

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. R-4)

試験機関:

報告書作成年: 1985 年

検体純度:

供試動物: CD (SD) 妊娠ラット (試験開始時約 7~10 週齢)、一群 22 匹  
妊娠 0 日の体重範囲: 208~243 g

投与期間: 妊娠 6~15 日 (10 日間)  
(同居開始 1984 年 10 月 14 日~最終剖検 1984 年 11 月 27 日)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、0、150、550 及び 2000 mg/kg/日の用量で妊娠 6~15 日までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒を同様に投与した。

また、膣栓及び膣内に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態及び生死について毎日観察した。妊娠 0、3、6~15、17 及び 20 日に体重を測定し、摂餌量を週 2 回測定した。

妊娠 20 日に屠殺して剖検した後、卵巣と子宮を摘出して黄体数を数えると共に、妊娠子宮重量を測定した。また、生存、死亡胎児及び吸収胚の数と子宮内の位置を記録した。

生存胎児: 各胎児の体重、性別及び外表異常について検査した。また、各腹について同腹児の半数を対象に胸腔及び腹腔内を検査し、各臓器摘出後、骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児についてはブアン固定して内臓異常の有無を検査した。

結 果: 概要を表 [結果の概要] に示した。

親動物:

一般状態及び生死: 2000 mg/kg/日投与群でより軟便 (妊娠 7 日~9 日以降)、被毛の汚れ (妊娠 11 日 (1/4 匹のみ妊娠 6 日) 以降) 及び肛門周囲の汚れ (妊娠 10 日 (1/8 匹のみ妊娠 8 日) 以降) が観察された。

2000 mg/kg/日投与群の 1 匹が妊娠 16 日に死亡した。

体 重: 2000 mg/kg/日投与群では、投与期間及び最終屠殺時まで顕著な低下を示した。

550 mg/kg/日投与群では、投与終了後の妊娠 17 及び 20 日の測定値にのみ顕著な低下を示した。

妊娠 20 日の補正体重（妊娠子宮重量を除いた体重）も、2000 mg/kg/日投与群で有意な低下を示し、その程度は、妊娠 20 日の補正前体重の低下の程度に比べて小さく、胎児動物の体重低下が示唆された。

妊娠 0～20 又は 6～20 日の体重増加量は、550 及び 2000 mg/kg/日投与群で有意な減少を示した。

摂餌量；2000 mg/kg/日投与群で全投与期間中に顕著な減少を示した。また、550 mg/kg/日投与群で投与開始直後の測定時に減少した。投与終了後、2000 mg/kg/日投与群では摂餌量は回復し、投与終了直後の数日間には対照群を上回った。

剖検所見；2000 mg/kg/日投与群の 1 匹を除く全ての腹から生存胎児が得られた。妊娠子宮重量は、550 及び 2000 mg/kg/日投与群で減少した。死亡動物の剖検所見として、胃粘膜の多発性出血性潰瘍形成が認められ、これが死因と考えられた。この死亡は検体投与により起因すると考えられた。

着床所見；550 mg/kg/日投与群で対照群に比較して、着床前及び着床後胚損失率に増加が認められた。また、早期吸収胚数も同投与群で増加した。しかし、2000 mg/kg/日投与群ではこれらの所見は増加が認められなかったため、投与との関連はないと考えられた。

#### 胎児動物：

体 重；2000 mg/kg/日投与群で胎児体重が有意に低下し、550 mg/kg/日投与群で低下傾向が認められた。また、550 及び 2000 mg/kg/日投与群で体型小型（3 g 未満又は同腹児平均より 0.5 g 以上下回る胎児）数の増加が観察された。これらの投与群では、胎児体重の標準偏差は対照群より大きく、同腹児の胎児体重の標準偏差は対照群と同程度であったことから、胎児体重の腹ごとのばらつきが示唆され、胎児体重の低下は親動物に対する影響の二次的影響であると考えられた。このことは、2000 mg/kg/日投与群で胎児体重と親動物の補正体重及び投与期間中の摂餌量減少に相関がみられたことから裏付けられた。

体 長；胎児体長は統計学的に有意ではないものの 2000 mg/kg/日投与群で対照群に比較してやや低い値を示し、550 mg/kg/日投与群では極めて軽微な低下が認められた。この場合も、これらの投与群では、胎児体長の標準偏差が大きかったが、同腹児の胎児体長の標準偏差は対照群と同程度であり、腹ごとのばらつきが示唆された。

#### 剖検所見；

##### 外表検査；

550 及び 2000 mg/kg/日投与群で認められた体型小型の増加を除き、投与に関連した統計学的に有意な影響は認められなかった。重度の奇形として 2000 mg/kg/日投与群の胎児 1 匹に多発性奇形が認められた（多発性奇形は 1984～1985 年に同試験機関で実施した 6 試験において、対照群の親動物 131 匹中、2 匹の胎児で観察された）。

内臓検査；

2000 mg/kg/日投与群で肝の淡色化又は変色の頻度が増加したが、同試験機関においては、体型小型及び未成熟胎児によく認められる所見であった。

2000 mg/kg/日投与群 1 匹に奇形（片側性小眼球症）が認められた。

骨格検査；

550 及び 2000 mg/kg/日投与群の骨格において、発育遅延に伴う変異として、頭蓋骨、胸骨分節、恥骨、中手骨及び中足骨の骨化遅延が認められた。頭頂間骨の骨化遅延は腹当たりの平均発生率で比較した場合、全ての投与群で統計学的に有意であり、用量相関性が認められた。

肋骨の屈曲が全ての投与群で観察され、胎児数で比較した場合、2000 mg/kg/日おける発生率は有意に高かった。また、腹当たりの平均発生率で比較した場合、全ての投与群で有意に高く、用量相関性が認められた。（肋骨の屈曲は 1984～1985 年に同試験機関で実施した 6 試験において、対照群の親動物 131 匹中、5 匹の胎児で観察された）。

多発性奇形が認められた 2000 mg/kg 投与群の胎児 1 匹では、椎骨、肋骨又は第 3、4、5 胸骨分節及び剣状突起の骨化が認められなかった。

骨格異常の認められなかった胎児数は対照群に比較して投与群では少なかった。

以上の結果より、本試験条件下における親動物に対する無毒性量（NOAEL）は 150 mg/kg/日であった。胎児に対する影響は全ての投与群で認められたことから、胎児に対する NOAEL は 150 mg/kg/日未満と結論付けられた。

申請者註：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

申請者註 1 :

申請者註 2

表 [結果の概要]

