↑29	2
6-29日	314	333	352	372	335
補正体重増加量 (g) *	-197.6	-186.8	-202.0	-185.2	-191.4
摂餌量(g) \$					
15-16日	146	169	↑205	166	172
16-17日	162	187	↑207	187	184
6-29日	161	161	171	164	164
妊娠数	23 (92)	23 (92)	21 (84)	25 (100)	23 (92)
妊娠子宮重量 (g) \$	511.4	520.0	553.5	557.6	526.8
剖検所見					
死動物					
気管：赤色内容物			1 (4.0)		
肺：赤色部					1 (4.0)
肺：赤色内容物			1 (4.0)		
肝臓：分葉強調			1 (4.0)		
計画動物					
肺：赤色斑	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	3 (12.0)
肝臓：分葉強調					1 (4.0)
肝臓：淡色化	1 (4.0)			1 (4.0)	
胃：赤色部 (粘膜)		1 (4.0)		1 (4.0)	1 (4.0)
腎臓：欠損 (右)				1 (4.0)	
腎臓：淡色化			1 (4.0)		
腎臓：腫大			1 (4.0)		
尿管：欠損 (右)				1 (4.0)	
結合織： 卵巣周囲の漿液嚢胞	1 (4.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	3 (12.0)
子宮：子宮角壁肥厚	1 (4.0)		3 (12.0)	1 (4.0)	2 (8.0)
子宮：子宮角欠損 (右)				1 (4.0)	

\$ : ANOVA + Dunnett 検定    ↑↓ : P ≤ 0.05、↑↓↓ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

\* : (妊娠 29 日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠 6 日の体重)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
親動物	着床所見	検査動物数	22	23	20	25	22
		平均黄体数 <sup>s</sup>	9.6	9.9	10.8	10.6	10.2
		平均着床数 <sup>s</sup>	9.0	9.0	10.1	10.1	9.2
		生存胎児数 <sup>f</sup>	185 (93.9)	201 (97.6)	190 (94.5)	229 (90.9)	196 (97.0)
		平均生存胎児数 <sup>s</sup>	8.4	8.7	9.5	9.2	8.9
		死亡胎児数 <sup>f</sup>	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		平均死亡胎児数 <sup>s</sup>	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
		吸収胚数 <sup>f</sup>	12 (6.1)	↓4 (1.9)	9 (4.5)	23 (9.1)	6 (3.0)
		平均吸収胚数	0.5	0.2	0.4	0.9	0.3
		着床前胚死亡率	(6.6)	(9.3)	(6.9)	(4.5)	(10.2)
		着床後胚死亡率	(6.1)	(2.4)	(5.5)	(9.1)	(3.0)
胎児動物	平均胎児重量 (g) <sup>s</sup>	雄	42.3	41.5	39.9	40.2	39.9
		雌	42.9	40.1	39.7	39.5	39.0
	性比 (雄)	(58.4)	(59.9)	(58.3)	(55.0)	(49.0)	
	検査胎児数	185	202	192	229	196	
	外表異常所見	[奇形] 脊柱前弯					1 (0.5) [0.4]
		無頭		1 (0.5) [0.4]			
		短指		1 (0.5) [0.5]			
		臍ヘルニア			1 (0.5) [0.6]		
		二分脊椎			1 (0.5) [0.4]		1 (0.5) [0.4]
		《総外表異常胎児数》		2 (1.0) [1.0]	2 (1.0) [0.9]		1 (0.5) [0.4]
		[変異] 手足の回転異常	1 (0.5) [0.4]	1 (0.5) [0.4]	3 (1.6) [1.2]		
《総外表変異胎児数》	1 (0.5) [0.4]	1 (0.5) [0.4]	3 (1.6) [1.2]				

s: ANOVA+Dunnnett 検定 ↑↓: P≤0.05、↑↓: P≤0.01

f: Fisher の直接確率検定 ↑↓: P≤0.05、↑↓: P≤0.01

外表異常胎児数は Fisher の直接確率検定で有意差無し、有意水準: P≤0.05

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnnett 検定で有意差無し、有意水準: P≤0.05。

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	検査胎児数	185	201	190	229	196
		[奇形] 小眼球		1 (0.5) [0.4]			
		無水晶体		1 (0.5) [0.4]			
		大動脈瘤				2 (0.9) [0.7]	
		胆嚢欠損		1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.4]	1 (0.5) [0.4]
		肝臓の分葉異常	1 (0.5) [0.6]				
		腎臓位置異常					1 (0.5) [0.5]
		尿管拡張					1 (0.5) [0.5]
		尿管短小					1 (0.5) [0.5]
		《総内臓奇形胎児数》	1 (0.5) [0.6]	2 (1.0) [1.0]		3 (1.3) [1.1]	2 (1.0) [0.9]
		[変異] 眼球の出血				1 (0.4) [0.4]	1 (0.5) [0.4]
		大脳の出血		1 (0.5) [0.4]	1 (0.5) [0.6]		
		脳室拡張	1 (0.5) [0.5]			1 (0.4) [0.6]	
		脾臓の淡色化		1 (0.5) [0.5]			
		胆嚢拡張		1 (0.5) [0.5]			
		小胆嚢	1 (0.5) [0.6]			1 (0.4) [0.3]	

異常胎児数は Fisher の直接確率検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnett 検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	胃の拡張	1 (0.5) [1.1]		1 (0.5) [0.4]		
		腎盂拡張			1 (0.5) [0.4]	1 (0.4) [0.6]	
		小腎臓					1 (0.5) [0.5]
		腎臓淡色化	1 (0.5) [0.4]			1 (0.4) [0.5]	1 (0.5) [0.5]
		卵巣漿液嚢胞					1 (0.5) [0.5]
		尿管拡張			1 (0.5) [0.4]		
		膀胱拡張					1 (0.5) [0.5]
		小胸腺		1 (0.5) [0.4]			
		腹水貯留		1 (0.5) [0.4]			
		《総内臓変異胎児数》	4 (2.2) [2.6]	4 (2.0) [1.7]	3 (1.6) [1.4]	5 (2.2) [2.3]	2 (1.0) [0.9]
骨 格 異 常 所 見	検査胎児数	185	201	190	229	196	
	[奇形]						
	頸椎体半椎体		1 (0.5) [0.5]				
	腰椎離開					1 (0.5) [0.4]	
	腰椎欠損	2 (1.1) [0.9]					
	仙椎離開					1 (0.5) [0.4]	
尾椎離開					1 (0.5) [0.4]		
胸骨分節分離	3 (1.6) [1.7]	2 (1.0) [0.7]		2 (0.9) [0.7]	1 (0.5) [0.5]		

異常胎児数は Fisher の直接確率検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnett 検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸骨分節癒合				2 (0.9) [0.7]	
		胸骨分節形態異常		1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.4]	
		肋骨癒合	1 (0.5) [0.5]				1 (0.5) [0.6]
		《総骨格奇形胎児数》	6 (3.2) [3.1]	4 (2.0) [1.7]		4 (1.7) [1.5]	3 (1.5) [1.4]
		[変異] 頭頂間骨の未骨化			2 (1.1) [1.1]	↑ 7 (3.1) ↑ [2.6]	1 (0.5) [0.5]
		頭頂間骨の骨化遅延	3 (1.6) [2.0]	3 (1.5) [1.6]	7 (3.7) [3.6]	8 (3.5) [3.1]	1 (0.5) [0.5]
		上後頭骨の骨化遅延		1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.3]	
		前頭骨の骨化遅延		1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.3]	
		舌骨の骨化遅延	7 (3.8) [3.9]	13 (6.5) [6.6]	7 (3.7) [3.1]	9 (3.9) [4.1]	13 (6.6) [6.6]
		頸椎の骨化遅延					1 (0.5) [0.5]
		胸椎の骨化遅延	1 (0.5) [0.5]				
		仙骨前椎骨数 27			1 (0.5) [1.7]	↑↑ 24 (10.5) [9.8]	↑↑ 30 (15.3) [15.8]
		胸骨分節の骨化遅延 (第 5)	59 (31.9) [30.1]	↑ 90 (44.8) [42.5]	↑ 85 (44.7) [43.0]	56 (24.5) [26.3]	67 (34.2) [32.7]
		胸骨分節の未骨化 (第 5)	11 (5.9) [6.1]	22 (10.9) [10.4]	8 (4.2) [3.6]	4 (1.7) [1.9]	10 (5.1) [4.5]
		胸骨分節の骨化遅延 (第 1~第 4)	31 (16.8) [16.8]	26 (12.9) [11.4]	16 (8.4) [9.9]	41 (17.9) [18.7]	35 (17.9) [16.7]

異常胎児数は Fisher の直接確率検定 ↑:  $P \leq 0.05$ , ↑↑:  $P \leq 0.001$

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnett 検定 ↑:  $P \leq 0.01$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸骨分節の骨化遅延 (第6)	23 (12.4) [12.7]	26 (12.9) [12.7]	26 (13.7) [14.1]	28 (12.2) [11.6]	12 (6.1) [5.6]
		胸骨分節過剰骨化	1 (0.5) [0.5]			↑ 13 (5.7) ↑ [5.5]	7 (3.6) [3.8]
		胸骨分節の未骨化 (第6)	6 (3.2) [3.0]	8 (4.0) [3.7]	1 (0.5) [0.4]	7 (3.1) [3.3]	
		胸骨分節の未骨化 (第1~4)		1 (0.5) [0.5]		3 (1.3) [1.5]	3 (1.5) [1.2]
		胸骨分節の二分骨化	1 (0.5) [0.6]				
		完全過剰肋骨 (第13)	124 (67.0) [69.6]	142 (70.6) [72.0]	↑↑ 174 (91.6) ↑↑ [92.5]	↑↑ 224 (97.8) ↑↑ [98.0]	↑↑ 188 (95.9) ↑↑ [96.4]
		短小過剰肋骨 (第13)	40 (21.6) [21.8]	28 (13.9) [14.8]	10 (5.3) ↓↓ [4.6]	1 (0.4) ↓↓ [0.5]	0 (0.0) ↓↓ [0.0]
		肋骨の不完全骨化				2 (0.9) [1.0]	↑ 7 (3.6) ↑ [3.4]
		肋骨の未骨化	1 (0.5) [0.6]			3 (1.3) [1.2]	2 (1.0) [0.9]
		短小過剰肋骨 (第14)				1 (0.4) [0.3]	1 (0.5) [0.4]
		過剰肋骨			1 (0.5) [1.7]		3 (1.5) [1.5]
		肋骨肥厚			1 (0.5) [0.6]		
		中手骨 (第1) の 未骨化		↑ 8 (4.0) [3.4]	3 (1.6) [1.4]	↑ 11 (4.8) [3.6]	5 (2.6) [2.7]
		距骨の未骨化	4 (2.2) [1.8]	4 (2.0) [1.4]	↑↑ 26 (13.7) [13.2]	9 (3.9) [3.6]	↑ 14 (7.1) [6.4]
		距骨の不完全骨化	1 (0.5) [0.4]		7 (3.7) ↑ [3.2]	3 (1.3) [1.1]	1 (0.5) [0.4]

異常胎児数は Fisher の直接確率検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↑↑↑: P ≤ 0.001

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnett 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↓↓↑↑: P ≤ 0.001

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450
胎 児 骨 格 異 常 所 見 動 物	恥骨の不完全骨化	7 (3.8) [3.1]	9 (4.5) [4.2]	↑ 20 (10.5) [9.4]	8 (3.5) [2.9]	5 (2.6) [2.5]
	恥骨の未骨化	1 (0.5) [0.4]	1 (0.5) [0.4]	↑ 10 (5.3) ↑ [4.6]	3 (1.3) [1.2]	2 (1.0) [0.8]
	《総骨格変異胎児数》	164 (88.6) [89.2]	189 (94.0) [93.7]	↑↑ 187 (98.4) ↑ [98.6]	↑↑ 228 (99.6) ↑↑ [99.6]	↑↑ 195 (99.5) ↑↑ [99.6]
	[軟骨部]					
	頭頂間骨の軟骨部:有	3 (1.6) [2.0]	3 (1.5) [1.6]	9 (4.7) [4.6]	↑ 15 (6.6) [5.7]	2 (1.0) [1.0]
	上後頭骨の軟骨部:有		1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.3]	
	舌骨の軟骨部:有	7 (3.8) [3.9]	13 (6.5) [6.6]	7 (3.7) [3.1]	9 (3.9) [4.1]	13 (6.6) [6.6]
	頸椎の軟骨部:無		1 (0.5) [0.5]			
	頸椎の軟骨部:有					1 (0.5) [0.5]
	胸椎の軟骨部:有	1 (0.5) [0.5]				
	腰椎の軟骨部:有	1 (0.5) [0.5]				1 (0.5) [0.4]
	腰椎の軟骨部:無	1 (0.5) [0.4]				
	仙椎の軟骨部:有					1 (0.5) [0.4]
	尾椎の軟骨部:有					1 (0.5) [0.4]
	胸骨分節の軟骨部:有	95 (51.4) [50.4]	↑ 127 (63.2) [60.4]	105 (55.3) [55.6]	103 (45.0) [46.2]	96 (49.0) [46.5]
胸骨分節の軟骨部 形態異常				2 (0.9) [1.0]		

異常胎児数は Fisher の直接確率検定 ↑:  $P \leq 0.05$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnett 検定 ↑:  $P \leq 0.01$ 、↑↑:  $P \leq 0.001$ 、有意水準:  $P \leq 0.05$   
空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	0.5	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	肋骨の軟骨部：有	1 (0.5) [0.5]		1 (0.5) [0.6]	3 (1.3) [1.4]	7 (3.6) [3.2]
		肋骨の軟骨部癒合				↑ 8 (3.5) [3.6]	↑ 8 (4.1) ↑ [4.0]
		肋骨の軟骨部 形態異常				2 (0.9) [1.1]	1 (0.5) [0.4]
		肋骨の軟骨部：無	1 (0.5) [0.6]				1 (0.5) [0.6]
		中手骨の軟骨部：有		↑ 8 (4.0) [3.4]	3 (1.6) [1.4]	↑ 10 (4.4) [3.3]	5 (2.6) [2.7]
		中手骨の軟骨部：無		1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.3]	
		後膝関節の軟骨部：無		↑ 7 (3.5) [3.6]			
		股関節の軟骨部：無		1 (0.5) [0.5]			
		距骨の軟骨部：有	5 (2.7) [2.3]	4 (2.0) [1.4]	↑↑ 33 (17.4) ↑ [16.4]	12 (5.2) [4.7]	↑ 15 (7.7) [6.8]
		骨盤帯の軟骨部：有	8 (4.3) [3.5]	10 (5.0) [4.6]	↑↑ 30 (15.8) ↑ [14.0]	11 (4.8) [4.1]	7 (3.6) [3.3]
		《総軟骨部異常胎児数》	101 (54.6) [53.7]	↑ 138 (68.7) [66.6]	↑ 125 (65.8) [65.5]	131 (57.2) [57.1]	115 (58.7) [56.0]

異常胎児数は Fisher の直接確率検定 ↑ :  $P \leq 0.05$ 、↑↑ :  $P \leq 0.01$ 、↑↑↑ :  $P \leq 0.001$

1 腹当たりの平均%は ANOVA + Dunnett 検定 ↑ :  $P \leq 0.05$

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

7) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: 20 から 24 週齢の New Zealand White 系 (CrI: KBL (NZW)) ウサギを入荷し、5 日間以上の馴化期間後に人工授精させて 1 群 30 匹の妊娠動物を得た。

投与期間: 器官形成期間 22 日間 (妊娠 7~28 日) 投与

(2000 年 2 月 29 日実験開始~4 月 20 日解剖終了、2003 年 3 月 13 日実験完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、5、50 および 450 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 7 日から 28 日目 (人工授精日を妊娠 0 日とし、着床から分娩予定日前日まで) までの 22 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は、最新体重値を基に 10 mL/kg 体重とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、2、4、7、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (妊娠 1~29 日) を通して毎日測定した。妊娠 29 日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

生存胎児: 帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。全生存胎児についてペントバルビタールの皮下投与により屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離した。頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。全胎児 (一部は頭部無し) を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行った。その後、更に固定し、骨格染色を施した後、骨格検査を実施した。

結 果: 概要を次々頁以降の表に示した。

投与期間中、検体に関連した死亡は認められなかった。母動物の一般状態の観察所見、摂餌量、体重、体重変化量、補正体重増加量および剖検所見については、途中死亡および統計学的に有意な変化を含め、認められた所見等はいずれ



も自然発生性の変化であるか、毒性学的に意味のある変化ではなく、検体投与に関連する影響は認められなかった。また、受胎率、平均黄体数、総着床数、生存胎児数/死亡胎児・吸収胚数、性比、着床前/着床後胚死亡率に検体投与に関連する影響は認められず、胎盤重量にも検体投与に関連した差は認められなかった。平均胎児体重は、450 mg/kg/日群で統計学的に有意な変化ではないものの、対照群より約7%低下した。50 および 5 mg/kg/日群の平均胎児体重には、検体の影響は認められなかった。

胎児の外表および骨格検査では、検体投与に関連する可能性のある奇形は認められなかった。検体投与群で観察された、変異として分類される外表および内臓所見は、いずれも用量との明確な関連性がないか、発生頻度が自然発生と同等であり、検体の影響とは関係のない変化と考えられた。

内臓奇形として、片側性の腎臓/尿管欠損が全ての検体投与群で認められた。しかし、発生頻度は低用量群、中間用量群、高用量群の順に高く、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。ただし、これらの1腹当たりの平均発生頻度(腎臓および尿管欠損のいずれも0.8~3.5%)は試験施設の背景値(腎臓および尿管欠損のいずれも0.3%)を超えていた。骨格変異を示す胎児の1腹当たりの平均割合は、全ての検体投与群で増加した。これは主に、検体投与に関連して過剰胸椎の発生頻度が過剰肋骨(第13)とともに増加したことによるもので、いずれも全ての検体投与群で統計学的に有意な増加であった。また、頸椎における骨化遅延も認められた。これらは軸骨格の特定部位の骨化が検体影響により遅延あるいは障害されていることを示しており、高用量群ではこれらの所見と平均胎児体重の減少と一致していた。