投与量 (mg/kg/日)		0	150	550	2000	
一群当たり親動物数		22	22	22	22	
親動物	一般状態	検体投与の影響なし			軟便、被毛汚染、肛門周囲汚染	
	死亡数 (率)	0	0	0	1 (5)	
	妊娠数 (率)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	20 (91)	
	体重 (g)	妊娠 8 日	262.7 (100)	266.6 (101)	256.8 (98)	♯ <sup>a</sup> 253.8 (97)
		妊娠 9 日	267.1 (100)	271.3 (102)	261.8 (98)	♯ <sup>a</sup> 249.3 (93)
		妊娠 10 日	272.4 (100)	277.0 (102)	268.9 (99)	♯ <sup>a</sup> 248.1 (91)
		妊娠 11 日	278.4 (100)	284.4 (102)	273.8 (98)	♯ <sup>a</sup> 246.7 (89)
		妊娠 12 日	284.4 (100)	290.4 (102)	278.0 (98)	♯ <sup>a</sup> 247.7 (87)
		妊娠 13 日	289.9 (100)	294.5 (102)	281.2 (97)	♯ <sup>a</sup> 251.6 (87)
		妊娠 14 日	294.4 (100)	300.4 (102)	288.2 (98)	♯ <sup>a</sup> 259.2 (88)
		妊娠 15 日	303.0 (100)	309.2 (102)	293.4 (97)	♯ <sup>a</sup> 268.7 (89)
		妊娠 17 日	327.8 (100)	331.3 (101)	♯ <sup>a</sup> 313.0 (95)	♯ <sup>a</sup> 297.8 (91)
	妊娠 20 日	380.7 (100)	381.9 (100)	♯ <sup>a</sup> 156.3 (41)	♯ <sup>a</sup> 344.3 (90)	
	補正体重*	妊娠 20 日	298.8 (100)	304.1 (102)	290.9 (97)	♯ <sup>a</sup> 275.8 (92)
	体重増加量 (g)	妊娠 0~20 日	153.7 (100)	151.5 (99)	♯ <sup>a</sup> 127.3 (83)	♯ <sup>a</sup> 116.5 (76)
		妊娠 6~20 日	124.9 (100)	121.3 (97)	♯ <sup>a</sup> 101.8 (82)	♯ <sup>a</sup> 90.2 (72)
	摂餌量 (g/日)	妊娠 7~9 日	26.2 (100)	25.9 (99)	♯ <sup>a</sup> 22.1 (84)	♯ <sup>a</sup> 14.0 (53)
		妊娠 10~13 日	26.7 (100)	27.2 (102)	26.1 (98)	♯ <sup>a</sup> 18.0 (67)
		妊娠 17~20 日	30.8 (100)	31.1 (101)	32.2 (105)	♯ <sup>a</sup> 34.4 (112)
妊娠 7~16 日		26.8 (100)	27.2 (101)	25.3 (94)	♯ <sup>a</sup> 19.6 (73)	
妊娠 1~20 日		27.3 (100)	27.7 (101)	26.7 (98)	♯ <sup>a</sup> 24.4 (89)	
妊娠子宮重量 (g)		81.9	77.7	♯ <sup>a</sup> 65.0	♯ <sup>a</sup> 68.5	
肉眼的病理検査 (死亡動物)					胃粘膜の多発性出血性潰瘍形成	
着床所見・腹平均	検査親動物数	22	22	22	20	
	黄体数	17.6	16.7	16.0	16.3	
	生存胎児数	15.3	14.4	♯ <sup>a</sup> 12.5	13.9	
	着床前胚損失率 (%)	8.8	8.8	♯ <sup>b</sup> 12.3	9.9	
	着床後胚損失率 (%)	4.7	5.7	♯ <sup>b</sup> 10.1	5.1	
	早期吸収胚数	0.6	0.9	1.3	0.7	
	後期吸収胚数	0.0	0.1	0.0	0.0	

体重、体重増加量及び摂餌量の括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

\*: 試験 20 日の体重から妊娠子宮重量を引いた補正体重

a: Student の t 検定 ♯♯: P < 0.01、♯♯♯: P < 0.001

b: Freeman-Tukey 変換、Student の t 検定 ♯♯: P < 0.01、♯♯♯: P < 0.001

投与量 (mg/kg/日)		0	150	550	2000	
検査胎児数 (腹数)		336 (22)	316 (22)	274 (22)	277 (20)	
体重 (g)		3.50±0.21	3.47±0.21	3.37±0.32	♁ <sup>a</sup> 3.24±0.32	
体長 (CRL) (mm)		35.1±0.9	35.2±1.2	34.6±1.3	34.1±1.9	
性 比	雄%	54	53	50	53	
胎盤重量 (g)		0.47	0.46	0.49	0.42	
外表異常	検査胎児数 (腹数)	336 (22)	316 (22)	274 (22)	277 (20)	
	変 異	体型小型*	20 (9)	22 (9)	♂ <sup>c</sup> 33 (♂ <sup>b</sup> 10)	♂ <sup>c</sup> 75 (♂ <sup>b</sup> 15)
		大型胎盤**	2 (2)	1 (1)	9 (4)	2 (1)
	奇 形	無尾、鎖肛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1*** (1)
内臓異常	検査胎児数 (腹数) #1	172 (22)	161 (22)	138 (22)	138 (20)	
	変 異	尿管拡張	2 (1)	2 (2)	5 (4)	3 (3)
	奇 形	異所性精巣、尿管欠損	0	0	0	1*** (1)
	検査胎児数 (腹数) #2	164 (22)	155 (22)	136 (22)	139 (20)	
	変 異	肝 変色/淡色化	2 (2)	0 (0)	5 (3)	♂ <sup>c</sup> 9 (7)
	奇 形	片側性小球眼症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胎 児 動 物	検査胎児数 (腹数)	171 (22)	160 (22)	138 (22)	134 (20)	
	骨 格 異 常	異常なし	16 (7) [9.6]	♁ <sup>c</sup> 4 (3) [♁ <sup>b</sup> 3.5]	7 (4) [♁ <sup>b</sup> 5.4]	♁ <sup>c</sup> 2 (1) [♁ <sup>b</sup> 1.4]
		大泉門拡張	18 (10) [10.8]	19 (9) [11.4]	♂ <sup>c</sup> 35 (14) [♂ <sup>b</sup> 29.0]	♂ <sup>c</sup> 54 (15) [♂ <sup>b</sup> 37.0]
		上後頭骨骨化遅延	25 (10) [13.9]	29 (13) [17.8]	28 (10) [♂ <sup>b</sup> 22.7]	♂ <sup>c</sup> 40 (16) [♂ <sup>b</sup> 32.5]
		頭頂間骨骨化遅延	23 (12) [13.3]	29 (13) [♂ <sup>b</sup> 18.7]	22 (12) [♂ <sup>b</sup> 18.6]	♂ <sup>c</sup> 49 (19) [♂ <sup>b</sup> 38.5]
		頭頂骨骨化遅延	5 (3) [2.6]	10 (5) [5.8]	6 (4) [♂ <sup>b</sup> 9.5]	♂ <sup>c</sup> 15 (11) [♂ <sup>b</sup> 10.5]
		側頭骨鱗部骨化遅延	4 (4) [2.2]	5 (4) [2.8]	♂ <sup>c</sup> 11 (6) [7.7]	♂ <sup>c</sup> 11 (9) [♂ <sup>b</sup> 8.3]
		肋骨の屈曲	0 (0) [0.0]	5 (3) [♂ <sup>b</sup> 2.8]	4 (3) [♂ <sup>b</sup> 6.5]	♂ <sup>c</sup> 6 (5) [♂ <sup>b</sup> 6.5]
		第1~4 胸骨分節未骨化	1 (1) [0.6]	3 (2) [1.9]	5 (5) [♂ <sup>c</sup> 4.2]	♂ <sup>c</sup> 14 (9) [♂ <sup>b</sup> 11.3]
		椎骨、肋骨、第3、4、5 胸骨分節又は剣状突起未骨化	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1*** (1) [0.7]
		恥骨骨化遅延	12 (8) [6.8]	11 (7) [6.7]	11 (10) [♂ <sup>b</sup> 8.1]	♂ <sup>c</sup> 22 (11) [♂ <sup>b</sup> 16.9]
		一部中手骨の未骨化	5 : n=169 (4) [2.6]	6 : n=155 (4) [4.9]	7 : n=134 (7) [♂ <sup>b</sup> 5.6]	11 : n=130 (6) [♂ <sup>b</sup> 10.4]
		両側性第5中足骨未骨化	6 : n=168 (4) [3.2]	8 : n=157 (4) [6.6]	♂ <sup>c</sup> 16 : n=132 (9) [♂ <sup>b</sup> 12.6]	11 : n=128 (6) [♂ <sup>b</sup> 9.2]

a : Student の t 検定 ♂♁ : P < 0.01

b : Freeman-Tukey 変換、Student の t 検定 ♂♁ : P < 0.05、♂♁ : P < 0.01、♂♁ : P < 0.001

c : χ<sup>2</sup> 検定 ♂♁ : P < 0.05、♂♁ : P < 0.01、♂♁ : P < 0.001

[ ] 内の数値は腹当たり平均発生率 (%) を示す。

#1 では胸腔及び腹腔内臓器をそのまま検査し、#2 ではブアン固定後に検査した。

\* : 体型小型 : 3 g 未満又は同腹児平均より 0.5 g 下回る胎児

\*\* : 大型胎盤 : 0.7 g を上回る胎盤

\*\*\* : 同一の胎児 1 匹で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. R-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1983 年