以上の結果から、母動物に対する毒性影響は450 mg/kg/日群においても認められず、無毒性量(NOEL)は450 mg/kg/日であった。胎児に対しては、胎児の形態にごく軽度の影響を及ぼし、全用量(5、50 および 450 mg/kg/日)で軸骨格のある程度の骨化遅延および胚/胎児毒性を示す所見が認められた。また、全用量で片側性の腎臓/尿管欠損が認められたが、その頻度は低用量で最も高かった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450
1 群当たりの動物数		30	30	30	30
親 動 物	一般状態				
	死亡 [誤投与]				[3]
	切迫屠殺				1
	流産	1			
	床敷中血液混入	1	1		
	横臥位				1
	下痢	4	3	2	1
	無便	1	1		5
	死亡数 <sup>f</sup>	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10)
	体重変化 (g) <sup>s</sup> 0 - 7日	180.0	173.5	208.5	243.5
	7 - 9日	-6.7	12.1	↑22.7	↑20.4
	16 - 19日	-47.8	-25.7	↑5.7	-16.3
	7 - 28日	159.3	157.1	199.6	154.7
	0 - 29日	356.5	343.2	406.5	404.5
	補正体重増加量(g) <sup>*</sup>	-273.2	-261.4	-279.9	-278.2
	摂餌量 (g) <sup>s</sup> 18 - 19日	113.3	150.2	↑159.4	↑156.5
	19 - 20日	107.3	↑146.4	↑145.1	↑146.3
	妊娠数 <sup>f</sup>	29 (97)	30 (100)	27 (90)	29 (97)
	妊娠子宮重量 (g) <sup>s</sup>	455.4	431.1	477.9	429.1
	剖検所見				
胸腔内漿液充満	2 (6.7)	3 (10)	2 (6.7)		
肺のうっ血	2 (6.7)	2 (6.7)			
肺の硬結	1 (3.3)		2 (6.7)		
肝臓の退色				1 (3.3)	
肝臓のうっ血		1 (3.3)			
大腸の水様/血様便	2 (6.7)	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (10)	
大腸の鼓張				1 (3.3)	
着床所見 <sup>s</sup>	検査動物数	28	30	27	26
	平均黄体数	10.4	10.2	10.4	10.3
	総着床数	265	273	263	239
	平均生存胎児数	8.2 (87.6)	7.8 (84.7)	8.9 (92.5)	8.2 (90.9)
	平均吸収胚数	1.3 (12.4)	1.5 (18.1)	0.9 (7.5)	1.0 (9.1)
	着床前胚死亡率	(8.8)	(11.7)	(7.0)	(10.4)
	着床後胚死亡率	(12.4)	(18.1)	(7.5)	(9.1)

<sup>s</sup>: Dunnett 検定 ↑: P ≤ 0.05

<sup>f</sup>: Fisher の直接確率検定 有意差無し、有意水準: P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%

\*: (妊娠 29 日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠 7 日の体重)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g) <sup>s</sup>	雄	37.6	38.6	36.9	35.9
		雌	38.0	38.5	36.1	34.9
	平均胎盤重量 (g) <sup>s</sup>		5.1	5.4	5.4	5.3
	性比 (雄)		(50.0)	(59.0)	(52.1)	(50.0)
	検査胎児数		230	227	240	214
	外 表 異 常 所 見	[奇形] 外脳				2 (0.9) [0.9]
		四肢回転異常	2 (0.9) [0.6]			
		二分脊椎	1 (0.4) [0.5]		1 (0.4) [0.4]	
		短尾	1 (0.4) [0.5]	1 (0.4) [0.7]		2 (0.9) [0.9]
		《総外表異常胎児数》	3 (1.3) [1.1]	1 (0.4) [0.7]	1 (0.4) [0.4]	4 (1.9) [1.7]
		[変異] [その他：分類不能] 羊水変色	6 (2.6) [3.6]	6 (2.6) [3.4]	3 (1.3) [1.2]	28 (13) [11.5]
		胎盤周囲の凝血			2 (0.8) [0.9]	
		胎盤癒合		1 (0.4) [0.7]		
		胎盤類壊死				7 (3.3) [2.2]
《総分類不能外表異常 数》		6 (2.6) [3.6]	7 (3.1) [4.1]	5 (2.1) [2.2]	35 (16) [13.8]	

<sup>s</sup> : Dunnett 検定 有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	[奇形] 小眼球	1 (0.4) [0.6]		1 (0.4) [0.5]	
		水頭		1 (0.4) [0.3]	2 (0.8) [0.7]	
		小胸腺	1 (0.4) [0.3]	1 (0.4) [0.3]		5 (2.3) [1.8]
		小肺				1 (0.5) [0.4]
		横隔膜ヘルニア				1 (0.5) [0.4]
		肝腫大			1 (0.4) [0.5]	
		腎臓欠損	1 (0.4) [0.3]	6 (2.6) [3.5]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.9) [0.8]
		腎臓形態異常				1 (0.5) [1.0]
		腎臓癒合				1 (0.5) [0.4]
		尿管欠損	1 (0.4) [0.3]	6 (2.6) [3.5]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.9) [0.8]
		卵巣欠損	1 (0.4) [0.5]			
		卵巣腫大		1 (0.4) [0.7]		
		《総内臓奇形胎児数》	4 (1.7) [1.7]	8 (3.5) [4.1]	6 (2.5) [2.5]	8 (3.7) [3.5]
		[変異] 嚢胞状脳拡張		1 (0.4) [0.4]		
		頸動脈枝位置異常	2 (0.9) [0.7]	5 (2.2) [2.7]	1 (0.4) [0.5]	
肺中葉欠損	4 (1.7) [1.8]	6 (2.6) [2.8]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.9) [1.8]		

空欄は該当する動物無しを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

[ ]内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定で有意差無し、有意水準:P≤0.05)。

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	腎盂拡張	3 (1.3) [1.1]		1 (0.4) [0.4]	1 (0.5) [0.3]
		《総内臓変異胎児数》	9 (3.9) [3.6]	12 (5.3) [5.9]	4 (1.7) [1.7]	5 (2.3) [2.1]
		[その他：分類不能] 腹水	3 (1.3) [1.4]	11 (4.8) ↑ [5.4]	6 (2.5) [2.4]	12 (5.6) ↑ [5.2]
		肝臓梗塞	1 (0.4) [0.5]	1 (0.4) [0.3]	2 (0.8) [0.8]	4 (1.9) [1.8]
		肝臓退色		1 (0.4) [0.3]	1 (0.4) [0.5]	14 (6.5) ↑ [5.8]
		肝臓変色		1 (0.4) [0.3]		1 (0.5) [0.5]
		胃内暗色内容物 充満		17 (7.5) ↑ [8.4]	10 (4.2) [3.5]	25 (12) ↑ [11.1]
		腎臓退色				2 (0.9) [0.6]
		腸内暗色内容物 充満	1 (0.4) [0.4]	17 (7.5) ↑ [8.2]	16 (6.7) [5.6]	27 (13) ↑ [11.9]
		膀胱周囲の凝血		4 (1.8) ↑ [1.6]	5 (2.1) ↑ [2.0]	3 (1.4) ↑ [1.1]
	《総分類不能内臓 異常胎児数》	4 (1.7) [1.9]	36 (16) ↑ [16.7]	28 (12) ↑ [10.5]	48 (22) ↑ [20.4]	
骨 格 異 常 所 見	[奇形] 頭蓋骨の高度奇形				2 (0.9) [0.9]	
	頭蓋骨癒合		1 (0.4) [0.5]			
	椎骨の形態異常	2 (0.9) [1.0]	1 (0.4) [0.3]			
	脊柱の高度奇形		1 (0.4) [0.5]			
	頸椎の形態異常		2 (0.9) [1.0]	3 (1.3) ↑ [1.2]	1 (0.5) [0.6]	

空欄は該当する動物無しを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

[ ]内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon検定 ↑: P≤0.05、↑↑: P≤0.01)。

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸椎の高度奇形	1 (0.4) [0.4]			
		尾椎欠損	1 (0.4) [0.5]	1 (0.4) [0.7]		2 (0.9) [0.9]
		尾椎形態異常	1 (0.4) [0.5]	1 (0.4) [0.7]		2 (0.9) [0.9]
		胸骨分節高度奇形			3 (1.3) ↑ [1.2]	
		胸骨分節の位置異常および二分 (軟骨変化: 無)		1 (0.4) [0.3]	2 (0.8) [0.8]	1 (0.5) [0.4]
		肋骨分岐 (二分軟骨)			1 (0.4) [0.9]	
		肋骨癒合 (軟骨変化: 無)				1 (0.5) [0.4]
		短肋骨 (第1) (軟骨不連続)		2 (0.9) [1.0]		
		短肋骨 (第1) (軟骨形態異常)		1 (0.4) [0.5]		
		短肋骨 (第1) (軟骨: 無)			1 (0.4) [0.5]	1 (0.5) [0.4]
		肋骨欠損 (第1)				1 (0.5) [0.4]
		《総骨格奇形胎児数》	4 (1.7) [1.8]	8 (3.5) [3.7]	10 (4.2) ↑ [4.5]	7 (3.3) [3.2]
		[変異]				
		舌骨の骨化遅延 (軟骨: 有)	64 (28) [27.6]	66 (29) [27.8]	59 (25) [25.1]	63 (29) [28.2]
		頭頂間骨の骨化遅延 (軟骨変化: 無)	2 (0.9) [1.2]	10 (4.4) ↑ [4.3]	6 (2.5) [2.6]	20 (9.3) ↑ [9.0]
		上後頭骨の骨化遅延 (軟骨変化: 無)	21 (9.1) [8.7]	28 (12) [13.3]	24 (10) [9.5]	25 (12) [11.8]
頭頂間骨の孔			1 (0.4) [0.5]	1 (0.5) [1.0]		

空欄は該当する動物無しを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

[ ]内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon検定 ↑: P ≤ 0.05, ↑↑: P ≤ 0.01)。

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	頭頂間骨の未骨化 (軟骨：有)		1 (0.4) [0.3]	1 (0.4) [0.4]	
		頭頂骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)		2 (0.9) [0.6]		1 (0.5) [0.3]
		頸椎椎体の片側骨 化 (軟骨変化：無)	3 (1.3) [1.6]	14 (6.2) ↑ [6.5]	25 (10) ↑ [10.2]	26 (12) ↑ [10.3]
		頸椎椎体の片側骨 化 (ダンベル状椎体 軟骨)				2 (0.9) [0.7]
		頸椎椎体の骨化遅 延 (軟骨変化：無)	29 (13) [11.9]	74 (33) ↑ [30.2]	96 (40) ↑ [40.1]	69 (32) ↑ [31.5]
		頸椎椎体間の過剰 骨化部		8 (3.5) ↑ [3.8]	17 (7.1) ↑ [6.9]	2 (0.9) [0.9]
		頸椎椎体の未骨化 (軟骨変化：無)	1 (0.4) [0.4]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.3) [1.1]	7 (3.3) [3.0]
		頸椎椎体の未骨化 (ダンベル状椎体 軟骨)		1 (0.4) [0.5]		
		頸椎椎体の二分骨 化 (ダンベル状椎体 軟骨)	1 (0.4) [0.4]			1 (0.5) [0.3]
		胸椎椎体の骨化遅 延 (軟骨変化：無)	11 (4.8) [4.2]	21 (9.3) [8.5]	17 (7.1) [6.7]	34 (16) ↑ [14.2]
		過剰胸椎	70 (30) [32.1]	173 (76) ↑ [76.3]	216 (90) ↑ [89.4]	202 (94) ↑ [93.9]
		胸椎椎体のダンベ ル状骨化 (軟骨変 化：無)	2 (0.9) [1.0]	1 (0.4) [0.3]	1 (0.4) [0.3]	
		胸椎椎体のダンベ ル状骨化 (ダンベル 状椎体軟骨)	4 (1.7) [2.0]	2 (0.9) [1.0]		
		腰椎弓の骨化遅延 (軟骨：有)	13 (5.7) [5.7]	42 (19) ↑ [17.4]	27 (11) ↑ [11.1]	24 (11) [12.6]
		腰椎形態異常	8 (3.5) [3.3]	8 (3.5) [3.2]	5 (2.1) [1.8]	2 (0.9) [1.0]

空欄は該当する動物無しを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

[ ]内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon検定 ↑: P ≤ 0.05, ↑↑: P ≤ 0.01)。

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	過剰腰椎	1 (0.4) [0.4]	2 (0.9) [0.9]	3 (1.3) [1.2]	2 (0.9) [0.8]
		仙椎弓の骨化遅延 (軟骨：有)	19 (8.3) [7.2]	22 (9.7) [9.7]	10 (4.2) [3.9]	4 (1.9) [2.3]
		仙椎の形態異常	1 (0.4) [0.3]	2 (0.9) [0.7]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.4) [1.4]
		胸骨分節の未骨化 (軟骨変化：無)	48 (21) [22.4]	51 (22) [21.8]	43 (18) [17.9]	55 (26) [24.5]
		胸骨分節の骨化遅延 (軟骨変化：無)	70 (30) [27.5]	58 (26) [23.9]	68 (28) [28.1]	55 (26) [24.6]
		胸骨分節の片側骨化 (軟骨変化：無)	17 (7.4) [10.6]	17 (7.5) [7.4]	10 (4.2) [4.4]	21 (9.8) [8.5]
		胸骨分節形態異常	39 (17) [19.5]	45 (20) [21.1]	35 (15) [14.1]	35 (16) [16.0]
		胸骨分節間の過剰骨化部 (軟骨変化：無)	1 (0.4) [0.3]		3 (1.3) [1.3]	4 (1.9) [2.4]
		胸骨分節の癒合 (軟骨変化：無)		1 (0.4) [0.3]	1 (0.4) [0.4]	
		胸骨分節の二分骨化 (軟骨変化：無)	3 (1.3) [1.1]	3 (1.3) [1.1]	2 (0.8) [0.8]	
		胸骨分節の二分骨化 (軟骨分離)	1 (0.4) [0.5]			
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨：有)	131 (57) [59.2]	200 (88) ↑ [87.5]	229 (95) ↑ [95.6]	201 (94) ↑ [94.3]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨：無)	57 (25) [23.4]	17 (7.5) [7.4]	13 (5.4) [5.0]	9 (4.2) [3.9]
		頸肋 (軟骨形態異常)	1 (0.4) [0.3]			
		頸肋 (軟骨：無)	2 (0.9) [0.7]	1 (0.4) [0.5]		
		過剰肋骨 (第 14) (軟骨：有)		1 (0.4) [0.5]	1 (0.4) [0.4]	
過剰肋骨 (第 14) (軟骨：無)			1 (0.4) [0.4]			

空欄は該当する動物無しを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	肋骨肥厚 (軟骨変化:有)			1 (0.4) [0.5]	
		肋骨の過剰骨化部 (軟骨:無)	12 (5.2) [4.6]	10 (4.4) [4.2]	2 (0.8) [0.8]	2 (0.9) [0.9]
		前肢指骨の骨化遅延 (軟骨:有)				1 (0.5) [0.5]
		距骨の骨化遅延 (軟骨:有)	11 (4.8) [4.2]	18 (7.9) [6.8]	19 (7.9) ↑[7.7]	38 (18) ↑[15.1]
		距骨の未骨化 (軟骨:有)			3 (1.3) ↑[1.2]	12 (5.6) ↑[4.8]
		後肢指骨の骨化遅延 (軟骨:有)				2 (0.9) [1.0]
		恥骨の骨化遅延 (軟骨:有)	2 (0.9) [1.2]	1 (0.4) [0.3]		1 (0.5) [0.5]
		恥骨の未骨化 (軟骨:有)	1 (0.4) [0.3]		1 (0.4) [0.3]	
		《総骨格変異胎児数》	220 (96) [95.4]	224 (99) [98.6]	240 (100) ↑[100]	214 (100) ↑[100]
		[分類不能軟骨所見]				
		胸椎椎体のダンベル状軟骨		1 (0.4) [0.3]		
		腰椎弓軟骨欠損	2 (0.9) [1.3]	2 (0.9) [1.0]	1 (0.4) [0.4]	3 (1.4) [1.4]
		ノブ状肋軟骨	33 (14) [16.5]	32 (14) [13.8]	48 (20) [20.0]	39 (18) [17.6]
		肋軟骨の位置異常	2 (0.9) [0.8]	5 (2.2) [2.3]	7 (2.9) ↑[2.8]	6 (2.8) [2.7]
		肋軟骨と胸骨分節の非接合	11 (4.8) [4.6]	4 (1.8) [1.6]	1 (0.4) [0.5]	
		二分剣状突起	3 (1.3) [1.5]	8 (3.5) [2.8]		3 (1.4) [1.1]
肋軟骨癒合	2 (0.9) [0.7]	3 (1.3) [1.6]	6 (2.5) [2.6]	3 (1.4) [1.5]		
肋軟骨分岐	1 (0.4) [0.4]		1 (0.4) [0.5]	1 (0.5) [0.4]		

空欄は該当する動物無しを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

[ ]内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	450
胎 児 動 物	《総分類不能軟骨異常胎児 数》	49 (21) [23.9]	49 (22) [21.0]	59 (25) [24.4]	52 (24) [23.4]
	外表・内臓・骨格において 奇形を示した胎児数	10 (4.3) [4.1]	14 (6.2) [6.6]	16 (6.7) [7.0]	14 (6.5) [6.3]
	外表・内臓・骨格において 変異を示した胎児数	220 (96) [95.4]	224 (99) [98.6]	240 (100) ↑ [100]	214 (100) ↑ [100]

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑:  $P \leq 0.01$  有意水準、 $P \leq 0.05$ )。

8) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 系 (CrI: KBL (NZW)) 妊娠ウサギ (18 から 19 週齢)  
1 群 25 匹

投与期間: 器官形成期間 23 日間 (妊娠 6~28 日) 投与

(2001 年 8 月 28 日実験開始~10 月 4 日解剖終了、2002 年 11 月 8 日実験完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、各バッチ 1.5 および 5 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 28 日目 (生産業者による交尾確認日を妊娠 0 日とし、着床から分娩予定日前日) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。投与容量は、最新体重値を基に 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 1、4、6、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (妊娠 2~29 日) を通して毎日測定した。妊娠 29 日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

一部の動物 (11~13 匹/群; 非絶食) について、血中検体濃度ならびに血中チロシン濃度を妊娠 29 日の剖検時の屠殺前に無麻酔下で耳介静脈から採取した血液から得られた血清を用いて測定した。

生存胎児: 帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。全生存胎児についてペントバルビタールの皮下投与により屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離した。頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。全胎児 (一部は頭部なし) を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行った。その後、更に固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。

結 果: 概要を次々頁以降の表に示した。

妊娠 29 日の雌動物における検体の未変化親化合物の血清中濃度は、両バッチ (N17、N26) とも同様であり、バイオアベイラビリティに差がないことが示された。また、血清チロシン濃度は用量依存性に増加したが、両バッチで差が

なかった。

両バッチとも、母動物の摂餌量、体重、体重変化量、子宮重量、補正体重変化量、一般状態の観察所見および剖検所見に検体投与に関連する影響は認められなかった。また、受胎率、平均黄体数、総着床数、生存胎児数/死亡胎児数、性比、着床前/着床後胚死亡率に検体投与に関連する影響は認められず、胎盤重量にも検体投与に関連した差は認められなかった。

平均胎児体重では、バッチ N26 の 5 mg/kg/日群で統計学的に有意な低値（対照群の約 10%減）を示した。

胎児の外表、内臓および骨格検査では、対照群を含む全群で多くの奇形が、主に頭部、四肢、脾臓、腎臓・尿管、頭蓋骨、胸骨および脊柱で認められた。しかしながら、外表および骨格奇形については、いずれも用量反応関係を示さず、バッチ N26 および N17 の検体投与に起因しない自然発生性の変化と考えられた。内臓奇形では、バッチ N26 については同様に自然発生性の変化と考えられた。バッチ N17 では、片側性腎臓欠損が 1.5 mg/kg 群で 3 例、5 mg/kg 群で 2 例に観察された。この所見の発現には、用量依存性がなく、自然発生性にも認められる所見であるものの、バッチ N17 投与群に関連して発生頻度の軽度増加が認められた可能性が考えられた。

外表および内臓変異が、対照群を含む全群で認められたが、発生率に投与との関連性がないことから、検体による影響とは考えなかった。骨格変異では、両バッチの投与群で 1 腹当たりの平均異常胎児数が統計学的に有意な増加を示した。これは主に検体投与群で過剰胸椎および過剰肋骨（第 13）の有意な増加が認められたことによる。また、これらの所見は、通常認められる骨化変異であり、対照群においても認められたが、バッチ毎に 1 腹当たりの平均異常胎児数が用量に依存して増加していることから、検体投与に関連した変化と考えられた。その他の軽微な変異については、毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。

以上の結果から、母動物に及ぼす毒性および出生前発生毒性に関しては、バッチ N17 とバッチ N26 の間に顕著な差は認められなかった。いずれのバッチも 1.5 および 5 mg/kg/日の用量で母動物に及ぼす毒性を生じなかった一方、ともに両用量において骨化（胸・腰部脊柱の骨化）に軽度な影響を与えた。バッチ N26 では僅奇形性は認められなかった。バッチ N17 では、片側性腎臓欠損を示す胎児数の用量に無関係な軽度の増加について明確には否定できなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5	
1群当たりの動物数		25	25	25	25	25	
親	一般状態						
	死亡 [腹投与]	1	1 [1]		2		
	流産	2		1	2	1	
	眼球出血					2	
	全身状態の悪化					1	
	無便					2	
	下痢				1		
	床敷中血液混入		1		2		
	死亡数	3 (12)	2 (8)	1 (4)	4 (16)	1 (4)	
	体重変化 (g) 1 - 6日	236.4	198.1	223.4	229.1	232.6	
	6 - 28日	290.5	356.5	357.4	376.2	318.3	
	1 - 29日	545.4	579.1	595.4	621.2	561.8	
	補正体重増加量 (g)*	-122.3	-74.5	-23.9	-14.9	-114.5	
	摂餌量 (g) <sup>§</sup> 19 - 20日	137.5	163.8	166.0	172.5	↑ 187.8	
妊娠数	24 (96)	25 (100)	24 (96)	25 (100)	23 (92)		
剖検所見							
動物	死亡動物	胸腔：血様液充満	1 (4.0)		1 (4.0)		
		心臓：変性	1 (4.0)				
		肺：点状出血	1 (4.0)				
		胃：潰瘍		1 (4.0)		1 (4.0)	
		胃：糜爛		1 (4.0)			
		腸：鼓張				1 (4.0)	
		腸：赤色部		1 (4.0)			
	流産動物	胃：糜爛				1 (4.0)	1 (4.0)
		腸：赤色部			1 (4.0)		
	計画動物	食道：病変					1 (4.0)
胸腔： 線維素性および化 膿性胸膜炎						1 (4.0)	
肺：水腫		1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)			
肺：辺縁性気腫			1 (4.0)				
肺：白血球・組織球 性肺炎						1 (4.0)	

§ : Dunnett 検定 ↑ : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

\* : (妊娠29日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠6日の体重)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5	
親動物	剖検所見						
	計画動物	肝臓：淡褐色～灰色化				1 (4.0)	
		肝臓：小型				1 (4.0)	
		肝臓：表面粗ぞう	1 (4.0)				
		肝臓：脂肪変性					1 (4.0)
		肝臓：黄色化	1 (4.0)				
	不妊動物	子宮：子宮角の盲端化	1 (4.0)				
		肺：水腫	1 (4.0)				
		肝臓：うっ血	1 (4.0)				
	動物	検体濃度 (µg/g 血清)	<0.01 <11>	0.0164 <11>	0.0485 <13>	0.0199 <11>	0.0498 <12>
チロシン濃度 <sup>#</sup> (µmol/L)		52.60 <11>	↑ 146.04 <11>	↑ 348.85 <13>	↑ 180.60 <11>	↑ 317.91 <12>	
着床所見		検査動物数	21	23	23	21	22
		平均黄体数	9.5	9.2	8.4	9.7	9.5
		平均生存胎児数	7.5 (87.5)	8.2 (91.5)	7.5 (92.2)	7.9 (90.7)	8.7 (93.3)
		平均吸収胚数	1.1 (12.0)	0.7 (8.5)	0.9 (11.8)	1.4 (15.8)	0.7 (10.9)
		平均着床前胚死亡率	(8.7)	(4.0)	(4.9)	(10.2)	(6.1)
		平均着床後胚死亡率	(12.5)	(8.5)	(11.8)	(17.9)	(10.9)
胎児動物	平均胎児重量 (g) <sup>\$</sup> 雄	40.5	39.3	38.6	38.3	↓ 35.7	
	雌	39.9	39.0	38.1	39.3	36.9	
	平均胎盤重量 <sup>\$</sup>	5.4	5.3	5.1	5.2	5.1	
	性比 (雄)	(55.1)	(46.3)	(50.3)	(48.7)	(53.8)	
	検査胎児数	159	188	165	154	182	
	外表異常所見	[奇形] 全身性浮腫	1 (0.6) [0.6]				
髄膜瘤					1 (0.6) [0.5]		
巨舌					2 (1.3) [2.5]	1 (0.5) [0.5]	

# : Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.01、有意水準 : P ≤ 0.05

\$ : Dunnett 検定 ↓ : P ≤ 0.05

胎児異常は Wilcoxon 検定で有意差なし、有意水準 : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

<> 内の数値は検査動物数を示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5	
胎 児 動 物	外 表 異 常 所 見	口蓋裂		1 (0.5) [0.6]		1 (0.6) [1.3]	1 (0.5) [0.5]
		眼瞼開存		1 (0.5) [0.4]			
		欠指					1 (0.5) [0.5]
		二分脊椎		2 (1.1) [0.8]		1 (0.6) [0.5]	
		《総異常胎児数》	1 (0.6) [0.6]	4 (2.1) [1.8]		4 (2.6) [3.5]	3 (1.6) [1.4]
		[変異] 四肢の過屈曲	1 (0.6) [0.6]				
		《総変異胎児数》	1 (0.6) [0.6]				
		[その他：分類不能] 羊水過多	1 (0.6) [0.6]				
		臍帯離断	1 (0.6) [0.6]				
		《総分類不能異常胎児数》	1 (0.6) [0.6]				
内 臓 異 常 所 見	[奇形] 無水晶体				1 (0.6) [0.5]		
	小胸腺	1 (0.6) [0.4]				1 (0.5) [0.5]	
	筋性心室中隔欠損			1 (0.6) [0.6]			
	小脾臓			8 (4.8) [4.5]			
	肝臓の分葉異常	1 (0.6) [0.8]					
	腎臓欠損		3 (1.6) [1.6]	2 (1.2) [0.8]	1 (0.6) [1.0]	1 (0.5) [0.5]	

胎児異常は Wilcoxon 検定で有意差なし、有意水準： $P \leq 0.05$

空欄は該当する動物なしを示す。( )内の数値は全体数に対する%。

[ ]内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5
胎 児 動 物 内 臓 異 常 所 見	腎臓位置異常			1 (0.6) [0.4]		
	尿管欠損		3 (1.6) [1.6]	2 (1.2) [0.8]	1 (0.6) [1.0]	1 (0.5) [0.5]
	《総奇形胎児数》	2 (1.3) [1.2]	3 (1.6) [1.6]	12 (7.3) [6.3]	2 (1.3) [1.5]	2 (1.1) [1.0]
	[変異] 嚢胞状脳拡張				1 (0.6) [0.6]	
	頸動脈枝位置異常	8 (5.0) [5.4]	4 (2.1) [2.1]	3 (1.8) [1.7]	4 (2.6) [4.3]	
	腕頭動脈過長				1 (0.6) [1.3]	
	肺中葉欠損	2 (1.3) [1.4]	4 (2.1) [2.4]	1 (0.6) [0.8]	4 (2.6) [3.5]	4 (2.2) [2.0]
	腎盂拡張		1 (0.5) [0.5]	1 (0.6) [0.5]	1 (0.6) [0.5]	
	《総変異胎児数》	10 (6.3) [6.8]	9 (4.8) [5.0]	5 (3.0) [2.9]	11 (7.1) [10.2]	4 (2.2) [2.0]
	[その他：分類不能] 腹水	2 (1.3) [1.1]	2 (1.1) [0.9]	2 (1.2) [1.1]	1 (0.6) [0.5]	1 (0.5) [0.6]
	胸腔嚢胞					1 (0.5) [0.7]
	胃の暗色内容物充満		2 (1.1) [1.2]			
	腎臓退色			1 (0.6) [0.6]		
	膀胱周囲の凝血	8 (5.0) [8.2]	3 (1.6) [1.4]	4 (2.4) [2.3]	5 (3.2) [3.0]	4 (2.2) [2.3]
	《総分類不能異常胎児数》	10 (6.3) [9.3]	7 (3.7) [3.5]	7 (4.2) [4.0]	6 (3.9) [3.5]	6 (3.3) [3.6]

胎児異常は Wilcoxon 検定で有意差なし 有意水準：P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5	
1 群当たりの母獣数		21	23	22	20	21	
胎 児 動 物	骨格異常所見	検査胎児数	159	188	165	154	182
		[奇形]	1 (0.6)	2 (1.1)			2 (1.1)
		頭蓋骨癒合	[0.6]	[4.9]			[1.0]
		頭頂間骨欠損			1 (0.6) [0.6]	2 (1.3) [1.6]	1 (0.5) [0.5]
		小頭頂間骨				2 (1.3) [1.1]	1 (0.5) [0.8]
		脊柱および肋骨の高度奇形			1 (0.6) [0.5]		
		腰椎の高度奇形	1 (0.6) [0.5]				
		腰椎欠損	1 (0.6) [0.5]				
		胸骨分節の位置異常および二分 (軟骨位置異常)	1 (0.6) [1.2]	1 (0.5) [0.4]			
		短肋骨 (軟骨不連続)			1 (0.6) [0.6]		
		指骨欠損					1 (0.5) [0.5]
		《総骨格奇形胎児数》	4 (2.5) [2.8]	3 (1.6) [5.3]	2 (1.2) [1.2]	4 (2.6) [2.7]	5 (2.7) [2.7]
		[変異]					
		舌骨の骨化遅延	37 (23) [22.0]	50 (27) [25.7]	49 (30) [29.2]	37 (24) [22.6]	59 (32) ↑ [32.7]
		上後頭骨の骨化遅延	2 (1.3) [1.2]	1 (0.5) [0.5]	1 (0.6) [0.6]	1 (0.6) [0.5]	6 (3.3) [2.9]
舌骨の未骨化	2 (1.3) [1.2]						
頭頂間骨の骨化遅延	2 (1.3) [1.1]		4 (2.4) [2.1]	4 (2.6) [2.4]	10 (5.5) [5.2]		

†: Wilcoxon 検定 †: P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5
胎 児 動 物	頭頂間骨の二分骨化			1 (0.6) [0.6]	1 (0.6) [0.6]	
	頭頂骨の孔				2 (1.3) [1.8]	1 (0.5) [0.6]
	鼻骨-前頭骨間の過剰骨化部		1 (0.5) [0.5]			
	頸椎椎体の未骨化	1 (0.6) [0.6]	2 (1.1) [1.0]			
	頸椎椎体の骨化遅延	11 (6.9) [7.3]	21 (11) [11.7]	35 (21) ↑ [20.9]	13 (8.4) [7.0]	30 (16) [16.3]
	頸椎椎体の過剰骨化部		4 (2.1) [1.9]	1 (0.6) [0.5]	1 (0.6) [0.5]	3 (1.6) [1.4]
	骨† 頸椎椎体の片側骨化	1 (0.6) [0.5]	1 (0.5) [0.4]			1 (0.5) [0.5]
	異常 頸椎椎体のダンベル状骨化 (ダンベル状軟骨)		1 (0.5) [0.4]			
	動 胸椎椎体のダンベル状骨化 (軟骨部未変化)	2 (1.3) [1.2]	1 (0.5) [0.6]		1 (0.6) [0.5]	1 (0.5) [0.5]
	物 胸椎椎体のダンベル状骨化 (ダンベル状軟骨)		1 (0.5) [0.4]	1 (0.6) [0.6]		1 (0.5) [0.6]
	過剰胸椎	34 (21) [19.0]	86 (46) ↑ [45.8]	133 (81) ↑ [79.7]	84 (55) ↑ [55.9]	117 (64) ↑ [65.1]
	胸椎椎体の二分骨化	1 (0.6) [0.6]				
	腰椎椎体の二分骨化			1 (0.6) [0.6]		
	過剰腰椎	5 (3.1) [2.9]	7 (3.7) [3.8]	3 (1.8) [2.0]	5 (3.2) [4.4]	6 (3.3) [3.2]
腰椎椎体の片側骨化	1 (0.6) [0.5]					

† : Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.01、有意水準 : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5	
胎 児 動 物	骨格異常所見	仙椎形態異常	8 (5.0) [5.1]	11 (5.9) [5.4]	5 (3.0) [3.4]	7 (4.5) [3.8]	7 (3.8) [3.6]
		胸骨分節の未骨化	35 (22) [22.5]	23 (12) [11.4]	30 (18) [18.3]	29 (19) [18.2]	27 (15) [15.2]
		胸骨分節の骨化遅延	66 (42) [40.2]	68 (36) [34.9]	63 (38) [38.2]	54 (35) [33.9]	73 (40) [40.9]
		胸骨分節形態異常	16 (10) [10.2]	17 (9.0) [10.3]	9 (5.5) [5.0]	13 (8.4) [8.9]	6 (3.3) [2.9]
		胸骨分節の片側骨化	3 (1.9) [1.6]	8 (4.3) [5.3]	6 (3.6) [3.6]	4 (2.6) [2.2]	4 (2.2) [1.9]
		胸骨分節の二分骨化	1 (0.6) [0.7]		4 (2.4) [2.6]	2 (1.3) [1.0]	1 (0.5) [0.7]
		胸骨分節の過剰骨化部			1 (0.6) [0.4]	1 (0.6) [0.5]	1 (0.5) [0.5]
		過剰肋骨 (第 13 肋骨 : 軟骨部あり)	71 (45) [42.0]	128 (68) ↑ [70.6]	155 (94) ↑ [93.6]	110 (71) ↑ [70.5]	158 (87) ↑ [87.6]
		過剰肋骨 (第 13 肋骨 : 軟骨部なし)	28 (18) [16.0]	38 (20) [18.9]	12 (7.3) [6.9]	20 (13) [10.6]	25 (14) [13.3]
		中手骨の骨化遅延			1 (0.6) [0.6]		3 (1.6) [1.4]
		距骨の骨化遅延		4 (2.1) ↑ [1.8]		1 (0.6) [0.5]	2 (1.1) [1.0]
		距骨の未骨化			1 (0.6) [0.6]	1 (0.6) [0.5]	3 (1.6) [1.6]
		《総骨格変異胎児数》	140 (88) [86.6]	174 (93) [93.0]	164 (99) ↑ [99.6]	150 (97) ↑ [97.9]	180 (99) ↑ [99.0]

† : Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N17 1.5	N17 5	N26 1.5	N26 5	
胎 児 動 物	骨格異常所見†	[分類不能軟骨所見]					
		剣状突起の分離		2 (1.1) [1.1]			1 (0.5) [0.5]
		ノブ状肋軟骨	13 (8.2) [8.9]	21 (11) [11.6]	18 (11) [9.8]	8 (5.2) [4.1]	7 (3.8) [4.9]
		肋軟骨と胸骨の非接合	15 (9.4) [10.2]	5 (2.7) [2.5]	1 (0.6) [0.6]	2 (1.3) [1.0]	6 (3.3) [3.3]
		肋軟骨の分離	1 (0.6) [0.5]	1 (0.5) [0.6]			
		肋軟骨の分岐		1 (0.5) [0.6]			
		《総分類不能軟骨部異常胎児数》	28 (18) [19.0]	27 (14) [14.4]	18 (11) [9.8]	9 (5.8) [4.6]	13 (7.1) [8.2]
	外表・内臓・骨格において奇形を示した胎児数	7 (4.4) [4.7]	10 (5.3) [8.7]	14 (8.5) [7.4]	10 (6.5) [7.7]	9 (4.9) [4.7]	
	外表・内臓・骨格において変異を示した胎児数†	140 (88) [86.6]	177 (94) [94.7]	164 (99) ↑ [99.6]	151 (98) ↑ [98.5]	180 (99) ↑ [99.0]	

† : Wilcoxon 検定 ↑ :  $P \leq 0.01$ 、有意水準 :  $P \leq 0.05$

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

9) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A34)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 系 (CrI:KBL (NZW)) 妊娠ウサギ (入手時 17 から 19 週齢)、  
1 群 25 匹

投与期間: 器官形成期間 23 日間 (妊娠 6~28 日) 投与

(2001 年 11 月 4 日投与開始~12 月 13 日最終解剖、2002 年 12 月 13 日実験完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、バッチ番号 N33  
については 1.5 および 5 mg/kg/日の投与レベルで、バッチ番号 N17 の 3 つのクロマトグラフィー分画 (CFR1~3) の内、CFR1 および 2 については 1.5 mg/kg/日、CFR3 については 0.5 mg/kg/日の投与レベルで妊娠 6 日から 28 日目 (生産業者による交尾確認日を妊娠 0 日とした) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は、最新体重を基に 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 1、4、6、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (交尾後 2~29 日) を通して毎日測定した。妊娠 29 日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

生存胎児: 帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。全生存胎児についてペントバルビタールの皮下投与により屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部 (および外表検査で重度の所見が認められた胎児の頭部) を体幹から切り離した。頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。全胎児 (一部は頭部無し) を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行

った。その後、更に固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。

結 果： 概要を次頁以降の表に示した。

両バッチ/分画とも、母動物の体重、体重変化量、摂餌量、子宮重量、補正体重増加量、一般状態の観察所見および剖検所見に検体投与に関連する影響は認められなかった。また、受胎率、平均黄体数、平均着床数、生存胎児数/死亡胎児数、性比、着床前/着床後胚死亡率に検体投与に関連する影響は認められず、胎児体重および胎盤重量にも検体投与に関連した差は認められなかった。