検体純度：

供試動物： Crl : COBS®CD® (SD) BR 妊娠ラット (14 週齢)、一群 25 匹

妊娠 0 日の体重範囲：216～294 g

投与期間： 妊娠 6～19 日

交配日 1982 年 12 月 27 日～1983 年 1 月 2 日、屠殺日 1983 年 1 月 17 日～1983 年 1 月 22 日

投与方法： 検体を 0、10、60 及び 360 mg/kg/日の用量で 0.5% Tween80 添加 0.7%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁して、妊娠 6～19 日までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。投与懸濁液は毎週調製した。なお、対照群には溶媒を同様に投与した。

なお、膣栓及び膣内に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物； 一般状態及び生死について毎日観察した。妊娠 6～20 日まで、1 日 1 回親動物の体重を測定した。また、摂餌量を妊娠 0～6 日、6～13 日及び 13～20 日に測定した。

妊娠 20 日に屠殺し、帝王切開後子宮を摘出して黄体数を確認した。また、妊娠子宮重量を測定、胎盤、着床数並びに位置、早期及び後期吸収胚の数並びに位置、生存及び死亡胎児の数並びに位置について検査した。

死亡動物は、妊娠の有無及び死因を検査した。

生存胎児； 体重、性別及び外表異常について検査した。また、各腹について同腹児の約半数について骨格異常について検査し、残りの胎児については内臓異常につ

いて検査した。

結 果： 概要を表〔結果の概要〕に示した。

親動物：

一般状態及び生死；360 mg/kg/日投与群では、投与期間中の誤投与により妊娠 12 日及び 17 日に各々 1 匹の妊娠動物が死亡した。この投与群では更に 1 匹の母動物が妊娠 20 日に死亡したが、一般状態や剖検所見に異常が認められなかったことから、検体投与との関連は明らかでなかった。検体投与に関連すると考えられる一般状態の変化として、妊娠 11 日以降に 60 及び 360 mg/kg/日投与群でラッセル音、360 mg/kg/日投与群における流涎過多、鼻孔からの着色液分泌、自発運動の低下、軟便又は液状便、呼吸困難、尿による腹部被毛汚染及び紅涙が認められた。その他に脱毛が観察されたが、用量相関性が認められなかったことから、検体投与には関連しないと考えられた。

体 重；360 mg/kg/日投与群では体重増加量が試験期間を通じて有意に低下し、妊娠 0～20 日における補正体重増加量（妊娠 20 日の体重－妊娠子宮重量－妊娠 6 日の体重）も対照群の値より有意に低かった。補正体重増加量には、60 mg/kg/日投与群でも有意な低値が観察された。一方、10 mg/kg/日投与群におけるこれらの値には、対照群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

摂餌量；360 mg/kg/日投与群において有意な減少を示した。10 及び 60 mg/kg/日投与群では、摂餌量が対照群の値をやや下回る時期もあったが、何れの時期においても対照群との差は統計学的に有意でなかった。

剖検所見；屠殺後の剖検では、検体投与に関連した肉眼的病理変化は認められなかった。

対照群、60 及び 360 mg/kg/日投与群では各 21 匹の妊娠が確認され、10 mg/kg/日投与群では 23 匹の妊娠が確認された。

黄体数、着床数、生存胎児数及び吸収胚数に対する検体投与の影響は認められなかった。

胎児動物：

外表異常；検体投与による肉眼的外表異常の発生頻度への影響は認められなかった。

60 mg/kg/日投与群の 1 匹では、肉眼的外表検査において無顎症が観察された。また、360 mg/kg/日投与群の 1 匹では索状尾が観察された。何れの所見もこの系統のラットで自然発生的に観察されるもので、また、何れも単発的にみられたことから検体投与に起因するものではなかった。

その他の胎児には、肉眼的外表異常は認められなかった。

内臓異常；検体投与による内臓異常の発生頻度への影響は認められなかった。

対照群と 60 mg/kg/日投与群で腎盂拡張が 1 匹ずつ、60 mg/kg/日投与群の外表異常（無顎症）が観察された腹で心血管の変位と肝の分葉異常の合併が 1 匹、360 mg/kg/日投与群で側脳室の軽度な拡張が 1 匹、それぞれ観察された。しか



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

し、各投与群におけるこれらの異常の発生頻度は何れも対照群とほぼ同じであり、用量相関性も認められないことから、何れも偶発的な所見と考えられた。

骨格異常；検体投与による骨格異常の発生頻度への影響は認められなかった。骨格奇形として下顎骨の短縮及び癒合が 60 mg/kg/日投与群で 1 匹、胸椎椎弓の配列異常が 360 mg/kg/日投与群で 1 匹認められた。しかし、それらは何れも単発例であった。また、対照群を含む各群で頭骨、肋骨、椎骨、恥骨又は坐骨に種々の変異が観察されたが、何れの所見についても、それらの発生頻度に対照群と各投与群の間で統計学的に有意差は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において、検体の催奇形性はないと考えられた。

申請者註：

申請者註 1：

表 [結果の概要]

投与量 (mg/kg/日)		0	10	60	360	
一群当たり親動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態	検体投与の影響なし			ラッセル音	ラッセル音、流涎、鼻孔からの着色液分泌、自発運動の低下、軟便又は液状便、呼吸困難、腹部汚染、紅涙
	死亡数	0	0	0	↑3	
	妊娠数 (%)	21 (84)	23 (92)	21 (84)	21 (84)	
	体重* (g)	妊娠 0 日	247.4	244.0	247.4	243.2
		妊娠 3 日	263.2	259.5	261.9	261.3
		妊娠 6 日	276.4	271.3	276.3	278.6
		妊娠 15 日	318.7	310.1	314.4	306.0
		妊娠 19 日	364.2	352.3	355.0	342.2
		妊娠 20 日	380.0	364.7	369.2	354.7
		妊娠 20 日 <sup>a</sup>	312.1	302.7	302.2	292.2
	体重増加量 (g)	妊娠 0~6 日	29.0 (100)	27.3 (94)	28.9 (100)	↑35.4 (122)
		妊娠 6~15 日	42.2 (100)	38.8 (92)	38.1 (90)	↓26.7 (63)
		妊娠 6~19 日	87.8 (100)	81.0 (92)	78.8 (90)	↓62.1 (71)
		妊娠 6~20 日	103.5 (100)	93.4 (90)	92.9 (90)	↓74.7 (72)
		妊娠 0~20 日	132.6 (100)	120.7 (91)	121.8 (92)	↓110.6 (83)
		妊娠 0~20 日 <sup>a</sup>	64.8 (100)	58.8 (91)	↓54.8 (85)	↓47.2 (73)
	摂餌量 (g)	妊娠 6~13 日	152.3 (100)	151.0 (99)	151.1 (99)	↓135.5 (89)
		妊娠 13~20 日	166.7 (100)	162.0 (97)	162.2 (97)	↓141.4 (85)
	妊娠子宮重量 (g)	67.8	62.0	67.0	62.9	
	肉眼的病理検査		検体投与の影響なし			
着床所見・腹平均	検査親動物数	21	23	21	19	
	黄体数	15.8	16.4	15.5	15.8	
	着床数	13.8	13.3	13.6	13.5	
	生存胎児数	12.9	11.7	12.6	12.6	
	胚吸収のみられた親動物数 (%)	13 (61.9)	17 (73.9)	15 (71.4)	9 (47.4)	
	早期吸収胚数	0.9	1.6	1.0	0.9	
	後期吸収胚数	0	0.0	0.0	0	

体重増加量及び摂餌量の括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

a : 試験 20 日の体重から妊娠子宮重量を引いた補正体重または補正体重増加量

体重変化 : 共分散分析 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

\* 共分散分析で有意差なし

死亡数及び摂餌量 : Dunn の多重比較検定法 ↑↓ : P < 0.05, ↑↓ : P < 0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	60	360		
胎	検査胎児数 (腹数)		271 (21)	269 (23)	264 (21)	239 (19)	
	体重 (g)	雄	3.44	3.28	3.42	3.29	
		雌	3.26	3.15	3.29	3.18	
		合計	3.35	3.21	3.36	3.24	
性比 (腹当たり雄%)		51.7	47.4	51.5	45.0		
児	検査胎児数 (腹数)		271 (21)	269 (23)	264 (21)	239 (19)	
	外表 検査	奇形	無顎症	—	—	1 (1)	—
		索状尾	—	—	—	1 (1)	—
動 物	検査胎児数 (腹数)		132 (21)	128 (23)	128 (21)	115 (19)	
	内臓 検査	変異	側脳室：軽度拡張	—	—	—	1 (1)
			腎盂：軽度から中等度拡張	1 (1)	—	1 (1)	—
	奇形	肝：分葉異常	—	—	1 (1)	—	
		心血管 変位	—	—	1 (1)	—	

—：発現なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	60	360			
胎 児 動 物	検査胎児数 (腹数)	139 (21)	141 (23)	136 (21)	124 (19)			
	骨格 検査	変異	頭頂骨 骨化遅延	6 (4)	3 (2)	1 (1)	2 (2)	
			頭頂間骨 骨化遅延	5 (4)	—	—	1 (1)	
			後頭骨上部 骨化遅延	2 (2)	—	—	—	
			後頭骨上部 未骨化	1 (1)	—	—	—	
			鼻骨・口蓋 骨化遅延	1 (1)	—	—	—	
			前頭骨 骨化遅延	—	1 (1)	—	—	
			第1及び/又は第2 胸骨分節未骨化	1 (1)	5 (2)	3 (3)	1 (1)	
			波状肋骨	—	2 (2)	—	1 (1)	
			肋骨 中等度骨化 肥厚	—	1 (1)	—	—	
			痕跡的過剰肋骨	—	—	—	1 (1)	
			胸椎椎体 二分	2 (2)	2 (2)	2 (2)	—	
			胸椎椎体 未骨化	2 (2)	—	—	1 (1)	
			尾椎 未骨化	—	—	—	1 (1)	
			恥骨及び/又は坐 骨骨化遅延	3 (1)	—	—	3 (3)	
			恥骨及び/又は坐 骨未骨化	2 (2)	5 (2)	1 (1)	1 (1)	
			奇形	下顎骨 短縮 癒合	—	—	1 (1)	—
				胸椎弓配列異常	—	—	—	1 (1)

—：発現なし。

ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. R-6)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホホワイトウサギ（4～5ヵ月齢）、一群14匹

妊娠0日の体重範囲：2.980～3.900 kg

投与期間： 器官形成期13日間（妊娠7～19日）

交配開始日1985年4月7日、屠殺終了日1985年5月20日

投与方法： 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース（CMC）に懸濁し、0、10、40及び160 mg/kg/日の用量で妊娠7～19日までの13日間、毎日1回強制経口投与した。対照群には溶媒を投与した。なお、交配日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物： 一般状態及び生死について毎日観察した。妊娠0、3、7～19、22、25及び29日に体重を測定した。また、摂餌量を週2回測定した。

妊娠29日に屠殺して剖検した後、卵巣と子宮を摘出して黄体を数えると共に妊娠子宮重量を測定した。また、生存及び死亡胎児の数と子宮内の位置を記録した。胎児死亡については早期又は後期胚死亡に分類した。

生存胎児： 胎盤重量、体重、体長及び外表異常について検査した。各胎児を屠殺して、胸腹腔内部臓器を検査し、性別を記録した。各胎児の頭部については前頭骨と頭頂骨の間を横断して脳を検査した。その後、各胎児の骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果： 概要を表〔結果の概要〕に示した。

親動物：

一般状態及び生死：160 mg/kg/日投与群で軟便（2/5匹が妊娠8日、3/5匹が妊娠13日以降）、黄色又は橙色尿排出（妊娠12日以降）が認められた。更に排便量の減少又は無排便（申請者註： ）  
投与期間中に観察された。死亡は認められなかった。

体重：投与開始から妊娠10日までに160 mg/kg/日投与群で、投与開始から妊娠8日までに40 mg/kg/日投与群で体重増加抑制が認められた。160 mg/kg/日投与群では妊娠7～29日の屠殺時まで対照群に比較して体重が低下した。

摂餌量；160 mg/kg/日投与群において、投与期間中に摂餌量が対照群の50%程度に減少し、投与中止後に代償性に摂餌量が増加した。

剖検所見；

着床所見

160 mg/kg/日投与群における着床後胚損失率は、対照群と比較して有意に高かった。一方、10及び40 mg/kg/日投与群の着床後胚損失率は対照群より有意に低かった。

胎児動物；

剖検所見；

外表異常

160 mg/kg/日投与群で体型小型の発現頻度が対照群よりも有意に増加し、体重も統計学的に有意ではないが低下した。

内臓異常

160 mg/kg/日投与群の2腹で3匹に胃壁の散在性退色肥厚が観察されたが、この所見の毒性学的意義は不明であった。

対照群と全ての投与群でそれぞれ1匹の胎児に心血管系の奇形(時に心室中隔欠損及び大動脈肥大を伴う肺動脈幹低形成)が観察されたが、検体投与に関連した影響ではないと判断された。

骨格異常

160及び40 mg/kg/日投与群の胎児骨格に軽度の発育遅延(尾椎の骨化した尾椎体数16未満等)が認められた。

13肋骨は、この系統の全胎児の約50%で自然発生的に発現するが、用量に関連して40及び160 mg/kg/日投与群で明らかな増加が観察された。同様に、40及び160 mg/kg/日投与群において仙椎前椎骨数27を伴う13肋骨が対照群よりも多く認められたが、10 mg/kg/日投与群では何れの所見も認められず、対照群と同等であった。

その他に認められた変化は、用量相関性がなかったことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

以上の結果より、160 mg/kg/日投与群では着床後胚損失率の頻度が増加し、また、摂餌量減少及び体重増加抑制、胎児における不完全骨化などが認められた。40 mg/kg/日投与群では、親動物に対しては軽度の体重低下及び胎児に対しては軽度の骨格変異の増加が認められた。従って、本試験条件下における親動物及び胎児に対する無影響量(NOEL)は共に10 mg/kg/日であった。

申請者註；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

申請者註 1:

申請者註 2:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 [結果の概要]

投与量 (mg/kg/日)		0	10	40	160	
一群当たり親動物数		14	14	14	14	
親動物	一般状態	検体投与の影響なし			軟便、黄色又は 橙色尿排出、排 便量減少/無排 便	
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数	14	14	14	12	
	体重 (kg) **	妊娠 7日 (投与開始日)	3.60	3.69	3.66	3.71
		妊娠 8日	3.60	3.69	3.61	3.59
		妊娠 9日	3.62	3.69	3.61	3.55
		妊娠 10日	3.63	3.68	3.65	3.53
		妊娠 11日	3.63	3.70	3.67	3.52
		妊娠 12日	3.64	3.71	3.67	3.52
		妊娠 13日	3.67	3.74	3.69	3.54
		妊娠 14日	3.70	3.79	3.74	3.56
		妊娠 15日	3.73	3.84	3.77	3.60
		妊娠 16日	3.75	3.84	3.77	3.61
		妊娠 17日	3.76	3.83	3.80	3.61
		妊娠 18日	3.77	3.88	3.82	3.62
		妊娠 19日	3.78	3.88	3.83	3.61
		妊娠 22日	3.87	3.99	3.91	3.71
		妊娠 25日	3.95	4.05	4.00	3.81
	妊娠 29日	4.03	4.09	4.02	3.88	
	体重増加量 (kg)	妊娠 7~19日	0.173 (100)	0.194 (112)	0.174 (101)	↓ <sup>a</sup> -0.093 (体 重減少)
		妊娠 0~29日	0.628 (100)	0.650 (104)	0.609 (97)	↓ <sup>a</sup> 0.374 (60)
		妊娠 7~29日	0.430 (100)	0.398 (93)	0.364 (85)	↓ <sup>a</sup> 0.172 (40)
	摂餌量 (g/日)	妊娠 7~10日	223 (100)	235 (105)	206 (92)	↓ <sup>a</sup> 103 (46)
		妊娠 11~14日	207 (100)	212 (102)	204 (99)	↓ <sup>a</sup> 87 (42)
		妊娠 15~19日	213 (100)	231 (108)	213 (100)	↓ <sup>a</sup> 110 (52)
		妊娠 24~26日	166 (100)	181 (109)	201 (121)	↑ <sup>a</sup> 207 (125)
妊娠 27~29日		167 (100)	170 (102)	173 (125)	↑ <sup>a</sup> 217 (130)	
平均子宮重量 (g)		573.9	535.3	↓ <sup>a</sup> 479.3	↓ <sup>a</sup> 462.8	
肉眼的病理検査		所見なし	所見なし	所見なし	所見なし	
着床所見・ 腹平均	検査親動物数	14	14	14	12	
	黄体数	12.0	11.4	11.1	12.0	
	生存胎児数	8.8	8.6 <sup>c</sup>	8.1	7.8	
	着床前胚損失率 (%)	13.5	12.7	16.6	13.3	
	着床後胚損失率 (%)	14.4	↓ <sup>b</sup> 10.0	↓ <sup>b</sup> 8.1	↑ <sup>b</sup> 21.8	
	早期吸収胚数	0.1	0.4	0.2	0.8	
	後期吸収胚数	1.4	0.8	0.5	1.7	