胎児の外表、内臓および骨格検査では、対照群を含む全群で多くの奇形が、主に頭部、四肢、腎臓・尿管、頭蓋骨、胸骨および脊柱で認められた。しかしながら、バッチ番号 N33 では用量反応関係を示さず、両バッチ/分画の総発生率でも対照群と比較して有意な増加が認められなかったことより、検体投与に起因する催奇形性は認められなかった。

外表および内臓変異が、対照群を含む全群で認められたが、発生率に投与との関連性がないことから、検体による影響とは考えなかった。骨格変異では、バッチ番号 N33 の 1.5 および 5 mg/kg 群、さらにバッチ番号 N17CFR1 の 1.5 mg/kg 群で 1 腹当たりの平均異常胎児数が統計学的に有意な増加を示した。これは主に過剰胸椎および過剰肋骨（第 13）の有意な増加が認められたことによる。また、バッチ番号 N17 CFR1 および CFR3 では、胸骨分節骨化遅延も有意に増加した。

以上の結果から、母動物に及ぼす毒性および出生前発生毒性に関しては、バッチ番号 N33 とバッチ番号 N17 の各クロマトグラフィー分画（CFR1～3）の間に顕著な差は認められなかった。いずれのバッチ/分画も 0.5、1.5 および 5 mg/kg/日の用量で母動物に及ぼす毒性および胎児に催奇形性を生じなかった。一方、各バッチ/分画はそれぞれの用量において骨化（胸・腰部脊柱または胸骨分節の骨化）に軽度な影響を与えた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)	0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5
1群当たりの動物数	25	25	25	25	25	25
一般状態						
死亡 [事故死]		2	2			2 [2]
流産		1	2			2
無便		1	3			
下痢	1	1	4	1		1
変色尿			1		1	
床敷中血液混入		1	2		1	2
死亡数 <sup>f</sup>		3 (12)	4 (16)			4 (16)
体重変化 (g) <sup>s</sup> 1 - 6日	270.2	243.8	303.5	272.0	284.3	294.7
6 - 28日	347.8	386.3	335.3	371.0	378.5	352.8
1 - 29日	621.8	653.2	642.1	644.2	669.8	616.2
補正体重増加量 (g) <sup>*</sup>	-129.6	-82.8	-134.2	-123.1	-100.4	-157.2
摂餌量(g) <sup>s</sup> 1 - 6日	193.0	191.5	207.8	201.8	209.3	215.1
6 - 28日	150.6	141.7	154.4	153.3	160.4	154.1
1 - 29日	155.7	148.5	160.9	159.2	166.5	161.9
妊娠数	24 (96)	25 (100)	24 (96)	24 (96)	22 (88)	25 (100)
妊娠子宮重量 (g) <sup>s</sup>	481.3	472.1	466.1	495.4	486.0	491.1
剖検所見						
死亡動物	胸腔：血様液充満		1 (4.0)			
	肺：急性線維素性化膿性肺炎					1 (4.0)
	大腸：血便充満		1 (4.0)			
	脊椎骨折 (事故)					1 (4.0)
計画動物	脾臓：腫大			2 (8.0)		
	空腸：赤色部			1 (4.0)		
	盲腸：腫大					1 (4.0)
	盲腸：壁肥厚					1 (4.0)
	結腸：壁肥厚					1 (4.0)
	子宮：子宮角欠損	1 (4.0)				

f: Fisher 直接確率検定 有意差無し、有意水準：P≤0.05

s: Dunnett 検定 有意差無し、有意水準：P≤0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

\*: 妊娠 29 日の最終体重 - 切開前の子宮重量 - 妊娠 6 日の体重

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
親動物	着床所見	検査動物数	24	22	20	24	22	21
		平均黄体数	10.4	9.9	10.4	10.8	10.5	10.8
		平均着床数	9.7	9.3	9.6	10.1	10.0	10.3
		平均生存胎児数	8.8 (91.6)	9.0 (97.3)	8.9 (94.0)	9.5 (94.8)	9.0 (89.3)	9.3 (91.5)
		平均吸収胚数	0.8 (8.0)	0.3 (2.7)	0.6 (6.0)	0.6 (5.2)	1.0 (10.7)	1.0 (8.5)
		平均着床前胚死亡率	(7.8)	(6.4)	(7.3)	(6.8)	(3.9)	(4.2)
		平均着床後胚死亡率	(8.4)	(2.7)	(6.0)	(5.2)	(10.7)	(8.5)
胎児動物	平均胎児重量 (g) <sup>s</sup>	雄	38.6	37.9	36.8	36.5	38.9	37.2
		雌	38.6	37.2	36.1	36.8	37.5	36.7
	平均胎盤重量 <sup>s</sup>	5.1	5.1	4.9	4.9	5.1	4.9	
	性比 (雄)	(50.7)	(48.0)	(52.0)	(56.4)	(55.8)	(46.4)	
	検査胎児数	212	198	179	227	197	196	
	外表異常所見 <sup>w</sup>	[奇形] 臍帯ヘルニア					1 (0.5) [0.5]	
		脳髄膜瘤		1 (0.5) [0.4]				
		腹壁破裂					1 (0.5) [1.1]	
		巨舌				1 (0.4) [0.3]		
		口蓋裂				1 (0.4) [0.7]		
眼瞼開裂		1 (0.5) [0.6]						
欠指					2 (0.9) [1.1]			
短指					5 (2.2) ↑ [3.2]			
二分脊椎		1 (0.5) [0.7]					1 (0.5) [0.5]	
無尾					1 (0.5) [0.6]			

<sup>s</sup> : Dunnett 検定 有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05

<sup>w</sup> : Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	外 表 異 常 所 見	短尾		1 (0.5) [0.6]				
		《総外表異常胎児数》	2 (0.9) [1.3]	2 (1.0) [1.0]		7 (3.1) [3.9]	3 (1.5) [2.2]	1 (0.5) [0.5]
		[変異] 四肢の過屈曲				2 (0.9) [1.5]		
		《総外表変異胎児数》				2 (0.9) [1.5]		
		[その他：分類不能] 羊水変色	6 (2.8) [4.2]		2 (1.1) [1.1]	5 (2.2) [4.2]	7 (3.6) [3.1]	
		四肢の骨折						2 (1.0) [1.0]
		《総分類不能外表異常胎児数》	6 (2.8) [4.2]		2 (1.1) [1.1]	5 (2.2) [4.2]	7 (3.6) [3.1]	2 (1.0) [1.0]
	内 臓 異 常 所 見	[奇形] 小眼球			1 (0.6) [0.6]	1 (0.4) [0.4]		
		後食道大動脈弓				1 (0.4) [0.3]		
		小脾臓	2 (0.9) [1.0]	1 (0.5) [0.6]				
		胆嚢欠損	1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.7]		
		腎臓欠損	1 (0.5) [0.5]			1 (0.4) [0.3]		
		無膀胱	1 (0.5) [0.5]					
		尿管欠損	1 (0.5) [0.5]			1 (0.4) [0.3]		
小精巣		1 (0.5) [0.4]						

Wilcoxon 検定 有意差無し、有意水準：P≤0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	精巣欠損				1 (0.5) [0.4]		
		《総内臓奇形胎児数》	5 (2.4) [2.4]	3 (1.5) [1.4]	1 (0.6) [0.6]	4 (1.8) [1.8]	1 (0.5) [0.4]	
		[変異] 嚢胞状脳拡張			1 (0.6) [0.5]		1 (0.5) [0.6]	
		頸動脈枝位置異常	5 (2.4) [2.1]	1 (0.5) [0.3]	1 (0.6) [0.7]	1 (0.4) [0.3]	2 (1.0) [1.0]	
		心室拡張			1 (0.6) [0.8]			
		肺副葉欠損	3 (1.4) [1.5]	4 (2.0) [1.9]	4 (2.2) [2.3]	4 (1.8) [1.8]	5 (2.5) [3.0]	5 (2.6) [2.7]
		小胆嚢	3 (1.4) [1.5]	1 (0.5) [0.5]		1 (0.4) [0.7]		1 (0.5) [0.4]
		腎盂拡張		1 (0.5) [0.5]	1 (0.6) [0.6]			
		《総内臓変異胎児数》	11 (5.2) [5.0]	7 (3.5) [3.2]	8 (4.5) [5.0]	6 (2.6) [2.8]	8 (4.1) [4.5]	6 (3.1) [3.2]
		[その他：分類不能] 腹水	1 (0.5) [0.6]	9 (4.5) ↑ [3.9]	4 (2.2) [2.4]	4 (1.8) [1.9]	7 (3.6) ↑ [3.9]	5 (2.6) [2.6]
		肝臓梗塞			1 (0.6) [0.5]			2 (1.0) [1.1]
		肝臓退色					1 (0.5) [0.5]	
		胃内液体充満	6 (2.8) [3.1]			5 (2.2) [2.2]	1 (0.5) [0.5]	3 (1.5) [1.4]
		胃拡張	1 (0.5) [0.7]					
腎臓退色					1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [1.0]		

Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	腎臓出血		1 (0.5) [0.4]				
		腸拡張	1 (0.5) [0.7]					
		膀胱周囲の凝血	1 (0.5) [0.5]	2 (1.0) [0.8]	1 (0.6) [0.6]	5 (2.2) [2.2]	2 (1.0) [1.0]	8 (4.1) ↑ [4.1]
		卵巣嚢胞		1 (0.5) [0.5]				
		《総分類不能内臓異常胎児数》	9 (4.2) [4.9]	12 (6.1) [5.2]	6 (3.4) [3.5]	14 (6.2) [8.3]	11 (5.6) [5.9]	18 (9.2) [9.1]
	骨 格 異 常 所 見	観察母動物数	24	22	19	23	22	21
		観察胎児数	194	171	156	210	181	163
		[奇形]						
		頭頂間骨欠損	4 (2.1) [1.7]		2 (1.3) [1.3]		1 (0.6) [0.5]	
		頭蓋骨癒合	1 (0.5) [0.6]				1 (0.6) [0.5]	
小頭頂間骨		2 (1.0) [0.8]		1 (0.6) [0.5]	1 (0.5) [0.7]			
上後頭骨形態異常 (軟骨変化無し)		1 (0.5) [0.5]						
脊柱および肋骨の 高度奇形			1 (0.6) [0.9]					
頸椎の高度奇形					1 (0.5) [0.9]			
腰椎欠損	1 (0.5) [0.4]							
小腰椎弓 (軟骨欠如)	1 (0.5) [0.7]							
小仙椎弓 (軟骨欠如)	1 (0.5) [0.7]							

Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	尾椎形態異常	1 (0.5) [0.5]	1 (0.6) [0.6]			1 (0.6) [0.6]	
		尾椎欠損		1 (0.6) [0.6]			1 (0.6) [0.6]	
		胸骨分節の位置異常および二分(軟骨変化有り)				1 (0.5) [0.5]	1 (0.6) [0.6]	1 (0.6) [0.4]
		胸骨の高度奇形	1 (0.5) [0.4]					
		胸骨の高度癒合(骨板;軟骨変化無し)				1 (0.5) [0.9]		
		前肢指骨小型(軟骨有り)				5 (2.4) ↑[3.3]		
		前肢指骨欠損				2 (1.0) [1.2]		
		《総骨格奇形胎児数》	10 (5.2) [4.6]	2 (1.2) [1.5]	3 (1.9) [1.8]	8 (3.8) [5.0]	4 (2.2) [2.2]	1 (0.6) [0.4]
		[変異]						
		舌骨の骨化遅延(軟骨有り)	41 (21) [20.8]	58 (34) ↑[32.6]	42 (27) [29.6]	73 (35) ↑[33.7]	51 (28) [27.1]	49 (30) [27.0]
		頭頂間骨の骨化遅延(軟骨変化無し)	9 (4.6) [5.7]	7 (4.1) [4.0]	8 (5.1) [4.3]	7 (3.3) [3.1]	1 (0.6) [1.5]	2 (1.2) [1.1]
		上後頭骨の骨化遅延(軟骨変化無し)	1 (0.5) [0.4]	3 (1.8) [1.4]		1 (0.5) [0.4]		1 (0.6) [0.4]
		頭頂骨の孔			2 (1.3) [0.8]		1 (0.6) [0.6]	1 (0.6) [0.4]
		頭頂間骨の二分骨化(軟骨変化無し)		2 (1.2) [1.4]	2 (1.3) [1.2]		1 (0.6) [0.5]	2 (1.2) [1.3]
上後頭骨の二分骨化(軟骨変化無し)					1 (0.6) [0.5]			
頭頂部の過剰骨化部				1 (0.5) [0.4]				

Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	頸椎体の骨化遅延 (軟骨変化無し)	4 (2.1) [2.1]	7 (4.1) [4.7]	8 (5.1) [4.3]	20 (9.5) ↑ [8.9]	15 (8.3) ↑ [10.2]	3 (1.8) [1.7]
		頸椎体間の過剰骨 化部		1 (0.6) [0.4]	2 (1.3) [1.2]	1 (0.5) [0.5]		
		頸椎体の片側骨化 (軟骨変化無し)				1 (0.5) [0.5]		1 (0.6) [0.6]
		頸椎体の片側骨化 (ダンベル状軟骨)	1 (0.5) [0.6]			1 (0.5) [0.7]		
		頸椎体のダンベル 状骨化(軟骨変化無 し)				1 (0.5) [0.7]		
		頸椎体の二分骨化 (ダンベル状軟骨)	1 (0.5) [0.3]					
		過剰胸椎 <sup>W</sup>	45 (23) [21.3]	95 (56) ↑ [59.5]	120 (77) ↑ [73.8]	106 (50) ↑ [51.1]	85 (47) ↑ [50.6]	40 (25) [26.6]
		胸椎体のダンベル 状骨化(軟骨変化無 し)	1 (0.5) [0.7]		1 (0.6) [0.7]		3 (1.7) [1.5]	
		胸椎体のダンベル 状骨化(ダンベル状 軟骨)	2 (1.0) [1.1]	2 (1.2) [0.9]		1 (0.5) [0.9]	5 (2.8) [2.5]	1 (0.6) [2.4]
		胸椎体の骨化遅延 (軟骨変化無し)	1 (0.5) [0.5]					
		胸椎体の骨化遅延 (ダンベル状軟骨)				1 (0.5) [0.9]		
		胸椎体の二分骨化 (ダンベル状軟骨)	3 (1.5) [1.4]					
		過剰腰椎	7 (3.6) [3.5]	3 (1.8) [1.6]	2 (1.3) [1.1]	5 (2.4) [2.4]	5 (2.8) [2.7]	3 (1.8) [1.7]
		仙椎形態異常	10 (5.2) [5.0]	12 (7.0) [6.4]	4 (2.6) [2.4]	7 (3.3) [3.3]	12 (6.6) [6.2]	7 (4.3) [6.0]
		胸骨分節の未骨化 (軟骨変化無し)	43 (22) [22.6]	26 (15) [14.0]	16 (10) [11.9]	42 (20) [16.5]	12 (6.6) [7.1]	30 (18) [16.4]

Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸骨分節の骨化遅延 (軟骨変化無し)	75 (39) [37.7]	82 (48) [47.6]	58 (37) [36.7]	112 (53) ↑[52.2]	72 (40) [41.4]	91 (56) ↑[54.0]
		胸骨分節の二分骨化 (軟骨変化無し)	3 (1.5) [1.6]	3 (1.8) [1.9]	1 (0.6) [0.5]	4 (1.9) [1.6]	2 (1.1) [0.9]	4 (2.5) [1.9]
		胸骨分節の形態異常 (軟骨変化無し)	27 (14) [13.1]	20 (12) [13.3]	17 (11) [10.7]	25 (12) [11.8]	24 (13) [12.6]	24 (15) [12.7]
		胸骨分節の片側骨化 (軟骨変化無し)	15 (7.7) [7.2]	8 (4.7) [4.0]	3 (1.9) [1.7]	12 (5.7) [5.8]	8 (4.4) [4.8]	13 (8.0) [7.7]
		過剰胸骨分節骨化部 (軟骨変化無し)	1 (0.5) [0.5]				2 (1.1) [0.9]	
		胸骨分節の癒合 (軟 骨変化無し)	1 (0.5) [0.5]			2 (1.0) [0.9]	2 (1.1) [1.1]	3 (1.8) [1.3]
		過剰肋骨 (第 13、軟 骨有り)	97 (50) [45.1]	148 (87) ↑[87.3]	136 (87) ↑[84.7]	164 (78) ↑[79.2]	123 (68) ↑[71.3]	88 (54) [54.3]
		過剰肋骨 (第 13、軟 骨無し)	39 (20) [19.8]	23 (13) [12.7]	19 (12) [13.5]	33 (16) [15.3]	23 (13) [12.2]	61 (37) ↑[35.2]
		頸肋 (軟骨不連続)	1 (0.5) [0.5]					
		頸肋 (軟骨有り)				1 (0.5) [0.5]		1 (0.6) [0.5]
		頸肋 (軟骨無し)	2 (1.0) [1.0]		2 (1.3) [1.8]	1 (0.5) [0.5]	2 (1.1) [1.1]	5 (3.1) [2.4]
		過剰肋骨 (第 14、軟 骨無し)	1 (0.5) [0.5]					
		距骨の骨化遅延 (軟 骨有り)	3 (1.5) [1.2]	5 (2.9) [1.9]	5 (3.2) [2.9]	7 (3.3) [3.2]	3 (1.7) [1.4]	4 (2.5) [1.9]
		距骨の未骨化 (軟骨 有り)	1 (0.5) [0.3]	3 (1.8) [1.1]	3 (1.9) [1.7]	5 (2.4) [1.8]	3 (1.7) [1.0]	1 (0.6) [0.4]
		《総骨格変異胎児数》	182 (94) [91.9]	170 (99) ↑[99.4]	153 (98) ↑[98.3]	208 (99) ↑[99.0]	170 (94) [94.8]	158 (97) [95.6]
[分類不能軟骨所見] ノブ状肋軟骨	15 (7.7) [6.2]	11 (6.4) [8.5]	16 (10) [10.7]	17 (8.1) [8.2]	15 (8.3) [10.9]	9 (5.5) [7.8]		

Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	N33 1.5	N33 5	N17/CFR1 1.5	N17/CFR2 1.5	N17/CFR3 0.5	
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	肋軟骨癒合				1 (0.6) [0.5]		
		肋軟骨の位置異常		1 (0.6) [0.6]			1 (0.6) [0.4]	
		肋軟骨と胸骨の非接 合	28 (14) [14.0]	14 (8.2) [6.8]	3 (1.9) [2.9]	11 (5.2) [4.6]	9 (5.0) [4.6]	16 (9.8) [10.0]
		肋軟骨分岐	2 (1.0) [1.0]			1 (0.5) [0.3]	1 (0.6) [0.5]	
		二分剣状突起				1 (0.5) [0.7]	1 (0.6) [0.6]	
		《総分類不能軟骨部異 常胎児数》	44 (23) [20.7]	22 (13) [14.0]	19 (12) [13.6]	26 (12) [12.2]	25 (14) [16.1]	23 (14) [16.6]
	外表・内臓・骨格において 奇形を示した胎児数	15 (7.1) [7.2]	6 (3.0) [3.3]	4 (2.2) [2.3]	12 (5.3) [6.1]	7 (3.6) [4.2]	2 (1.0) [0.9]	
外表・内臓・骨格において 変異を示した胎児数	184 (87) [88.5]	170 (86) [87.5]	154 (86) [86.6]	209 (92) [91.3]	170 (86) [86.9]	160 (82) [82.7]		