体重増加量及び摂餌量の括弧内の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

\*\* Student の t 検定で有意差なし

a : Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01、↑↓ : P < 0.001

b : Freeman-Tukey 変換、Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.01、↑↓ : P < 0.001

c : 性別不明の 1 匹を含む。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)			0	10	40	160	
胎	検査胎児数 (腹数)		123 (14)	120 (14)	114 (14)	94 (12)	
	体重 (g)		42.2	44.6	44.1	39.4	
	体長 (CRL) (mm)		92.5	95.1	93.4	90.4	
	性 比	雄%	45.5	52.9	53.5	56.4	
	胎盤重量 (g)		5.3	5.7	6.0	5.6	
	児 動 物	外表 異常	変 異	体型小型 (< 30 g)	4 (3) [2.7]	0 (0) [0.0]	2 (2) [1.5]
奇 形			無眼瞼	1 (1) [1.8]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]
		曲 尾	1 (1) [1.8]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	
内臓 異常		変 異	胃壁の散在性退色肥厚	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	3 (2) [2.9]
			胆嚢表面出血	26 (11) [19.9]	▼ <sup>b</sup> 12 (7) [9.7]	22 (11) [19.9]	17 (8) [19.8]
		奇 形	肺動脈幹低形成、 大動脈肥大	1 (1) [0.6]	1 (1) [0.7]	1 (1) [1.4]	1 (1) [0.8]
			水腎症	1 (1) [0.9]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	3 (2) [3.0]
			心室中隔欠損	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.7]	1 (1) [1.4]	0 (0) [0.0]
			心尖分岐	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.8]

a : Freeman-Tukey 変換、Student の t 検定 ▲▼ : P < 0.001

b :  $\chi^2$  検定 ▼ : P < 0.05、▲ : P < 0.001

[ ] 内の数値は腹当たり平均発生率 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

		投与量 (mg/kg/日)	0	10	40	160
		検査胎児数 (腹数)	123 (14)	120 (14)	114 (14)	94 (12)
胎 骨 格 異 常 動 物	変 異	仙椎前椎骨数 27 を伴 う 13 肋骨	1 (1) [1.8]	0 (0) [0.0]	3 (2) [↑ <sup>a</sup> 4.3]	5 (3) [↑ <sup>a</sup> 5.4]
		腰椎椎骨数 8	2 (2) [1.6]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.7]	0 (0) [0.0]
		腰椎椎骨数 6	1 (1) [1.8]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	2 (1) [1.7]
		尾椎：骨化した尾椎体数 16 未満	0 : n=121 (0) [0.0]	1 : n=113 (1) [0.9]	2 : n=112 (2) [↑ <sup>a</sup> 2.2]	↑ <sup>b</sup> 5 : n=88 (↑ <sup>b</sup> 5) [↑ <sup>a</sup> 5.4]
		両側性 13 肋骨	64 (13) [49.7]	57 (12) [47.4]	67 (14) [↑ <sup>a</sup> 59.5]	↑ <sup>b</sup> 79 (12) [↑ <sup>a</sup> 83.6]
		片側性 13 肋骨	11 (8) [7.7]	14 (7) [11.9]	8 (6) [5.7]	5 (3) [5.3]
		舌骨の不完全不整骨化	34 (13) [27.2]	23 (8) [↓ <sup>a</sup> 19.3]	31 (12) [25.3]	33 (10) [↓ <sup>a</sup> 38.6]
		第 5 胸骨分節又は胸骨剣 状突起の不完全/不整骨化	17 (8) [13.9]	↑ <sup>b</sup> 30 (10) [↑ <sup>a</sup> 23.3]	↑ <sup>b</sup> 36 (11) [↑ <sup>a</sup> 29.9]	14 (7) [14.2]
		第 1~4 胸骨分節の不完全 不整骨化	1 (1) [0.9]	1 (1) [1.0]	↑ <sup>b</sup> 8 (5) [↑ <sup>a</sup> 7.0]	↑ <sup>b</sup> 9 (5) [↑ <sup>a</sup> 9.2]
		長骨骨端不完全骨化	26 (10) [19.4]	19 (7) [↓ <sup>a</sup> 14.5]	28 (10) [24.5]	↑ <sup>b</sup> 40 (10) [↑ <sup>a</sup> 38.0]
		腸骨と第 1 仙椎/腸骨と第 1 及び 2 仙椎との連結 (両側性)	38 (13) [32.0]	52 (13) [↑ <sup>a</sup> 44.5]	↑ <sup>b</sup> 52 (12) [↑ <sup>a</sup> 43.9]	22 (11) [26.7]
		腸骨と第 1 仙椎/腸骨と第 1 及び 2 仙椎との連結 (片側性)	7 (7) [6.3]	3 (3) [↓ <sup>a</sup> 2.2]	4 (4) [↓ <sup>a</sup> 3.6]	1 (1) [↓ <sup>a</sup> 0.8]

a : Freeman-Tukey 変換、Student の t 検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01、↑↓ : P < 0.001

b :  $\chi^2$  検定 ↑↓ : P < 0.05、↑↓ : P < 0.01、↑↓ : P < 0.001

[ ] 内の数値は腹当たり平均発生率 (%) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. R-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984 年

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイトウサギ (DLI:NZW)、(試験開始時約 28 週齢)、一群 20 匹、体重範囲 3.36~4.35 kg

投与期間： 器官形成期を含む妊娠 6~28 日まで (23 日間、1983 年 8 月 21 日~9 月 15 日)

投与方法： 検体を 0.5%Tween 80 添加 0.7%カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁し、0、10、20 及び 60 mg/kg/日の用量で、妊娠 6~28 日まで毎日 1 回強制経口投与した。なお、妊娠日齢は人工授精日を妊娠 0 日として起算した。また、対照群には溶媒のみを同様に投与した。投与液の調製は毎日実施した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物： 一般状態及び生死について毎日観察した。体重を妊娠 0 日及び妊娠 6~28 日の毎日記録した。摂餌量を妊娠 5~28 日まで毎日測定した。妊娠 29 日に屠殺して帝王切開し、黄体数と着床数を数えた後、生存胎児と早期又は後期吸収胚の数と位置を記録した。死亡動物は検死した。

生存胎児： 胎児の体重を測定した後、外表異常を検査した。次いで全ての胎児について性別を識別後、内臓異常の有無を検査した。脳については頭頂部に剖面を入れて検査した。妊娠 27 日以降に摘出された全ての胎児について、外表異常を検査し、骨格標本を作成して骨格異常の有無を検査した。

結 果： 概要を表 [結果の概要] に示した。

親動物：

一般状態及び生死；60 mg/kg/日投与群の 1 匹が妊娠 27 日に死亡した。この動物に一般状態の変化はみられなかったが、この死亡は検体投与によるものと考えられた。

一方、10 mg/kg/日投与群の 1 匹は、妊娠 17 日に発生した誤投与により、間代性痙攣及び呼吸困難を呈して死亡した。

10 及び 60 mg/kg/日投与群の各 1 匹が各々妊娠 21 及び 22 日に流産し、対照群及び 60 mg/kg/日投与群の各 1 匹が各々妊娠 28 及び 29 日に自然分娩したが、これらの流産及び自然分娩は検体投与に関連しなかった。

有色滲出物が全ての投与群で 1 匹ずつ認められた。60 mg/kg/日投与群の有色滲出物は妊娠しなかった動物で観察され、恐らく検体投与に関連したものと考えられた。一方、10 及び 20 mg/kg/日投与群ではそれぞれ流産及び自然分娩

が認められた動物で観察されたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

**体 重**；20 及び 60 mg/kg/日投与群では、平均体重増加量が対照群の値より有意に減少した。これらの投与群における体重増加量の低下は妊娠 6～9 日及び 12～18 日に最も顕著であり、この期間中は用量相関性も明らかであった。しかし、体重増加量が著しく減少した 3 匹が死亡、流産又は早産した妊娠 18 日以降の値については用量相関性が消失した。

**摂餌量**；親動物の摂餌量は、20 mg/kg/日投与群では妊娠 7 日以降、60 mg/kg/日投与群では妊娠 6 日以降それぞれ減少し、対照群の値との差は、20 mg/kg/日投与群ではしばしば、60 mg/kg/日投与群では試験期間を通じて、それぞれ統計学的に有意であった。摂餌量の減少は用量相関性を伴う変化であったが、著しく強い影響を受けたと思われる 60 mg/kg/日投与群の 2 匹が死亡又は流産した後は、用量相関性が不明瞭となった。

**剖検所見**；死亡した 60 mg/kg/日投与群の 1 匹では、腹膜腔内の黄色透明液体の貯留及び胃壁の菲薄が観察された。胃の漿膜表面には黒斑及び粘膜表面には多発性潰瘍が認められ、潰瘍のいくつかには血液変化物と考えられる黒色物が認められた。この動物の子宮内容には胎児 8 匹が含まれ、7 匹はその発育胎齢では正常であり、親動物の死亡時には生存していたと推定された。残る 1 匹は子宮内で死亡したと考えられ、水頭症であった。

**着床所見**；黄体数、着床数、吸収胚数及び胎児数に検体投与による影響は認められなかった。

#### 胎児動物：

**体 重**；20 及び 60 mg/kg/日投与群では雌雄の胎児の平均体重と全ての胎児の平均体重が何れも対照群よりやや低く、20 mg/kg/日投与群雌の平均体重は、対照群と比較して統計学的な有意差が認められた。しかし、20 mg/kg/日投与群における胎児体重の僅かな低下は、この投与群では腹当たりの平均生存胎児数が対照群の値よりやや多かったことによる偶発的な変動と考えられた。

**異 常**；水頭症が 60 mg/kg/日投与群で胎児 3 匹（2 腹）及び 20 mg/kg/日投与群の胎児 1 匹に認められ、60 mg/kg/日投与群の水頭症胎児では頭蓋、胃及び肺の奇形が、20 mg/kg/日投与群の水頭症胎児では頭蓋の奇形及び口蓋裂も認められた。

水頭症の発現頻度は、胎児数で比較した場合、60 mg/kg/日投与群における発生数（生存胎児 3 匹）は有意に高かったが、対照群と 60 mg/kg/日投与群で水頭症を持つ胎児が観察された腹の発生頻度を比較した場合には、有意差は認められなかった。

水頭症が認められた胎児に特異的にみられたドーム頭（有意ではない）、側脳室拡張、泉門不正・拡大、胃内の暗緑色半固形物及び/又は水に浮かぬ肺として観察された異常所見を除き、表[結果の概要]に記載したその他の所見は、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体投与に関連しないと考えられた。

なお水頭症は途中死亡親動物からの胎児 1 匹でも認められた。水頭症のみられた胎児に関連する所見を次表にまとめた。

(申請者による取りまとめ)



以上の結果より、本試験において、親動物で 20 及び 60 mg/kg/日投与群に摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、60 mg/kg/日投与群で検体投与に伴う死亡が認められた。なお、本試験で認められた胎児の奇形は、母動物に対する毒性用量のみで認められており、胎児に特異的な影響はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

申請者註：

申請者註 1：

表 [結果の概要]

投与量 (mg/kg/日)		0	10	20	60	
一群当たり親動物数		20	20	20	20	
親動物	妊娠数 (%)	19 (95.0)	16 (80.0)	16 (80.0)	14 (70.0)	
	死亡数 (死亡日又は発見日)	0	1 <sup>a</sup> (妊娠 17 日)	0	1 (妊娠 27 日)	
	流産 (発現日)	0	1(妊娠 21 日)	0	1 (妊娠 22 日)	
	自然分娩 (発現日)	1(妊娠 28 日)	0	0	1 (妊娠 29 日)	
	非妊娠数	1	4	4	6	
	一般状態					
	有色滲出物	0	1	1	1	
	生存胎児を出産した腹数	16	14	16	11	
	体重* (kg)	妊娠 0 日	3.89	3.90	3.88	3.84
		妊娠 6 日	3.98	3.98	3.97	3.91
		妊娠 9 日	4.00	3.98	3.94	3.84
		妊娠 12 日	4.00	3.99	3.97	3.85
		妊娠 18 日	4.08	4.07	3.99	3.80
		妊娠 24 日	4.14	4.14	4.01	3.82
		妊娠 29 日	4.15	4.21	3.94	3.88
	体重増加量 (kg)	妊娠 6~9 日	+0.02	-0.01	↓-0.02	↓-0.07
		妊娠 9~12 日	+0.00	+0.16	+0.28	+0.02
		妊娠 12~18 日	+0.08	+0.07	↓+0.02	↓-0.05
		妊娠 18~24 日	+0.06	+0.04	+0.02	+0.02
		妊娠 24~29 日	+0.02	+0.07	-0.06	+0.08
		妊娠 0~29 日	+0.28	+0.26	↓+0.07	↓+0.11 <sup>c</sup>
	補正体重増加量 <sup>b</sup> (kg)	妊娠 6~29 日	+0.19	+0.19	↓-0.02	+0.04
		妊娠 6~29 日	-0.22	-0.15	↓-0.44	-0.31
	摂餌量 (g)	妊娠 6 日	159.7 (100)	160.4 (100)	151.9 (95)	↓85.6 (54)
		妊娠 7 日	167.0 (100)	162.0 (97)	142.6 (85)	↓103.5 (62)
妊娠 8 日		167.8 (100)	156.4 (93)	155.0 (92)	↓99.5 (59)	
妊娠 9 日		160.6 (100)	155.6 (97)	154.9 (96)	↓108.1 (67)	
妊娠 10 日		162.0 (100)	154.1 (95)	143.7 (89)	↓120.3 (74)	
妊娠 11 日		158.4 (100)	157.3 (99)	141.2 (89)	↓113.1 (71)	
妊娠 12 日		155.0 (100)	148.6 (96)	↓128.8 (83)	↓85.4 (55)	
妊娠 13 日		154.5 (100)	146.4 (95)	↓125.8 (81)	↓77.6 (50)	
妊娠 14 日		149.3 (100)	150.1 (101)	118.9 (80)	↓78.5 (53)	
妊娠 15 日		150.8 (100)	149.8 (99)	117.6 (78)	↓76.1 (50)	
妊娠 16 日		147.4 (100)	148.0 (100)	115.2 (78)	↓65.4 (44)	
妊娠 17 日		150.2 (100)	147.2 (98)	117.2 (78)	↓60.0 (40)	
妊娠 18 日		146.9 (100)	140.8 (96)	120.1 (82)	↓65.5 (45)	
妊娠 19 日		136.0 (100)	133.4 (98)	109.9 (81)	↓86.4 (64)	
妊娠 20 日		144.2 (100)	131.1 (91)	120.1 (83)	↓82.3 (57)	
妊娠 21 日		137.4 (100)	121.3 (88)	101.7 (74)	↓84.4 (61)	
妊娠 22 日		136.6 (100)	119.4 (87)	↓94.2 (69)	↓84.5 (62 <sup>d</sup> )	
妊娠 27 日		93.2 (100)	108.6 (117)	↓53.5 (57)	69.8 (75 <sup>e</sup> )	
妊娠 28 日	101.7 (100)	103.5 (102)	↓51.6 (51)	81.8 (80 <sup>e</sup> )		
妊娠子宮重量 (kg)	0.41	0.34	0.41	0.36		
剖検所見 (死亡動物)		検体投与の影響なし		腹膜腔内の黄色透明液体貯留、胃壁の菲薄、胃の漿膜表面には黒斑、粘膜表面に多発性潰瘍		