Wilcoxon 検定で有意差無し、有意水準：P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

10) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A35)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 系 (CrI: KBL (NZW)) 妊娠ウサギ (18 から 20 週齢)、  
1 群 25 匹

投与期間: 器官形成期間 23 日間 (妊娠 6~28 日) 投与

(2002 年 11 月 13 日実験開始~12 月 19 日解剖終了、2003 年 3 月 6 日実験完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、5、50 および 500 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 28 日目 (生産業者による交尾確認日を妊娠 0 日とし、着床から分娩予定日前日) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。投与容量は、最新体重値を基に 10 mL/kg 体重とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 1、4、6、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (妊娠 2~29 日) を通して毎日測定した。妊娠 29 日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

全生存雌動物の血中チロシン濃度を、妊娠 28 日に非絶食条件で耳介静脈から採取した血液より得られた血清を用いて測定した。

生存胎児: 帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。全生存胎児についてペントバルビタールの皮下投与により屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。各母動物について約半数の胎児の頭部を体幹から切り離した。頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。全胎児 (一部は頭部なし) を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行った。その後、更に固定し、骨格染色を施した後、保存した。骨格検査は実施しなかった。

結果: 概要を次々頁以降の表に示した。

妊娠 28 日の雌動物における血清中チロシン濃度は、全ての検体投与群で統計学的に有意な増加を示したが、用量との関連性は認められなかった。なお、50 および 500 mg/kg/日群では、血清チロシン濃度はプラトーに達していた。



投与期間中、検体に関連した死亡は認められなかった。母動物の一般状態の観察所見、摂餌量、体重、体重変化量、補正体重変化量および剖検所見については、途中死亡および統計学的に有意な変化を含め、認められた所見等はいずれも自然発生性の変化であるか、毒性学的に意味のある変化ではなく、検体投与に関連する影響は認められなかった。妊娠子宮重量では、500 mg/kg/日群で、統計学的に有意な低値を示した。なお、5 および 50 mg/kg/日群では、妊娠子宮重量に検体投与による影響は認められなかった。また、受胎率、平均黄体数、総着床数、生存胎児数/死亡胎児数、性比、着床前胚死亡率に検体投与に関連する影響は認められず、胎盤重量にも検体投与に関連した差は認められなかった。着床後胚死亡率では、500 mg/kg/日群で統計学的に有意な増加が認められた。ただし、同群の1腹当たりの平均生存胎児数は対照群と同等の範囲内であった。

胎児の外表および内臓検査では、対照群を含む全群で多くの奇形が、主に体幹、四肢および腎臓/尿管で認められた。

外表奇形は、対照群では認められず、全ての検体投与群で認められた。しかし、5 および 50 mg/kg/日群では、散発的な発現であり、用量との関連性も認められなかったことから、検体投与による影響とは関連のない変化と考えられた。500 mg/kg/日群では、異なる3腹の胎児3例で腹壁破裂または胸裂が共通して観察され、検体投与との関連性を否定できなかった。

内臓奇形は、対照群を含む全ての投与群で認められ、500 mg/kg/日群では異常胎児の1腹当たりの発現率が統計学的に有意な増加を示した。所見として、片側性の腎臓/尿管欠損が50 および 500 mg/kg/日群で複数例に観察され、いずれも統計学的に有意な発現率の増加が認められた。

外表変異および内臓変異所見は、全ての検体投与群で観察されたが、それらの所見の発生頻度から、検体投与に関連のない、毒性学的に意味のない変化と考えられた。

以上の結果から、血清チロシン濃度に関する無影響量 (NOEL) は 5 mg/kg/日未満、母動物に対する毒性影響は 500 mg/kg/日群においても認められず、無毒性量 (NOAEL) は 500 mg/kg/日であった。胎児に対しては、500 mg/kg/日群で着床後胚死亡率の増加および平均妊娠子宮重量の減少が認められ、さらに、50 mg/kg/日以上で外表異常として腹壁破裂および胸裂が、内臓異常として片側性の腎臓/尿管欠損が認められたことから、発生毒性に関する NOAEL は 5 mg/kg/日と判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	500
1 群当たりの動物数		25	25	25	25
親	一般状態				
	死亡 [誤投与]	[1]	1		
	切迫屠殺				1
	流産	1			
	床敷中血液混入	1		2	1
	全身状態の悪化				1
	体温低下				1
	無関心				1
	わき腹のくぼみ	1			
	呼吸亢進	1			
	限局性皮膚病変	1			
	無便	4	3	2	5
	少量便	1	2		
	下痢		1		
	死亡数	2 (8.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)
動物	体重変化 (g) <sup>§</sup> 1 - 6 日	275.6	215.0	280.6	265.3
	16 - 19 日	25.3	38.2	↑ 85.5	37.0
	6 - 28 日	357.5	425.7	458.8	313.2
	1 - 29 日	629.9	641.4	729.7	602.4
	補正体重増加量 (g) <sup>*</sup>	-121.4	-53.8	-27.3	-44.7
動物	摂餌量 (g) <sup>§</sup> 1 - 2 日	158.4	↓ 109.1	121.5	142.3
	2 - 3 日	216.5	↓ 171.2	205.3	195.0
	3 - 4 日	216.2	↓ 184.7	212.4	193.0
	7 - 8 日	191.6	194.3	182.5	↓ 157.7
	18 - 19 日	159.9	177.2	↑ 201.4	176.6
	19 - 20 日	149.2	165.5	↑ 197.6	175.0
	20 - 21 日	146.2	151.9	↑ 189.2	173.2
	21 - 22 日	127.6	137.1	↑ 181.1	↑ 179.0
	22 - 23 日	114.6	126.3	↑ 170.2	↑ 165.5
	23 - 24 日	102.6	120.2	↑ 146.9	↑ 150.9
26 - 27 日	78.7	98.5	↑ 115.9	96.9	
妊娠数	23 (92)	24 (96)	22 (88)	22 (88)	

§ : Dunnett 検定 ↑↓ : P ≤ 0.05、↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%

\* : (妊娠 29 日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠 6 日の体重)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	500		
親動物	妊娠子宮重量 (g) <sup>S</sup>	474.4	483.1	476.4	↓388.2		
	剖検所見						
	切迫動物	死亡	1 (4.0)				
		胸腔：血様液充滿					
		／ 肝臓：退色				1 (4.0)	
		胃：潰瘍		1 (4.0)		1 (4.0)	
		胃：液体充滿				1 (4.0)	
	計画動物	腸：無便				1 (4.0)	
		胃：潰瘍	1 (4.0)				
		子宮：子宮角欠損	1 (4.0)				
	着床所見	子宮：子宮角盲端化				1 (4.0)	
		チロシン濃度 <sup>#</sup> (μmol/L)	66.86	↑493.17	↑923.44	↑921.10	
		検査動物数	検査動物数	21	23	22	21
			平均黄体数	9.8	10.7	10.1	9.4
平均生存胎児数			8.7 (95.5)	9.1 (92.8)	8.7 (89.6)	7.7 (89.3)	
平均吸収胚数			0.4 (4.5)	0.7 (7.2)	1.0 (9.7)	1.5 ↑ (19.2)	
平均着床前胚死亡率			(7.5)	(7.5)	(3.0)	(12.9)	
平均着床後胚死亡率			(4.5)	(7.2)	(10.4)	(↑19.2)	
胎児動物		平均胎児重量 (g) <sup>S</sup>	雄	39.3	38.1	37.1	37.7
			雌	38.4	36.1	36.8	35.3
	平均胎盤重量 <sup>S</sup>	5.1	4.8	5.2	5.3		
	性比；雄	(56.3)	(52.2)	(51.0)	(50.7)		
	検査胎児数	183	209	194	146		
	外表異常所見	[奇形]	腹壁破裂			1 (0.5) [0.6]	2 (1.4) [2.4]
胸裂						1 (0.7) [0.8]	
鎖肛				1 (0.5) [0.6]			
口蓋裂					1 (0.7) [1.3]		
四肢回転異常			1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.6]	1 (0.7) [1.3]		
無尾				1 (0.5) [0.6]	1 (0.7) [1.3]		

# : Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.01、有意水準 P ≤ 0.05

\$ : Dunnett 検定 ↑↓ : P ≤ 0.05、↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	500	
胎 児 動 物	外 表 異 常 所 見	《総異常胎児数》		1 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [0.6]	3 (2.1) ↑ [3.1]
		[変異] 四肢の過屈曲			3 (1.5) [1.4]	
		《総変異胎児数》			3 (1.5) [1.4]	
		[その他：分類不能] 羊水変色			1 (0.5) [0.5]	
		胎盤類壊死			3 (1.5) [1.4]	
		《総分類不能異常胎 児数》			4 (2.1) ↑ [1.9]	
	内 臓 異 常 所 見	[奇形] 網膜皺壁		1 (0.5) [0.4]		1 (0.7) [0.6]
		小胸腺		1 (0.5) [0.4]		1 (0.7) [0.8]
		鎖骨下動脈分枝		1 (0.5) [0.5]	3 (1.5) [1.9]	1 (0.7) [5.3]
		鎖骨下動脈欠損			1 (0.5) [0.6]	
		筋性心室中隔欠損		2 (1.0) [0.9]	1 (0.5) [0.6]	
		小肺				1 (0.7) [1.3]
		肺左前葉欠損				1 (0.7) [0.8]
		横隔膜ヘルニア				1 (0.7) [0.8]
		胆嚢欠損	1 (0.5) [0.4]			1 (0.7) [0.7]
		腎臓欠損			5 (2.6) ↑ [2.7]	8 (5.5) ↑ [6.5]

Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05

空欄は該当する動物なしを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

投与群 (mg/kg/日)		0	5	50	500	
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	水腎	1 (0.5) [0.4]			1 (0.7) [0.8]
		尿管欠損			5 (2.6) ↑ [2.7]	8 (5.5) ↑ [6.5]
		水尿管	1 (0.5) [0.4]			1 (0.7) [0.8]
		卵巣腫大			1 (0.5) [0.4]	
		《総奇形胎児数》	2 (1.1) [0.8]	5 (2.4) [2.2]	9 (4.6) [5.2]	12 (8.2) ↑ [14.5]
		[変異] 頸動脈枝位置異常	1 (0.5) [0.4]	2 (1.0) [1.1]	1 (0.5) [0.6]	2 (1.4) [1.3]
		肺副葉欠損	4 (2.2) [3.0]	3 (1.4) [1.5]	7 (3.6) [3.7]	6 (4.1) [3.9]
		《総変異胎児数》	5 (2.7) [3.4]	5 (2.4) [2.6]	8 (4.1) [4.3]	8 (5.5) [5.2]
		[その他：分類不能] 腹水	2 (1.1) [0.9]	8 (3.8) [4.2]	4 (2.1) [1.9]	
		胆嚢周囲の凝血			1 (0.5) [0.6]	
		膀胱周囲の凝血	5 (2.7) [2.8]		1 (0.5) [0.6]	
		《総分類不能異常胎 児数》	7 (3.8) [3.7]	8 (3.8) [4.2]	5 (2.6) [2.5]	
		外表・内臓検査において奇 形を示した胎児数	2 (1.1) [0.8]	6 (2.9) [2.7]	9 (4.6) [5.2]	12 (8.2) ↑ [14.5]
		外表・内臓検査において変 異を示した胎児数	5 (2.7) [3.4]	5 (2.4) [2.6]	11 (5.7) [5.8]	8 (5.5) [5.2]

Wilcoxon 検定 ↑:  $P \leq 0.05$ 、↑↑:  $P \leq 0.01$

空欄は該当する動物なしを意味する。( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

11) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A36-1, A36-2, A36-3, A36-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2004 年

検体純度:

供試動物: 14から20週齢のヒマラヤウサギ (Chbb:HM (非近交系)) を入荷し、5日間以上の馴化期間後に人工授精させて1群25匹の妊娠動物を得た。

投与期間: 器官形成期間23日間 (妊娠6~28日) 検体投与、一部の検体投与群にはL-チロシンを0.5または1.5%の濃度で混合した飼料を25日間 (妊娠5~29日) 併用投与した。

(2004年3月8日実験開始~6月24日解剖終了、2004年11月12日実験完了)

投与方法: 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、5 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠6日から28日 (人工授精日を妊娠0日とし、着床から分娩予定日前日まで) までの23日間、合計3群の妊娠ウサギに毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は、最新体重を基に10 mL/kgとした。また、検体投与3群の内、2群にはL-チロシン0.5%および1.5%混合飼料をそれぞれ併用投与した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、2、4、6、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (妊娠1~29日) を通して毎日測定した。妊娠29日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。なお、妊娠7~12日に各群8例、妊娠28~29日に全動物の耳介静脈から採血を行い、血清チロシン濃度、検体濃度およびチロシン分解産物 (4-ヒドロキシフェニル酢酸および4-ヒドロキシフェニル乳酸) を測定した。妊娠7~13日および妊娠28~29日に各群5例について約16時間の尿を採取し、チロシン分解産物を測定した。全ての母動物の腎臓と肝臓の重量を測定した。また、各群の一部の母動物の腎臓、肝臓および尿管について組織標本作製し、鏡検した。全ての母動物から腎臓と肝臓の一部を採取し、それぞれ二分した。一部の母動物について、二分した一方を用いて検体濃度を測定した。また、同じ母動物の肝臓と腎臓のもう一方のサンプルについてチロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) およびヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 酵素活性を測定した。

生存胎児: 帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。各母動物について約半数例の胎児を採血のためイソフルラン麻酔下で断頭し

た。得られた血液を用いて、血清チロシン濃度およびチロシン分解産物（4-ヒドロキシフェニル酢酸および 4-ヒドロキシフェニル乳酸）を測定した。残りの胎児はペントバルビタールの皮下投与により屠殺した。屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。全ての胎児の腎臓と肝臓の重量を測定した。断頭後の頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。全ての胎児（一部は頭部無し）を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行った。その後、更に固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。また、各群の一部の胎児の腎臓、肝臓および尿管について組織標本作製し、鏡検した。採血に用いた全ての胎児から腎臓と肝臓の一部を採取し、それぞれ二分した。一部の胎児について、二分した一方を用いて検体濃度を測定した。

結果：概要を次々頁以降の表に示した。

検体および検体+L-チロシン併用投与により、母動物およびその胎児で血清チロシン濃度が増加した。HPPD 阻害を介して惹き起こされる検体による血清チロシン濃度の増加は、飼料中の L-チロシン濃度の増加に伴いさらに顕著に認められた。また、母動物および胎児の血清中チロシン分解産物ならびに母動物の尿中チロシン分解産物も同様の増加を示した。検体投与群では、血清、肝臓、腎臓中に検体が検出された。

母動物の一般状態の観察所見、摂餌量および体重増加量に関しては、一般的な全身性の母動物毒性はいずれの検体投与群においても明らかではなかった。L-チロシン併用投与群（0.5%および 1.5%）では、子宮内死亡の発生頻度が増加し、L-チロシン 1.5%混餌投与群では、妊娠末期まで生存した胎児は 6 母体で 12 例のみであった。また、子宮内死亡と一致して、これらの群ではしばしば一般状態の観察において床敷中血液混入が認められた。また、肝臓のチロシンアミノトランスフェラーゼ（TAT）活性はチロシン併用投与群で低下する傾向が認められたが、腎臓の同酵素活性はいずれの検体投与群も対照群と同等であった。一方、ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ（HPPD）酵素活性は、両臓器ともチロシン投与の有無にかかわらず、いずれの検体投与群においても明確な低下が認められた。

胎児体重は、L-チロシン添加量の増加に伴い、著しく減少した。

内臓検査では、様々な奇形所見が認められた。L-チロシン 0.5%併用群では片側性の腎臓/尿管欠損が顕著に認められ、血清チロシン濃度の増加に関連していたと考えられた。その他の内臓奇形については、奇形と投与との関連性を明らかに示す特定のパターンが認められないため、L-チロシン 0.5%併用群で認められた 1 腹あたりの異常胎児の総発生頻度の増加は偶発的なものと考えた。骨格検査では、L-チロシン併用群で奇形所見（主に短肋骨などの肋骨所見および脊柱奇形）を示す胎児数が増加し、また、脊柱、肋骨および胸骨分節などの特定の部位での骨化が遅延または何らかの障害を示しており、血清チロシン濃度と関連していた。

したがって、血清チロシン濃度と発生毒性には因果関係が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5	
	L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
親 動物	一般状態					
	流産	1				
	床敷中血液混入		2	4	14	
	尿変色			12	11	
	下痢		1			
	死亡数 <sup>f</sup>	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	体重変化 (g) <sup>s</sup>	4-6 日	-10.6	0.8	-10.5	↑6.3
		6-9 日	-2.6	11.4	↑23.3	13.4
		11-14 日	25.5	17.0	4.1	↓-6.3
		14-16 日	51.6	43.0	↓24.5	↓3.1
		23-25 日	34.5	37.0	31.9	↓2.7
		0-6 日	8.9	↑37.2	7.8	↑35.2
		6-29 日	165.3	197.4	170.0	↓49.2
		0-29 日	175.1	234.6	177.8	↓84.4
	補正体重増加量 (g) <sup>*s</sup>	-130.0	-68.4	↑-38.8	↑12.5	
	摂餌量 (g) <sup>s</sup>	2-3 日	95.3	↑115.2	103.4	108.9
		3-4 日	93.0	↑108.2	97.0	99.2
		4-5 日	94.8	↑110.7	100.6	103.4
		5-6 日	88.8	↑103.8	↑108.4	↑120.2
		6-7 日	87.2	↑109.4	↑106.7	↑103.7
7-8 日		88.4	102.6	↑110.2	79.0	
8-9 日		87.0	↑109.4	↑110.0	95.9	
9-10 日		90.3	↑111.3	↑109.9	↑103.0	
10-11 日		82.2	↑106.8	↑109.6	↑112.6	
11-12 日		85.6	↑101.4	↑106.6	↑110.6	
12-13 日		74.6	↑94.9	↑105.0	↑110.3	
13-14 日		75.7	↑92.1	↑105.8	↑101.9	
14-15 日	71.1	↑97.1	↑102.0	↑105.0		
15-16 日	70.8	↑94.1	↑104.3	↑103.8		
16-17 日	80.0	↑99.0	↑100.7	↑104.2		
17-18 日	70.9	↑95.1	↑102.8	↑106.6		
18-19 日	79.3	↑101.8	↑98.3	↑99.8		

s : Dunnett 検定 ↑↓ : p ≤ 0.05、↑↓ : P ≤ 0.01

f : Fisher の直接確率検定 有意差無し、有意水準 : P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%

\* : (妊娠 29 日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠 6 日の体重)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)		0	5	5	5	
	L-チロシン (%)		0	0	0.5	1.5	
親動物	授餌量 (g) <sup>s</sup>	19 - 20 日	79.8	96.7	↑ 98.8	↑ 103.6	
		20 - 21 日	81.6	97.0	↑ 99.7	↑ 101.9	
		21 - 22 日	79.7	↑ 103.5	↑ 104.9	↑ 107.1	
		22 - 23 日	78.2	↑ 101.5	↑ 101.5	↑ 105.8	
		23 - 24 日	79.2	↑ 100.5	↑ 99.2	↑ 107.1	
		24 - 25 日	83.5	97.7	96.8	↑ 103.9	
		25 - 26 日	81.0	96.6	93.7	↑ 101.9	
		26 - 27 日	76.8	92.4	90.9	↑ 100.1	
	妊娠数		24 (96)	22 (88)	24 (96)	24 (96)	
	剖検所見						
	肝臓：淡褐色～灰色化				1 (4.0)		
	肝臓：壊死			1 (4.0)		1 (4.0)	
	腎臓：結石			1 (4.0)			
	腎臓：嚢胞			1 (4.0)			
	子宮：子宮角欠損					1 (4.0)	
	器官重量	最終体重 (g)	2809.00	2882.96	2837.24	2736.80	
	腎臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	13.419	↑ 14.598	13.779	↑ 14.162	
		相対重量 (%)	0.478	0.509	0.487	↑ 0.519	
	肝臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	48.259	50.780	↑ 53.321	↑ 53.622	
		相対重量 (%)	1.717	1.761	↑ 1.876	↑ 1.957	
	妊娠子宮 (g) <sup>s</sup>		295.4	265.8	↓ 208.7	↓ 36.7	
	血清チロシン濃度 (μmol/L) <sup>w</sup>						
			7 日	84.28 [8]	↑ 696.21 [8]	↑ 1012.26 [8]	↑ 2228.60 [8]
			8 日	121.86 [8]	↑ 771.71 [8]	↑ 1225.33 [8]	↑ 1928.18 [8]
			9 日	99.63 [8]	↑ 835.93 [8]	↑ 1183.63 [8]	↑ 2310.20 [8]
			10 日	99.71 [8]	↑ 619.95 [8]	↑ 987.44 [8]	↑ 2315.40 [8]
			11 日	120.85 [8]	↑ 695.88 [8]	↑ 1171.88 [8]	↑ 2436.96 [8]
			12 日	110.73 [8]	↑ 754.80 [8]	↑ 1066.50 [8]	↑ 2323.69 [8]
		28 日	67.13 [25]	↑ 422.58 [25]	↑ 664.62 [25]	↑ 1786.12 [25]	
		29 日	95.59 [24]	↑ 303.97 [25]	↑ 337.70 [25]	↑ 1017.56 [25]	

<sup>s</sup> : Dunnett 検定 ↑↓ : P ≤ 0.05、↑↓ : P ≤ 0.01

<sup>w</sup> : Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は各群の検査動物数。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
	L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
親動物	血清 4-ヒドロキシフェニル酢酸**濃度 (µg/mL)				
	7日	0.236 [5]	0.794 [5]	0.876 [5]	↑↑ 1.95 [5]
	8日	0.170 [5]	0.681 [5]	0.968 [5]	↑ 1.87 [5]
	9日	0.201 [5]	0.794 [5]	↑ 1.39 [5]	↑↑ 2.04 [5]
	10日	0.434 [5]	1.09 [5]	1.55 [5]	↑ 2.67 [5]
	11日	0.588 [5]	0.914 [5]	1.53 [5]	↑ 2.55 [5]
	12日	0.382 [5]	0.782 [5]	↑ 1.52 [5]	↑↑ 2.29 [5]
	28日	0.215 [5]	0.621 [5]	0.782 [5]	↑ 1.31 [5]
	29日	0.199 [5]	0.619 [5]	0.686 [5]	0.629 [5]
	血清 4-ヒドロキシフェニル乳酸**濃度 (µg/mL)				
	7日	0.155 [5]	↑ 4.07 [5]	↑ 4.02 [5]	↑↑ 11.2 [5]
	8日	0.163 [5]	4.17 [5]	↑ 6.75 [5]	↑↑ 9.46 [5]
	9日	0.178 [5]	↑ 5.06 [5]	↑↑ 8.74 [5]	↑↑ 13.2 [5]
	10日	0.160 [5]	3.32 [5]	↑ 5.62 [5]	↑↑ 11.9 [5]
	11日	0.181 [5]	↑↑ 4.42 [5]	↑↑ 8.83 [5]	↑↑ 11.7 [5]
	12日	0.165 [5]	4.59 [5]	↑ 7.31 [5]	↑↑ 12.5 [5]
	28日	0.135 [5]	2.44 [5]	5.03 [5]	↑ 8.88 [5]
	29日	0.0828 [5]	1.76 [5]	1.89 [5]	↑ 5.18 [5]
	尿中 4-ヒドロキシフェニル酢酸**濃度 (µg/mL)				
	7 - 8日	110 [5]	↑ 1280 [5]	↑ 1620 [5]	865 [5]
	8 - 9日	107 [5]	899 [5]	4360 [5]	↑ 7960 [5]
	9 - 10日	107 [5]	1110 [5]	↑ 4290 [5]	↑ 5780 [5]
	10 - 11日	113 [5]	1230 [5]	4850 [5]	6950 [5]
	11 - 12日	145 [5]	1050 [5]	↑ 1590 [5]	↑↑ 2350 [5]
	12 - 13日	106 [5]	↑ 1010 [5]	↑↑ 1610 [5]	↑↑ 2210 [5]
	28 - 29日	104 [5]	866 [5]	↑ 2260 [5]	2360 [4]
	尿中 4-ヒドロキシフェニル乳酸**濃度 (µg/mL)				
	7 - 8日	23.5 [5]	1910 [5]	↑ 3650 [5]	↑ 2650 [5]
	8 - 9日	22.7 [5]	1700 [5]	3670 [5]	↑ 5460 [5]
	9 - 10日	22.2 [5]	1680 [5]	↑ 3910 [5]	↑ 5680 [5]
	10 - 11日	26.0 [5]	1630 [5]	4520 [5]	↑↑ 6580 [5]
	11 - 12日	29.3 [5]	1540 [5]	2970 [5]	↑ 6570 [5]
	12 - 13日	24.6 [5]	1580 [5]	2850 [5]	↑↑ 7180 [5]
28 - 29日	28.5 [5]	1320 [5]	6510 [5]	↑ 10000 [4]	

Dunnett 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01、↑↑↑: P ≤ 0.001

\*\* : チロシン分解産物。

[ ] 内の数値は各群の検査動物数。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)		0	5	5	5	
	L-チロシン (%)		0	0	0.5	1.5	
親動物	検体濃度						
	血清 (ng/mL)	7日	ND	238	176	168	
		8日	ND	225	195	293	
		9日	ND	310	270	190	
		10日	ND	148	98.8	96.8	
		11日	ND	149	116	91.4	
		12日	ND	157	139	102	
		28日	ND	465	575	376	
		29日	ND	45.2	36.6	59.7	
	肝臓 (ng/g)		ND*	2720	3070	2130	
	腎臓 (ng/g)		ND	1010	886	843	
	肝臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	48.259	50.780	↑ 53.321	↑ 53.622	
		相対重量 (%)	1.717	1.761	↑ 1.876	↑ 1.957	
	妊娠子宮 (g) <sup>s</sup>		295.4	265.8	↓ 208.7	↓ 36.7	
	チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性 (μmol/min x g タンパク)						
	肝臓		21.7 [5]	21.3 [5]	17.0 [7]	17.9 [5]	
	腎臓		2.33 [5]	2.60 [5]	2.87 [7]	2.69 [5]	
ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 活性 (μmol/min x g タンパク)							
肝臓		29.4 [5]	0.83 [5]	1.10 [7]	1.42 [5]		
腎臓		8.00 [5]	0.20 [5]	0.29 [7]	0.66 [5]		

\$ : Dunnett 検定 ↓ : P ≤ 0.05、↓↓ : P ≤ 0.01

w : Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.01、有意水準 P ≤ 0.05

空欄は該当する動物無しを示す。

[ ] 内の数値は各群の検査動物数。

ND ; 検出限界以下

\* : 平均で 63.8 ng/g 検出されているが、測定誤差と考え ND とした (申請者註)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5	
	L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5	
親動物	組織検査 検査動物数	5	5	7	5	
	腎臓					
	嚢胞		1			
	リンパ球浸潤	1				
	髄質鉱質化	5	5	7	5	
	尿細管の好塩基化	2	1	3	1	
	尿細管の拡張	1	1	3	1	
	慢性腎症		1			
	尿細管増成		1			
	肝臓					
	肝細胞グリコーゲン蓄積	4	3	5	5	
	リンパ球浸潤	3	4	5	5	
	び慢性の脂肪化	2	1	2	1	
	周辺部の脂肪化	1	1		1	
	限局性の壊死				2	
	胆管周囲炎			1		
	周辺部の色素沈着			1		
	再生像			1		
	海綿状変化			3	1	
	尿管					
	拡張		1			
	着床所見	検査動物数	24	22	24	24
		母動物数 (生存児有)	23	20	22	6
		母動物数 (全吸収胚)		2	2	18
平均黄体数		7.0	7.0	7.0	6.2	
平均着床数		6.1	6.0	5.8	5.2	
平均生存胎児数		5.6 (89.3)	5.3 (83.8)	4.4 (↓71.4)	↓2.0(↓33.8)	
平均吸収胚数		0.6 (10.7)	1.2 (23.9)	↑1.8(↑34.6)	↑4.7(↑91.6)	
平均着床前胚死亡率		(12.1)	(17.5)	(17.5)	(16.9)	
平均着床後胚死亡率		(10.7)	(23.9)	(↑34.6)	(↑91.6)	

Dunnnett 検定 ↑↓: P ≤ 0.05、↑↓: P ≤ 0.01

( ) 内の数値は全体数に対する%。

空欄は該当する動物無しを示す。

投与群	検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5	
	L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5	
胎 児 動 物	平均胎児重量 雄	38.6	38.8	↓34.4	↓31.4	
	(g) § 雌	38.3	38.0	↓35.4	↓32.9	
	平均胎盤重量 (g) §	4.7	5.0	5.2	5.1	
	性比 (雄)	(46.1)	(40.6)	(43.8)	(33.3)	
	検 体 濃 度	血清 (ng/mL) 雄	ND	6.85	7.90	NA
		雌	ND	4.97	5.59	NA
		肝臓 (ng/g) 雄	ND	431	487	NA
		雌	ND	399	463	NA
		腎臓 (ng/g) 雄	ND	60.7	59.7	NA
		雌	ND	55.2	58.3	NA
	検査胎児数		128	106	96	12
	外 表 異 常 所 見	[奇形] 多発性外表奇 形	1 (0.8) [1.1]			
		口蓋裂		1 (0.9) [1.0]		1 (8.3) ↑[8.3]
		短指			1 (1.0) [0.8]	
《総外表異常胎 児数》		1 (0.8) [1.1]	1 (0.9) [1.0]	1 (1.0) [0.8]	1 (8.3) [8.3]	
[変異] 四肢の過屈曲		3 (2.3) [2.0]	3 (2.8) [2.9]	1 (1.0) [1.5]		
《総外表変異胎 児数》		3 (2.3) [2.0]	3 (2.8) [2.9]	1 (1.0) [1.5]		
[その他：分類 不能] 胎盤類壊死		1 (0.8) [1.1]				
《総分類不能外 表異常胎児数》		1 (0.8) [1.1]				

§ : Dunnett 検定 有意差無し、有意水準 :  $P \leq 0.05$

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% [Wilcoxon-test (有意差無し、有意水準 :  $p \leq 0.05$ ) ]。

ND ; 検出限界以下

NA ; 検査を実施せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	心臓位置異常	1 (0.8) [1.1]			
		小脾臓	1 (0.8) [1.1]	3 (2.8) [2.5]	2 (2.1) [5.3]	
		胆嚢欠損	3 (2.3) [2.7]			
		腎臓欠損			2 (2.1) [6.8]	
		尿管欠損			2 (2.1) [6.8]	
		水尿管		1 (0.9) [1.0]		
		卵巣欠損	1 (0.8) [1.1]			
		小卵巣			1 (1.0) [2.3]	
		子宮角欠損	1 (0.8) [1.1]			
		《総内臓奇形胎児数》	6 (4.7) [5.5]	6 (5.7) [9.2]	10 (10.0) ↑ [19.5]	1 (8.3) [16.7]
		[変異] 嚢胞状脳拡張			1 (1.0) [0.8]	
		大動脈弓拡張			1 (1.0) [0.6]	
		頸動脈枝位置異常	1 (0.8) [0.7]		1 (1.0) [2.3]	
		肺中葉欠損	35 (27) [27.3]	36 (34) [32.6]	36 (38) [45.6]	8 (67) [52.8]
		腎盂拡張		1 (0.9) [1.0]		
		《総内臓変異胎児数》	36 (28) [28.0]	37 (35) [33.6]	39 (41) ↑ [49.2]	8 (67) [52.8]

空欄は該当する動物無しを意味する。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% [Wilcoxon-test (↑: p ≤ 0.05)]。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	[奇形] 小眼球			1 (1.0) [0.8]	
		筋性心室中隔欠損	3 (2.3) [2.6]	2 (1.9) [1.7]	3 (3.1) [3.8]	1 (8.3) [16.7]
		膜性心室中隔欠損		1 (0.9) [5.0]	1 (1.0) [0.6]	
		心臓位置異常	1 (0.8) [1.1]			
		小脾臓	1 (0.8) [1.1]	3 (2.8) [2.5]	2 (2.1) [5.3]	
		胆嚢欠損	3 (2.3) [2.7]			
		腎臓欠損			2 (2.1) [6.8]	
		尿管欠損			2 (2.1) [6.8]	
		水尿管		1 (0.9) [1.0]		
		卵巣欠損	1 (0.8) [1.1]			
		小卵巣			1 (1.0) [2.3]	
		子宮角欠損	1 (0.8) [1.1]			
		《総内臓奇形胎児数》		6 (4.7) [5.5]	6 (5.7) [9.2]	10 (10.0) ↑ [19.5]

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	内 臓 異 常 所 見	[変異] 嚢胞状脳拡張			1 (1.0) [0.8]	
		大動脈弓拡張			1 (1.0) [0.6]	
		頸動脈枝位置異常	1 (0.8) [0.7]		1 (1.0) [2.3]	
		肺中葉欠損	35 (27) [27.3]	36 (34) [32.6]	36 (38) [45.6]	8 (67) [52.8]
		腎盂拡張		1 (0.9) [1.0]		
		《総内臓変異胎児数》	36 (28) [28.0]	37 (35) [33.6]	39 (41) ↑ [49.2]	8 (67) [52.8]
		[その他：分類不能] 肝臓梗塞	1 (0.8) [0.7]		1 (1.0) [0.5]	
		膀胱周囲の凝血	1 (0.8) [0.7]		3 (3.1) [5.3]	1 (8.3) [8.3]
		卵巣出血	3 (2.3) [3.8]	3 (2.8) [2.4]	3 (3.1) [4.4]	
		《総分類不能内臓異常胎児数》	5 (3.9) [5.3]	3 (2.8) [2.4]	7 (7.3) [10.2]	1 (8.3) [8.3]
骨 格 異 常 所 見	[奇形] 多発性奇形	多発性奇形	1 (0.8) [1.1]			
		頭蓋骨癒合				1 (8.3) ↑ [5.6]
		小切歯骨		1 (0.9) [1.0]		
		小頭頂間骨	1 (0.8) [0.6]	1 (0.9) [1.0]		
		過剰骨化部 (脊柱)			1 (1.0) [0.8]	

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: p ≤ 0.05)。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	脊柱および肋骨高度奇形			2 (2.1) [4.5]	
		頸椎欠損		1 (0.9) [1.0]		1 (8.3) ↑ [5.6]
		頸椎形態異常		1 (0.9) [0.6]	1 (1.0) [0.8]	1 (8.3) ↑ [8.3]
		頸椎半椎 (椎体軟骨片側)		1 (0.9) [0.6]		
		頸椎高度奇形		1 (0.9) [1.0]	1 (1.0) [2.3]	
		胸椎半椎			1 (1.0) [0.8]	
		腰椎欠損			1 (1.0) [0.6]	
		尾椎形態異常 (軟骨：有)		1 (0.9) [1.0]		
		胸骨分節高度癒合 (骨板)	1 (0.8) [1.1]	3 (2.8) [2.3]	2 (2.1) [2.3]	
		短肋骨 (軟骨不連続)		1 (0.9) [1.0]	8 (8.3) ↑ [11.1]	3 (25) ↑ [27.8]
		短肋骨 (軟骨：有)		1 (0.9) [5.0]	1 (1.0) [0.8]	
		短肋骨 (軟骨：無)		4 (3.8) ↑ [7.3]	3 (3.1) ↑ [2.3]	1 (8.3) ↑ [5.6]
		肋骨分岐 (軟骨：有)			1 (1.0) [0.6]	
		肩峰分離 (軟骨変化：有)		1 (0.9) [0.8]		
		前肢指骨小型 (軟骨：有)			1 (1.0) [0.8]	
《総骨格奇形胎児数》	3 (2.3) [2.8]	9 (8.5) [11.9]	19 (20) ↑ [24.0]	5 (42) ↑ [41.7]		