摂餌量の括弧内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

- a: 誤投与による死亡、b: 試験 29 日の体重から妊娠子宮重量を引いた補正体重増加量 (g)
- c: 11 匹の平均 (流産 (妊娠 22 日) 1 匹、死亡 (妊娠 27 日) 1 匹、早産 (29 日) 1 匹を除外)
- d: 13 匹の平均 (流産 (妊娠 22 日) 1 匹を除外)
- e: 12 匹の平均 (流産 (妊娠 22 日) 1 匹、死亡 (妊娠 27 日) 1 匹を除外)

Bartlett 検定、分散分析 ↓: P<0.05、↓: P<0.01

\* Bartlett 検定、分散分析で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		0	10	20	60		
一群当たり親動物数		20	20	20	20		
親動物	肉眼的病理検査		検体投与の影響なし				
	着床所見	検査親動物数	18	14	16	11	
		黄体数/腹	9.7	10.8	11.8	11.5	
		着床数/腹	6.8	5.8	7.8	6.9	
		生存胎児数/腹	5.3	5.2	7.2	5.7	
		吸収胚数/腹	1.5	0.6	0.6	1.1	
		総早期吸収胚数	22	8	9	10	
		総後期吸収胚数	5	0	1	2	
		吸収胚を示した動物数 (%)	12 (66.7)	5 (35.7)	7 (43.8)	5 (45.4)	
胎児動物	検査胎児数 (腹数)		96 (16)	73 (14)	115 (16)	64 (11)	
	体重 (g)	雄	45.98	47.69	42.05	44.89	
		雌	48.11	47.08	40.32*	42.19	
		全胎児	46.82	47.98	41.58	44.64	
	性比	雄 (%)	46.9	50.7	48.7	49.2	
		異常の認められた胎児数 (腹数)	3 (3)	6 (4)	14 (7)	6 (4)	
	検査胎児数 (腹数)		96 (16)	73 (14)	115 (16)	63 (11)	
	外表異常	奇形	ドーム頭	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.9]	2 (1) [2.0]
			第一指欠損	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.9]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]
	内臓異常	奇形	側脳室拡張	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.9]	3** (2) [3.2]
			口蓋裂	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.9]	0 (0) [0.0]
			水に浮かない肺	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	2** (1) [2.0]
			胃不完全拡張; 暗緑色半固形物を含む	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	2** (1) [2.0]
			胃; 褐色粘調性物質を含む	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [1.0]
	骨格異常	奇形	頭頂骨の小穴	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	8** (2) [5.8]	1 (1) [1.1]
			前頭骨の小穴	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	2 (2) [1.6]	0 (0) [0.0]
			前頭骨不完全化	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.7]	0 (0) [0.0]
			泉門不正	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.9]	3** (2) [3.2]
			泉門拡大	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	2** (1) [2.0]
			舌骨翼屈曲	0 (0) [0.0]	1 (1) [7.1]	2 (2) [2.5]	2 (2) [4.0]
胸椎半椎			0 (0) [0.0]	1 (1) [1.8]	1 (1) [0.8]	0 (0) [0.0]	
肋骨分岐			2 (2) [1.3]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.8]	0 (0) [0.0]	
遊離過剰肋骨			0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	1 (1) [0.8]	0 (0) [0.0]	
胸骨癒合			0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	2 (2) [1.7]	0 (0) [0.0]	
胸骨非対称			1 (1) [2.1]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	
肩甲骨異形成			0 (0) [0.0]	1 (1) [0.8]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	
第一指欠損			0 (0) [0.0]	1 (1) [0.9]	0 (0) [0.0]	0 (0) [0.0]	
変異	肋骨肥厚	0 (0) [0.0]	2 (1) [1.6]	0 (0) [0.0]	1 (1) [1.3]		

均一性分散検定 \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

[ ] 内の数値は 1 腹当たりの発生率の平均 (%)

一腹当たりの発生率の平均 (%) については、申請者が Kuruskal-Walls+Dunnett 型ノンパラメトリック多重比較検定を実施した。有意差なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. R-8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(12) 変異原性

1) 遺伝子突然変異

1) -1 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No. MU-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1.81~500 µg/プレートの範囲の 7 濃度 (追試験では 0.653~500 µg/プレートの範囲の 7~9 濃度) で実施した。試験は 2 連制 (陰性対照は 3 連制) とし、本試験及び追試験を各 1 回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を表 1 及び 2 に示した。

本試験及び追試験において、生育阻害用量以下で検体は S-9Mix の有無に関わらず、用量相関的に全ての菌株の復帰変異コロニー数を増加させた。

一方、陽性対照として用いた 2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) -アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン塩酸塩及び 2-アミノアントラセンでは、全ての検定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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1) 本試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$ )	S-9Mix 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		
			TA 100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
陰性対照 (DMSO)	0	—	113	12	29	22	9	
検体	1.81	—	392	101				
	3.02	—	560	166			40	
	5.04	—	860	202			99	
	8.40	—	1125	265			219	
	14.0	—	1237*	255*	402	409	320	
	23.3	—	812*	212*	762	643	323*	
	38.9	—	635*	219*	1591	783	299*	
	64.8	—			3040	955	142*	
	108	—			2755*	1078*		
	180	—			1922*	759*		
300	—			1827*	192*			
陽性対照	AF-2	0.01	—	427		156		
		0.1	—				586	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	—		485			
	9-AA	80	—					411
陰性対照 (DMSO)	0	+	115	15	28	28	15	
検体	8.40	+	216	30			19	
	14.0	+	454	97	40		25	
	23.3	+	729	226	101	53	72	
	38.9	+	1037	361	393	145	288	
	64.8	+	1012*	321*	1594	367	529	
	108	+	533*	165*	2811	709*	273*	
	180	+	14*	7*	2178*	932*	7*	
	300	+			1360*	570*		
	500	+				48*		
陽性対照	2-AA	0.5	+				222	
		1	+	854				
		2	+		290			173
		10	+			728		

表中の数値は2反復(陰性対照は3反復)の平均値。なお、空欄は試験を実施していないことを意味する。

\* 生育阻害が認められた。

注) AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)-アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2) 追試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix 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	
			TA 100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
陰性対照 (DMSO)	0	-	119	16	28		7
検体	0.653	-	178				
	1.09	-	243				
	1.81	-	429	101			
	3.02	-	590	158			38
	5.04	-	827	257			94
	8.40	-	1121	343			215
	14.0	-	1059*	332*	400		324
	23.3	-	741*	262*	899		302*
	38.9	-	418*	218*	1963		244*
	64.8	-			2837		185*
	108	-			1781*		
	180	-			920*		
300	-			371*			
陽性対照	AF-2	0.01	-	434		147	
		0.1	-				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		395		
	9-AA	80	-				535
陰性対照 (DMSO)	0	+	131	12	27	35	14
検体	8.40	+	256	39			20
	14.0	+	546	126	52		31
	23.3	+	844	284	126	68	102
	38.9	+	1101	395	445	157	321
	64.8	+	1000*	345*	1596	350	514
	108	+	486*	128*	3569	705	374*
	180	+	12*	4*	2646*	1176*	12*
	300	+			1051*	775*	
	500	+				171*	
陽性対照	2-AA	0.5	+			255	
		1	+	861			
		2	+		287		143
		10	+			787	