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑ : P ≤ 0.05、↑↑ : P ≤ 0.01)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	[変異]				
		頭頂間骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)		1 (0.9) [1.0]		
		舌骨の骨化遅延 (軟骨：有)	5 (3.9) [3.4]	16 (15) ↑[13.9]	13 (14) ↑[12.8]	3 (25) ↑[19.4]
		舌骨の骨化遅延 (軟骨変化：有)		1 (0.9) [0.8]		
		頭頂骨の孔	2 (1.6) [1.3]		1 (1.0) [0.8]	
		頭蓋骨分離	3 (2.3) [2.0]	2 (1.9) [3.3]	1 (1.0) [0.5]	1 (8.3) [5.6]
		前頭骨間の過剰骨化部		1 (0.9) [1.7]	1 (1.0) [0.9]	
		鼻骨・前頭骨間の過剰骨化部	2 (1.6) [1.7]	6 (5.7) [4.8]	1 (1.0) [0.6]	2 (17) ↑[11.1]
		頸椎椎体の片側骨化 (ダンベル状椎体軟骨)		1 (0.9) [1.0]	1 (1.0) [1.1]	
		頸椎椎体の二分骨化 (ダンベル状椎体軟骨)		1 (0.9) [1.0]		
		頸椎椎体の骨化遅延 (軟骨変化：無)		8 (7.5) ↑[6.9]	26 (27) ↑[24.1]	9 (75) ↑[61.1]
		頸椎椎体の未骨化 (軟骨変化：無)	1 (0.8) [0.7]	1 (0.9) [1.0]	6 (6.3) ↑[5.8]	
		頸椎椎体間の過剰骨化部	1 (0.8) [0.7]	2 (1.9) [1.7]	22 (23) ↑[19.3]	2 (17) ↑[13.9]
		頸椎椎弓間の過剰骨化部	1 (0.8) [0.7]	1 (0.9) [0.6]	2 (2.1) [2.3]	
		頸椎椎弓の骨化遅延 (軟骨：有)		1 (0.9) [0.8]		
頸椎椎体ダンベル状骨化 (ダンベル状椎体軟骨)	1 (0.8) [0.6]					

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸椎椎体ダンベル状骨化 (軟骨変化：無)			1 (1.0) [0.8]	
		胸椎椎体ダンベル状骨化 (ダンベル状椎体軟骨)			1 (1.0) [2.3]	
		胸椎過剰		31 (29) ↑ [29.9]	51 (53) ↑ [49.9]	12 (100) ↑ [100]
		腰椎過剰		2 (1.9) [1.6]	3 (3.1) ↑ [4.3]	
		仙椎形態異常		8 (7.5) ↑ [7.3]	9 (9.4) ↑ [12.7]	
		胸骨分節の未骨化 (軟骨変化：無)	9 (7.0) [6.1]	3 (2.8) [3.9]	2 (2.1) [1.3]	
		胸骨分節の骨化遅延 (軟骨変化：無)	59 (46) [46.1]	21 (20) [27.9]	16 (17) [16.6]	
		胸骨分節形態異常 (軟骨変化：無)	14 (11) [10.5]	28 (26) ↑ [28.0]	30 (31) ↑ [31.6]	7 (58) ↑ [69.4]
		胸骨分節癒合 (軟骨変化：無)	11 (8.6) [8.0]	7 (6.6) [5.0]	12 (13) [10.9]	3 (25) [33.3]
		胸骨分節過剰骨化部 (軟骨変化：無)	1 (0.8) [1.1]	1 (0.9) [0.7]	6 (6.3) [6.1]	2 (17) ↑ [25.0]
		胸骨分節の片側骨化 (軟骨変化：無)				1 (8.3) ↑ [5.6]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨：有)	13 (10) [8.7]	58 (55) ↑ [54.7]	66 (69) ↑ [71.5]	12 (100) ↑ [100]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨：無)	15 (12) [10.7]	35 (33) ↑ [27.6]	30 (31) ↑ [27.3]	1 (8.3) [8.3]
		頸肋 (軟骨：無)			1 (1.0) [0.8]	
		指骨の骨化遅延 (軟骨：有)		1 (0.9) [1.0]		
		距骨の骨化遅延 (軟骨：有)	2 (1.6) [1.1]		1 (1.0) [4.5]	
距骨の未骨化 (軟骨：有)		1 (0.9) [1.0]				

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5
		L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	《総骨格変異胎児数》	93 (73) [70.5]	98 (92) ↑ [93.8]	93 (97) ↑ [97.9]	12 (100) ↑ [100]
		[分類不能軟骨所見]				
		二分剣状突起	2 (1.6) [1.3]	1 (0.9) [1.7]		1 (8.3) [16.7]
		肋軟骨と胸骨分節 の非接合	21 (16) [18.0]	2 (1.9) [2.3]	2 (2.1) [1.5]	
		胸骨分節過剰軟骨 部		3 (2.8) ↑ [2.3]	11 (11) ↑ [9.4]	5 (42) ↑ [41.7]
		肋軟骨癒合		1 (0.9) [0.8]	5 (5.2) ↑ [6.7]	2 (17) ↑ [22.2]
		ノブ状肋軟骨	4 (3.1) [3.4]	5 (4.7) [4.0]	1 (1.0) [0.8]	1 (8.3) [8.3]
		肋軟骨分岐		2 (1.9) [1.6]	2 (2.1) [2.3]	
		肋軟骨の位置異常		1 (0.9) [1.0]	3 (3.1) ↑ [4.9]	
		二分肋軟骨		1 (0.9) [0.6]		
		小型肩峰		1 (0.9) [0.7]		
			《総分類不能軟骨部 異常胎児数》	25 (20) [21.4]	15 (14) [13.4]	19 (20) [20.4]
	外表・内臓・骨格において 奇形を示した胎児数	7 (5.5) [6.1]	13 (12) [19.3]	25 (26) ↑ [35.4]	5 (42) ↑ [41.7]	
	外表・内臓・骨格において 変異を示した胎児数	101 (79) [78.1]	99 (93) ↑ [94.6]	93 (97) ↑ [97.9]	12 (100) ↑ [100]	

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均% (Wilcoxon 検定 ↑: P ≤ 0.05、↑↑: P ≤ 0.01)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)	0	5	5	5	
	L-チロシン (%)	0	0	0.5	1.5	
胎 児 動 物	器官重量1 検査匹数 (雄/雌)	29/32	20/31	22/24	3/3	
	雄 最終体重 (g) <sup>w</sup>	38.041	39.245	↓ 33.932	31.733	
	腎臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	0.401	0.410	↓ 0.329	0.327
		相対重量 (%)	1.056	1.045	↓ 0.976	1.031
	肝臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	2.542	2.751	2.456	2.510
		相対重量 (%)	6.661	↑ 6.999	↑ 7.200	7.920
	雌 最終体重 (g) <sup>w</sup>	38.194	37.910	↓ 35.204	35.233	
	腎臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	0.408	0.388	↓ 0.348	0.313
		相対重量 (%)	1.071	1.027	0.991	0.889
	肝臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	2.590	2.572	2.479	2.613
		相対重量 (%)	6.766	6.773	7.007	7.421
	器官重量2 検査匹数 (雄/雌)	30/37	23/32	21/30	1/5	
	雄 最終体重 (g) <sup>w</sup>	38.657	37.726	35.486	30.300	
	腎臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	0.435	0.417	0.383	0.340
		相対重量 (%)	1.123	1.104	1.082	1.129
	肝臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	2.869	2.728	2.818	2.480
		相対重量 (%)	7.402	7.228	↑ 7.930	8.191
	雌 最終体重 (g) <sup>w</sup>	38.203	37.572	↓ 34.323	↓ 30.900	
	腎臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	0.410	0.401	↓ 0.353	↓ 0.330
		相対重量 (%)	1.074	1.065	1.031	1.057
肝臓 <sup>w</sup>	絶対重量 (g)	2.742	2.787	2.566	2.336	
	相対重量 (%)	7.169	7.375	7.466	7.546	
血清チロシン濃度 (μmol/L) <sup>w</sup>						
	雄	125.21	↑ 861.94	↑ 1263.68	↑ 1990.77	
	雌	122.43	↑ 865.58	↑ 1121.89	↑ 2157.73	
血清 4-ヒドロキシフェニル酢酸**濃度 (μg/mL)						
	雄	0.190	2.72	3.41	-	
	雌	0.196	2.55	3.88	-	
血清 4-ヒドロキシフェニル乳酸**濃度 (μg/mL)						
	雄	0.431	16.1	29.1	-	
	雌	0.466	14.3	21.2	-	
組織検査	検査動物数	雌雄各 5	雌雄各 5	雌雄各 6	雌 4 : 雄 5	
腎臓、肝臓、尿管						

w : Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑↓ : P ≤ 0.05、↑↓ : P ≤ 0.01

\*\* : チロシン分解産物。- : 測定せず、空欄は異常所見無しを示す。

器官重量1 : イソフルラン麻酔下断頭屠殺例

器官重量2 : ペントバルビタール皮下投与屠殺例。

12) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A37)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: 16から21週齢のヒマラヤウサギ (Chbb:HM (未交配)) を入荷し、5日間以上の馴化期間後に人工授精させて1群25匹の妊娠動物を得た。

投与期間: 器官形成期間 23 日間 (妊娠 6~28 日) の検体投与に加え、L-チロシンを 10000 ppm (1.0%) の濃度で混合した飼料を 25 日間 (妊娠 5~29 日) 併用投与した。

(2005 年 2 月 21 日実験開始~3 月 22 日解剖終了、2005 年 7 月 31 日実験完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、5 mg/kg/日の投与レベルで、妊娠 6 日から 28 日 (人工授精日を妊娠 0 日とし、着床から分娩予定日前日まで) までの 23 日間、1 群の妊娠ウサギに毎日 1 回強制経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、2、4、6、9、11、14、16、19、21、23、25、28、29 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠期間 (妊娠 1~29 日) を通して毎日測定した。妊娠 29 日目にペントバルビタールの静脈内注射により屠殺して帝王切開を行い、子宮重量 (切開前)、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。なお、妊娠 7~12 日に各群 8 例、妊娠 28~29 日に全動物の耳介静脈から採血を行い、血清チロシン濃度を測定した。全ての母動物の腎臓と肝臓の重量を測定した。また、母動物の腎臓、肝臓および尿管を 4%ホルムアルデヒド液で固定したが、病理組織学的検査は実施しなかった。

生存胎児: 帝王切開時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。同時に胎児の生死ならびに胎盤、臍帯、胎膜、胎水の状態を観察するとともに胎盤重量を測定した。各母動物について約半数例の胎児を採血のためイソフルラン麻酔下で断頭した。得られた血清を冷凍保存した。残りの胎児はペントバルビタールの皮下投与により屠殺した。屠殺後、腹腔・胸腔における臓器の形態的異常の観察と性別の判定を行った。全ての胎児の腎臓と肝臓の重量を測定した。断頭後の頭部はブアン液で固定後、約 10 枚の横断切片を作製して検査した。全ての胎児 (一部は頭部無し) を剥皮後、エタノールで固定した。数日固定した後、頭部を残

した胎児について頭頂骨部分を横断して脳の観察を行った。その後、更に固定し、骨格染色を施し骨格異常の有無を検査した。また、各群の一部の胎児の腎臓、肝臓および尿管を4%ホルムアルデヒド液で固定したが、病理組織学的検査は実施しなかった。

結果：概要を次頁以降の表に示した。

検体および検体+L-チロシン併用投与により、母動物の妊娠7～12日における平均血清チロシン濃度は、先の試験（資料No.毒A36）における対照群の平均値（約100 nM/mL）より約14倍（すなわち約1400 nM/mL）高値を示した。

母動物の一般状態の観察所見、摂餌量、体重値、肝臓重量および腎臓重量において、一般的な全身性の母動物毒性は認められなかった。

3匹の母動物（No. 27、29および40）で子宮内に生存胎児が認められず、ごく初期の再吸収像のみが認められた。これは、着床後胚損失率の著しい増加（背景データの対照群では8.1%であったのに対し41.2%）と生存可能な胎児数の減少（背景データの対照群では母動物あたり6.3匹であったのに対し、母動物あたり5.2匹）が主な原因と考えられる。帝王切開のその他の観察・測定項目には検体投与に関連した所見は認められなかった。背景データの平均値（雌雄併せて36.2 g）と比較して、平均胎児体重が減少（雌雄併せて34.6 g）した。背景データの対照群における内臓奇形発生率（3.7%～6.2%）と比較して、胎児における内臓奇形発生率が増加した（15.8%）。ほとんどの異常胎児で奇形が認められ、母動物No. 39の雌胎児No. 4では片側性の腎臓/尿管欠損が認められた。背景データの対照群におけるそれぞれの発生率（骨格奇形発生率0%～5.0%、骨格変異発生率76.3%～78.9%）と比較して、胎児の骨格奇形発生率（17.0%）および骨格変異発生率（94.4%）の増加が認められた。骨格奇形は頭蓋骨、脊柱、肋骨、胸骨および趾骨に認められた。

これらの変化は血漿中のチロシン濃度の顕著な増加と関連しているようであった。

本追加試験においても血清チロシン濃度と発生毒性には因果関係が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群	検体 (mg/kg/日)	5	
	L-チロシン (%)	1.0	
1 群当たりの動物数		25	
親 動 物	一般状態		
	死亡数	0 (0.0)	
	体重変化 (g)	0 - 6 日	64.1
		6 - 28 日	209.9
		0 - 29 日	288.2
	補正体重増加量 (g) *	-10.6	
	摂餌量 (g) **	0 - 6 日	117.4
		6 - 28 日	108.1
		0 - 29 日	109.3
	妊娠数	24 (96)	
	剖検所見		
	肺 : 中葉欠損	1 (4.0)	
	子宮 : 子宮角欠損	1 (4.0)	
	器官重量	最終体重 (g)	2779.6
	腎臓	絶対重量 (g)	14.456
		相対重量 (%)	0.52
	肝臓	絶対重量 (g)	57.989
		相対重量 (%)	2.084
	妊娠子宮 (g)		234.7
	血清チロシン濃度 (μmol/L)		
	7 日	769.48 [8]	
	8 日	1188.65 [8]	
	9 日	1393.84 [8]	
	10 日	1771.59 [8]	
	11 日	1641.49 [8]	
	12 日	1730.06 [8]	
	28 日	998.34 [25]	
	29 日	548.84 [25]	

空欄は該当する動物無しを示す。

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は各群の検査動物数。

\* : (妊娠 29 日の最終体重) - (切開前の子宮重量) - (妊娠 6 日の体重)

\*\* : 各測定日の平均値の平均値を示す。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	5
		L-チロシン (%)	1.0
親 動 物	着 床 所 見	検査動物数	24
		母動物数 (生存児有)	21
		母動物数 (全吸収胚)	3
		平均黄体数	7.8
		平均着床数	7.0
		平均生存胎児数	5.2
		(%)	67.3
		平均吸収胚数	2.5
		(%)	41.2
		平均着床前胚死亡率	(9.9)
平均着床後胚死亡率	(41.2)		

( ) 内の数値は全体数に対する%

投与群	検体 (mg/kg/日)	5		
	L-チロシン (%)	1.0		
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g)	雄 34.6		
		雌 34.9		
	平均胎盤重量 (g)	4.9		
	性比 (雄)	(49.1)		
	検査胎児数	110		
	外表異常所見	[奇形]	1 (0.9)	
		無頭	[0.7]	
		欠指	1 (0.9)	
			[0.7]	
		《総外表異常胎児数》	1 (0.9)	
			[0.7]	
	[変異]	指趾の過屈曲	3 (2.7)	
			[2.7]	
		《総外表変異胎児数》	3 (2.7)	
			[2.7]	
		内臓異常所見	[奇形]	1 (0.9)
			水頭	[1.2]
	膜性心室中隔欠損		2 (1.8)	
			[1.2]	
	胆嚢欠損		10 (9.1)	
	[11.1]			
腎臓欠損	1 (0.9)			
	[2.4]			
尿管欠損	1 (0.9)			
	[2.4]			
《総内臓奇形胎児数》	14 (13.0)			
	[15.8]			
[変異]	頸動脈枝位置異常	5 (4.5)		
		[4.6]		
	肺中葉欠損	7 (6.4)		
		[6.0]		
《総内臓変異胎児数》	11 (10.0)			
	[9.8]			

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

投与群		検体 (mg/kg/日)	5
		L-チロシン (%)	1.0
内臓異常所見	[その他：分類不能] 膀胱周囲の凝血	1 (0.9) [0.7]	
	《総分類不能内臓異常胎児数》	1 (0.9) [0.7]	
胎児動物骨格異常所見	[奇形] 無頭蓋	1 (0.9) [0.7]	
	脊柱高度奇形	1 (0.9) [0.6]	
	頸椎形態異常	1 (0.9) [0.7]	
	頸椎弓分離 (軟骨：有)	1 (0.9) [4.8]	
	胸椎弓過剰および肋骨過剰 (軟骨：有)	1 (0.9) [2.4]	
	胸骨分節高度癒合 (骨板)	1 (0.9) [2.4]	
	肋骨分岐 (軟骨：有)	1 (0.9) [0.6]	
	短肋骨 (軟骨不連続)	7 (6.4) [7.0]	
	短肋骨 (軟骨：有)	1 (0.9) [0.6]	
	短肋骨 (軟骨：無)	4 (3.6) [2.3]	
	肋間肋骨 (軟骨：無)	1 (0.9) [0.5]	
	肋骨欠損	1 (0.9) [0.6]	
	指趾骨欠損	1 (0.9) [0.7]	
	《総骨格奇形胎児数》	14 (13) [17.0]	

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

投与群		検体 (mg/kg/日)	5
		L-チロシン (%)	1.0
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	[変異] 鼻骨・前頭骨間の過 剰骨化部	2 (1.8) [3.1]
		舌骨の骨化遅延 (軟骨：有)	4 (3.6) [4.3]
		頭蓋骨分離	8 (7.3) [13.0]
		前頭骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)	1 (0.9) [1.2]
		頭頂骨の骨化遅延 (軟骨変化：無)	1 (0.9) [1.2]
		頸椎椎体の骨化遅 延 (軟骨変化：無)	25 (23.0) [20.1]
		頸椎椎体の骨化遅 延 (軟骨：有)	1 (0.9) [1.2]
		頸椎椎弓間の過剰 骨化部	4 (3.6) [2.8]
		頸椎椎体間の過剰 骨化部	10 (9.1) [10.9]
		頸椎椎体の未骨化 (軟骨変化：無)	6 (5.5) [8.3]
		胸椎過剰	69 (63.0) [66.2]
		胸椎椎体の骨化遅 延 (軟骨変化：無)	1 (0.9) [0.7]
		腰椎過剰	3 (2.7) [2.1]
		仙椎形態異常	6 (5.5) [4.8]
		胸骨分節の未骨化 (軟骨変化：無)	5 (4.5) [2.9]
胸骨分節の骨化遅 延 (軟骨変化：無)	12 (11.0) [9.8]		

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

投与群		検体 (mg/kg/日)	5
		L-チロシン (%)	1.0
胎 児 動 物	骨 格 異 常 所 見	胸骨分節癒合 (軟骨変化：無)	12 (11.0) [13.5]
		胸骨分節形態異常 (軟骨変化：無)	32 (29.0) [40.1]
		胸骨分節過剰骨化 部 (軟骨変化：無)	6 (5.5) [7.6]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨：有)	73 (66.0) [68.3]
		過剰肋骨 (第 13) (軟骨：無)	27 (25.0) [26.1]
		距骨の骨化遅延 (軟骨：有)	3 (2.7) [3.7]
		《総骨格変異胎児数》	105 (95) [94.4]
		[分類不能軟骨所見] 肋軟骨と胸骨分節 の非接合	5 (4.5) [5.8]
		ノブ状肋軟骨	1 (0.9) [0.7]
		胸骨分節過剰軟骨 部	7 (6.4) [8.4]
		肋軟骨癒合	5 (4.5) [8.8]
		肋軟骨の位置異常	2 (1.8) [1.1]
		二分肋軟骨	1 (0.9) [0.6]
		肋軟骨分岐	2 (1.8) [1.2]
		《総分類不能軟骨部 異常胎児数》	20 (18.0) [23.0]
		外表・内臓・骨格において 奇形を示した胎児数	24 (22) [25.7]
		外表・内臓・骨格において 変異を示した胎児数	106 (96.0) [95.2]

( ) 内の数値は全体数に対する%。

[ ] 内の数値は1腹当たりの平均%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群		検体 (mg/kg/日)	5
		L-チロシン (%)	1.0
胎 児 動 物	器官重量1 検査匹数 (雄/雌)		30/21
	雄	最終体重 (g)	33.353
	腎臓	絶対重量 (g)	0.31
		相対重量 (%)	0.929
	肝臓	絶対重量 (g)	2.206
		相対重量 (%)	6.598
	雌	最終体重 (g)	35.124
	腎臓	絶対重量 (g)	0.328
		相対重量 (%)	0.933
	肝臓	絶対重量 (g)	2.419
		相対重量 (%)	6.863
	器官重量2 検査匹数 (雄/雌)		24/35
	雄	最終体重 (g)	32.683
	腎臓	絶対重量 (g)	0.322
		相対重量 (%)	0.982
	肝臓	絶対重量 (g)	2.301
相対重量 (%)		6.992	
雌	最終体重 (g)	34.063	
腎臓(34匹)	絶対重量 (g)	0.325	
	相対重量 (%)	0.962	
肝臓	絶対重量 (g)	2.433	
	相対重量 (%)	7.13	

器官重量1：イソフルラン麻酔下断頭屠殺例、  
器官重量2：ペントバルビタール皮下投与屠殺例。

13) マウスを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 A38)

試験機関: Argus Research Laboratories (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

供試動物: ICR 系(Crl:CD-1(ICR)BR)妊娠マウス (投与開始時 15~16 週齢)、1 群 25 匹

投与期間: 器官形成期間 12 日間 (妊娠 6 日~17 日) 投与

(2002 年 6 月 25 日実験開始~8 月 23 日最終解剖)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、30、200、1000 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 6 日から 17 日 (膣栓が認められた日を妊娠 0 日とした) までの 12 日間、毎日 1 回強制経口投与した。投与液量は体重 1 kg 当たり 10 mL とし、最新体重値に基づいて個体毎に算出した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。

試験開始前に、別バッチ (N26) の検体を用いた十分低濃度 (0.1 mg/L) の検体液 (媒体は水) の分析を行い、1 週間の室温保存安定性を得た。また、調製開始時および最終調製時の 2 回、全用量の検体懸濁液の濃度分析を行い、設定濃度に対する割合が 96.7~106.0%の範囲であることが確認された。調製開始時の懸濁液については、均一性も確認された。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 生死を毎日 2 回観察した。一般状態は、馴化期間中は週 1 回、投与期間中は投与前および投与後約 60±10 分の 2 回、流産および早産の有無を含め観察した。体重を馴化期間中は週 1 回、妊娠 0 日、妊娠 6 から 18 日までは毎日測定し、測定期間中の体重変化量も算出した。さらに最終解剖後に補正体重増加量 (妊娠 18 日の体重 - 妊娠子宮重量) を算出した。妊娠 18 日に全生存動物を炭酸ガスにより安楽死させ、全血を採取し、各群約半数の動物の血清サンプルについては血液生化学検査用に、残りの動物の血清サンプルについてはチロシン濃度測定用に供した。血液生化学検査では、総蛋白、トリグリセライド、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALK)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウムおよび塩素の各項目を測定した。採血後動物を剖検し、肉眼病理検査を行い、妊娠子宮、肝臓、脾臓、腎臓および副腎重量を測定した。また、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児 (早期吸収、後期吸収、死亡胎児) 数を記録した。

死亡動物および早産動物は剖検し、妊娠状態および子宮内容物を記録した。

生存胎児；親動物の剖検時に、体重を測定し外表異常の観察を行った。腹部臓器を観察することにより胎児の性別を確認した。同腹の生存胎児の内、約半数を骨格検査に、残りの半数を内臓検査に供した。早産により娩出された出産児は、胎児と同様に検査した。

結果：概要を次々頁以降の表に示した。

[母動物への影響]

1000 mg/kg/日群で妊娠6～9日の体重増加量が対照群に比べて統計学的に有意に減少した。臓器重量では、1000 mg/kg/日群では肝臓相対重量が統計学的に有意に増加した。また、200 mg/kg/日群で脾臓相対重量が有意に減少したが、同変化は用量に関連しないため、検体投与とは関係のない変化と判断した。血液生化学検査では1000 mg/kg/日群で血清アラニンアミノトランスフェラーゼ活性およびカルシウム濃度が有意に増加した。また、血清ナトリウム濃度が全ての検体投与群で有意に増加したが、その増加に用量依存性はなく、用量設定試験の1000 mg/kg/日群では血清ナトリウム濃度に影響はみられておらず、同所見の毒性学的意義は不明であった。さらに、1000 mg/kg/日群で血清クレアチニン濃度が有意に増加したが、その平均値はすべて同じであったため、生物学的な重要性はなかった。30 mg/kg/日群で血清塩素濃度が有意に増加したが、用量と関連しておらず、検体投与とは関係のない変化と判断した。

30 mg/kg/日以上で血清チロシン濃度の有意な用量依存性の増加が認められた。30 mg/kg/日群における血清チロシン濃度の増加（2～3倍）は、有害な生物学的影響とは考えられなかった。これに対し、200および1000mg/kg/日群では血清チロシン濃度が大量（6～10倍）に増加し、検体投与による毒性影響と判断された。

また、帝王切開時の検査項目および母動物ごとの胎児検査項目には、高用量（1000 mg/kg/日）群まで検体投与による影響は認められなかった。

[胎児への影響]

検体投与に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg/日群で同腹児数および1腹当たりの生存胎児数が有意に増加したが、用量と関連しておらず、背景データの範囲内であったため、この増加は検体投与による影響とは考えられなかった。

データ収集期間	1997年6月～2001年6月
検査母動物数	626匹
平均生存胎児数（範囲）	11.8 (7.8-13.8)

外表所見

検体投与に関連した所見は認められなかった。



## 本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

外表奇形として、外脳が30 mg/kg/日群の1例 (0.4%) に、外表変異として、左眼瞼開裂が200 mg/kg/日群の1例 (0.3%)、後肢、前足あるいは後足の内転が対照群を含む各群に散見されたが、いずれも統計学的に有意な発生率ではなく、検体の用量との関連性も認められなかった。

### 内臓所見

検体投与に関連した所見は認められなかった。

内臓奇形として、右腎臓欠損が200 mg/kg/日群の1例 (0.7%) に、内臓変異として、網膜皺壁が30および200 mg/kg/日群の各1例 (それぞれ0.8%および0.7%)、左臍動脈遺残が対照群を含む各群に散見されたが、いずれも統計学的に有意な発生率ではなく、検体の用量との関連性も認められなかった。

### 骨格所見

検体投与に関連した所見は認められなかった。

骨格奇形として、30 mg/kg/日群の1例に前頭骨の癒合および頭頂骨、頭頂間骨ならびに上後頭骨の未骨化が、200 mg/kg/日群の1例に左後肢の過剰指が指骨とともに認められた。

骨格変異として、前頭骨の骨化遅延、前頭間骨を含む前頭骨、上後頭骨の孔、二分上後頭骨、第七頸椎の頸肋、二分剣状突起、二分胸骨核、胸骨核非対称、第七胸椎の小椎体および椎弓との癒合、肋骨湾曲が対照群を含む各群に散見されたが、いずれも統計学的に有意な発生率ではなく、検体の用量との関連性も認められなかった。

骨化進行度では、30および200 mg/kg/日群で胸椎数および肋骨対数の腹単位の平均が有意な増加を示し、それに関連した腹単位の平均腰椎数が有意な減少を示した。しかし、発生頻度が用量依存性ではなく、背景的に認められる範囲を超えるものでもなかったため、これらの差は検体投与によるものとは考えられなかった。

データ収集期間	1997年6月～2001年6月
検査胎児数	1990匹
平均胸椎数 (範囲)	13.39 (13.22～13.78)
平均腰椎数 (範囲)	5.61 (5.21～5.78)
平均肋骨対数 (範囲)	13.32 (13.17～13.73)

母動物に対する影響として、200および1000 mg/kg/日群では血清チロシン濃度が大量に増加し、さらに1000 mg/kg/日群では一時的な体重増加量の減少、肝臓相対重量の増加、ならびに血清アラニンアミノトランスフェラーゼ活性および血清カルシウム濃度の増加が認められた。

胎児への影響については、最高用量である1000mg/kg/日においても全く影響が認められなかった。

以上の結果から、母動物に対する無毒性量 (NOAEL) は 30 mg/kg 体重/日であり、胎児に対する無毒性量 (NOAEL) は 1000 mg/kg 体重/日を越えるものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)	0	30	200	1000		
1群当たりの動物数	25	25	25	25		
母動物	妊娠数	25 (100)	24 (96)	24 (96)	24 (96)	
	一般状態 脱毛			1		
	死亡数	0 (0.0)	#1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	早産数	2 (8.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	
	体重変化 (g) <sup>§</sup> 0 - 6日	3.0	3.0	2.6	3.8	
		6 - 9日	2.0	2.4	1.9	↓1.0
		0 - 18日 (動物数)	26.1 (23)	28.0 (22)	29.0 (22)	27.0 (23)
	剖検所見 空腸：憩室	1				
		脾臓：黄褐色の嚢胞			1	
		腎臓：小型			1	
	検査動物数	23	22	22	23	
	臓器重量\$ 妊娠子宮 (g)	20.0	20.8	22.9	20.0	
		肝臓相対重量 (%)	4.464	4.593	4.449	↑4.784
		脾臓相対重量 (%)	0.233	0.249	↓0.219	0.224
	検査動物数	12	11	12	12	
	血液生化学検査\$	クレアチニン(mg/dL)	0.1	0.1	0.1	↑0.1
		ALT(U/L)	34	39	43	↑49
		カルシウム(mg/dL)	10.0	9.7	9.9	↑10.5
		ナトリウム(mmol/L)	146	↑157	↑154	↑152
		塩素(mmol/L)	108	↑115	111	108
		検査動物数	11	12	11	12
	血清チロシン*(μmol/L)	47.31	↑130.88	↑261.31	↑413.64	
	着床所見	検査動物数	23	22	22	23
平均黄体数		13.8	13.6	14.6	14.2	
平均着床数		13.2	12.8	14.1	13.0	
平均同腹児数		11.2	11.3	↑13.1	11.0	
生存胎児数		256	246	287	252	
平均生存胎児数		11.1	11.2	↑13.0	11.0	
死亡胎児数		2	3	2	2	
平均死亡胎児数		0.1	0.1	0.1	0.1	
平均吸収胚数		2.0	1.5	1.0	2.0	
胚・胎児死亡率		(16.0)	(14.6)	(7.6)	(17.3)	

#：事故死（気管穿孔）、\$：分散分析/Dunnnett 検定/Kruskal-Wallis 検定/Dunnnett 検定/Fisher の直接確率検定 ↑↓：P≤0.05、↑↓：P≤0.01

\*：Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 ↑：P≤0.01、有意水準：P≤0.05

K：Kruskal-Wallis 検定/Dunnnett 検定/Fisher の直接確率検定 ↑：P≤0.05

空欄は正常あるいは該当する動物なしを示す。( ) 内の数値は全体数に対する%。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

投与群 (mg/kg/日)		0	30	200	1000	
胎児	平均胎児重量 (g)	雄 1.41	1.46	1.40	1.45	
		雌 1.36	1.39	1.38	1.41	
性比 (雄)		(55.4)	(53.9)	(52.4)	(44.9)	
外表異常	検査胎児数	258	249	289	254	
	[奇形] 外脳		1 (0.4)			
	[変異] 左眼瞼開裂			1 (0.3)		
	後肢、前足あるいは後足の内転	1 (0.4)	2 (0.8)	5 (1.7)	3 (1.2)	
内臓異常	検査胎児数	120	118	137	123	
	[奇形] 右腎臓欠損			1 (0.7)		
	[変異] 網膜皺壁		1 (0.8)	1 (0.7)		
	左臍動脈遺残	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.7)	3 (2.4)	
胎児動物	検査胎児数	138	131	152	131	
	[奇形] 前頭骨の癒合		1 (0.8)			
	頭頂骨の未化骨		1 (0.8)			
	頭頂間骨の未化骨		1 (0.8)			
	上後頭骨の未化骨		1 (0.8)			
	左後肢の過剰指			1 (0.7)		
	左後肢の過剰指骨			1 (0.7)		
	[変異] 前頭骨の骨化遅延	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (3.3)	3 (2.3)	
	前頭間骨を含む前頭骨	7(5.1)	6(4.7)	3(2.0)	2(1.5)	
	上後頭骨の孔	1(0.7)	1(0.8)			
	二分上後頭骨	1(0.7)	1(0.8)		1(0.8)	
	第七頸椎の頸肋	3(2.2)	3(2.3)	1(0.7)		
	二分剣状突起	1(0.7)		1(0.7)	1(0.8)	
	二分胸骨核	3(2.2)	2(1.6)	3(2.0)		
	胸骨核非対称	1(0.7)	2(1.6)		2(1.5)	
	第七胸椎の小椎体および椎弓との癒合	1(0.7)				
	肋骨湾曲	1(0.7)				
	[骨化数]	検査胎児数	137	128	151	130
		平均胸椎数	13.17	↑13.41	↑13.48	13.36
		平均腰椎数	5.80	↓5.58	↓5.52	5.63
	平均肋骨対数	13.13	↑13.38	↑13.42	13.30	

§ : 分散分析 / Dunnett 検定 / Kruskal-Wallis 検定 / Dunnett 検定 / Fisher の直接確率検定

↑↓ : P ≤ 0.05、↑↓ : P ≤ 0.01

空欄は該当する動物なしを示す。括弧内の数値は全体数に対する%。

⑰ 変異原性試験

1) 細菌(ネズミチフス菌/大腸菌)を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 A39)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、標準プレート法およびプレインキュベーション法で行なった。検体は DMSO に溶解し、標準プレート法では 20~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量、プレインキュベーション法では 4~2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量とした。両方法とも用量あたり 3 プレートを使用した。陽性対照として、S9 mix 非存在下で MNNG (N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン)、AAC (9-アミノアクリジン)、NOPD (4-ニトロ-o-フェニレンジアミン)、4-NQO (4-ニトロキノリン-N-オキシド) を、S9 mix 存在下で 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。S9 mix 非存在下の TA98 については、標準プレート法 (3000~7000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量で 2 回実施) およびプレインキュベーション法 (同用量で 1 回実施) で追加試験を行った。

判定基準: S9 mix の有無にかかわらず、少なくとも 1 種類の試験菌株で復帰コロニー数が溶媒対照の約 2 倍に増加し、かつ用量依存性を示す結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果: 結果を次頁以降の表に示した。最初の試験で、両方法の S9 mix 非存在下の TA98 において、2500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  以上の濃度で復帰変異コロニー数が僅かに増加する傾向がみられたことから、同菌株を用いて確認試験を実施した。確認試験 1 回目のプレインキュベーション法 (3000~7000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量) では、コロニーの形成が唯一認められた 3000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  で復帰変異コロニー数が僅かに増加し、再現性が認められたが、標準プレート法 (同用量) において陽性反応が認められた。したがって、標準プレート法 (同用量) のみで 2 回目の確認試験を実施した結果、TA98 での陽性反応が確認された。

一方、陽性対照として用いた MNNG、AAC、NOPD、4-NQO および 2-AA では、すべての試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、当該試験条件下では検体 (バッチ番号: N26) は弱い変異原性を有しているものと判断された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

標準プレート法 (表中の数値は3プレートの平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	111	16	29	28	10
検体	20	-	107	19	33	25	7
	100	-	104	16	31	22	8
	500	-	104	16	29	25	5
	2500	-	96	15	25	38	3
	5000	-	111	9	26	40	5
対照 (DMSO)	-	+	106	18	37	31	8
検体	20	+	114	13	30	28	6
	100	+	107	13	38	29	9
	500	+	102	13	34	27	7
	2500	+	86	11	21	33	5
	5000	+	49*	4*	13*	24*	5*
陽性 対照	MNNG	5.0	-	674	722		
	AAC	100	-				350
	NOPD	10	-			562	
	4-NQO	5.0	-			657	
	2-AA	2.5	+	647	106		575
	2-AA	60	+			213	

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NOPD : 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

2-AA : 2-aminoanthracene

\* : 抗菌性が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

プレインキュベーション法 (表中の数値は3プレートの平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	110	17	30	31	11
検体	4	-	124	16	34	33	7
	20	-	117	15	27	29	9
	100	-	77	10	27	28	7
	500	-	83	11	29	29	7
	2500	-	87	7	32	54	5
対照 (DMSO)	-	+	109	17	29	38	9
検体	4	+	109	15	26	37	6
	20	+	109	19	30	32	7
	100	+	98	14	23	19	9
	500	+	103	11	22	25	8
	2500	+	90*	6*	16*	24*	4*
陽性 対照	MNNG	5	-	566	621		
	AAC	100	-				342
	NOPD	10	-			633	
	4-NQO	5	-			618	
	2-AA	2.5	+	562	126		609
	2-AA	60	+			234	

MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

AAC : 9-aminoacridine

NOPD : 4-nitro-o-phenyldiamine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

2-AA : 2-aminoanthracene

\* : 抗菌性が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

標準プレート法（表中の数値は3プレートの平均値）【確認試験1】

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
						TA98	
対照 (DMSO)	-	-				29	
検体	3000	-				57	
	4000	-				67	
	5000	-				113	
	6000	-				126	
	7000	-				153	
陽性 対照	NOPD	10	-			686	

NOPD : 4-nitro-o-phenylendiamine

プレインキュベーション法（表中の数値は3プレートの平均値）【確認試験1】

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
						TA98	
対照 (DMSO)	-	-				32	
検体	3000	-				50	
	4000	-				0*	
	5000	-				0*	
	6000	-				0*	
	7000	-				0*	
陽性 対照	NOPD	10	-			660	

NOPD : 4-nitro-o-phenylendiamine

\* : 抗菌性が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

標準プレート法（表中の数値は3プレートの平均値）【確認試験2】

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
						TA98	
対照 (DMSO)	-	-				31	
検体	3000	-				69	
	4000	-				76	
	5000	-				78	
	6000	-				67	
	7000	-				61	
陽性 対照	NOPD	10	-			854	

NOPD : 4-nitro-o-phenylendiamine