表中の数値は 2 反復 (陰性対照は 3 反復) の平均値。なお、空欄は試験を実施していないことを意味する。  
TA98 の S-9Mix 非存在下における試験は実施せず。

\* 生育阻害が認められた。

注) AF-2 : 2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) -アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1) -2 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No. MU-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、2.5~200 µg/プレートの範囲の 7 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

S-9Mix の存在下の試験では、検体と S-9Mix を 0、5、15 及び 45 分間プレインキュベーションした。

また、S-9Mix 及び検体の無菌状態を確認するため、試験菌株を含まないプレートを調製した。

更に試験菌株の生育性及び細胞密度を測定するために、完全培地のプレート表面に培養液の  $10^{-6}$  希釈液 (0.1 mL) を播種した。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を表 1 及び 2 に示した。

2 回の試験において、非復帰変異細胞の生育阻害用量以下で、検体は S-9Mix の有無に関わらず、用量相関的に TA100 株の復帰変異コロニー数を増加させた。S-9Mix 存在下での検体と S-9Mix のプレインキュベーション時間の延長に伴い、復帰変異コロニー数は徐々に減少した。

一方、陽性対照として用いたベンゾ[a]ピレン及びアジ化ナトリウムでは、TA100 株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

また、S-9Mix 及び検体は無菌で、試験菌株の生育性及び細胞密度は高いことが確認された。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性を有したが、S-9Mix 存在下における検体と S-9Mix のインキュベーション時間の延長により、S-9Mix 非存在下に比較して復帰変異コロニー数の減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1) 試験 1

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (TA100)				
			プレインキュベーション時間 (分)				
			0	5	15	45	
検体の無菌検査	200	—	0				
陰性対照 (DMSO)	0.1 mL	—	98				
検 体	2.5	—	231				
	5	—	367				
	10	—	435				
	25	—	471				
	50	—	619				
	100	—	761				
	200	—	486*				
陽性対照	ベンゾ[a]ピレン	5	—	107			
	アジ化ナトリウム	2	—	719			
培養液 ( $10^{-6}$ 希釈液)	0.1 mL	—	155				
検体の無菌検査	200	+	0	0	0	0	
陰性対照 (DMSO)	0.1 mL	+	115	97	93	102	
検 体	2.5	+	208	104	105	100	
	5	+	211	129	124	117	
	10	+	282	230	134	128	
	25	+	329	352	280	266	
	50	+	482	542	376	372	
	100	+	600	515	486	486	
	200	+	276*	111*	116*	93*	
陽性対照	ベンゾ[a]ピレン	5	+	601	492	503	503

表中の数値は3反復の平均値。

空欄は試験を実施していないことを意味する。

\* 非復帰変異細胞に軽度の生育阻害が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表2) 試験2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (TA100)				
			プレインキュベーション時間 (分)				
			0	5	15	45	
検体の無菌検査	200	—	0				
陰性対照 (DMSO)	0.1 mL	—	108				
検体	2.5	—	267				
	5	—	372				
	10	—	469				
	25	—	513				
	50	—	560				
	100	—	618				
	200	—	213*				
陽性対照	ベンゾ[a]ピレン	5	—	122			
	アジ化ナトリウム	2	—	1133			
培養液 ( $10^{-6}$ 希釈液)	0.1 mL	—	124				
検体の無菌検査	200	+	0	0	0	0	
陰性対照 (DMSO)	0.1 mL	+	107	106	107	97	
検体	2.5	+	183	121	115	104	
	5	+	204	132	122	116	
	10	+	247	179	137	129	
	25	+	325	351	223	222	
	50	+	472	486	356	332	
	100	+	562	512	437	441	
	200	+	176*	85*	77*	32*	
陽性対照	ベンゾ[a]ピレン	5	+	646	544	572	540

表中の数値は3反復の平均値。

空欄は試験を実施していないことを意味する。

\* 非復帰変異細胞に軽度の生育阻害が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1) -3

(資料 No. MU-3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

## 2) 染色体異常

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. MU-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体純度：

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣 (CHO) 細胞を用い、薬物代謝酵素系 (S-9Mix) を用いたミクロソーム代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 用量当たり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 1 回行った。

用量設定根拠：

ミクロソーム非活性化系；

(1) 10 時間処理 0.08、0.25、0.75、2.50、7.50、25.0 及び 75.0  $\mu\text{g/mL}$

(2) 20 時間処理 0.03、0.08、0.25、0.75、2.50、7.50、25.0 及び 75.0  $\mu\text{g/mL}$   
なお、非活性化法における解析は細胞毒性の認められなかった 3 濃度 (10 及び 20 時間処理共に 0.08、0.25 及び 0.75  $\mu\text{g/mL}$ ) で行った。

ミクロソーム代謝活性化系；

(1) 10 時間処理 0.1、0.3、0.8、2.6、7.7、25.7 及び 77  $\mu\text{g/mL}$

(2) 20 時間処理 2.50、7.50、25.0、75.0、250、750 及び 2500  $\mu\text{g/mL}$

なお、代謝活性化法における解析は細胞毒性の認められなかった 3 濃度 (10 時間処理では 0.8、2.6 及び 7.7  $\mu\text{g/mL}$ 、20 時間処理では 2.5、7.5 及び 25.0  $\mu\text{g/mL}$ ) で行った。

結 果： 結果を表 1 及び 2 に示した。

検体はミクロソーム代謝活性化及び非活性化の両方における 10 及び 20 時間処理試験で、染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示した。

ミクロソーム代謝活性化による試験では、非活性化での試験と同程度の結果を得るには、10~30 倍の検体濃度が必要であった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) 及びシクロホスファミド (CP) では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で染色体異常誘発性を有するものと判断されるが、ミクロソーム代謝活性化法による試験では、非活性化法による試験に比較して同程度の染色体損傷を得るために、10~30 倍の濃度が必要であった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1) ミクロソーム非活性化系

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理時間	標本作製時間	観察細胞数	染色体異常を有する細胞数													染色体異常を有する細胞 (%)	
					染色体分体型				染色体型								その他		
					染色体分体ギャップ	単純型		複合型		染色体分体切断	単純型		複合型					本以上の粉砕染色体	
						三放射状	四放射状	染色体分体切断	二重微小染色体		環状染色体	複雑な再構成	二動原体染色体	中間部欠失					
溶媒対照 (DMSO)	0	10	10	100	2	0	0	0	1	0.5	0	1	0	0.5	0	0	0	3	1.5
検体	0.08	10	10	100	1.5	1	0	0	0.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	3	1.5
	0.25	10	10	100	1.5	1.5	0	0	0.5	1.5	0	0	0	0	0	0	0	4.5	3
	0.75	10	10	100	9	5	6.5	6.5	1	3.5	0	0	3	0	1	0	1.5	25	18
	2.50*	10	10	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
陽性対照 (MMC)	1.0	10	10	25	4.5	11	6	3.5	0.5	8	0	0.5	2	0.5	1.5	0	0	74	72
溶媒対照 (DMSO)	0	20	20	100	0	0	0	0	0.5	1	0	0	0	0	0	0	0	1.5	1
検体	0.08	20	20	100	3.5	1	0	0	0.5	0.5	0	0.5	0	0	0	0	0	5.5	2
	0.25	20	20	100	0.5	1	0	0	2.5	0.5	0	0	0	0	0	0.5	0	4	2
	0.75	20	20	100	4.5	14.5	8	8	1.5	2	0	1.5	4.5	1	0.5	0.5	1	18.5	17
	2.50*	20	20	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
陽性対照 (MMC)	0.3	20	20	25	0	15.5	11	5	0.5	5.5	0	1	2	0	3.5	0	5.5	70	70

表中の値は2反復の平均値

\* 細胞毒性のため、分裂中期像が観察されなかった。

注) MMC: マイトマイシンC

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表2) ミクロソーム代謝活性化系

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理時間	標本作製時間	観察細胞数	染色体異常を有する細胞数													染色体異常を有する細胞(%)			
					染色体分体型				染色体型											その他	
					染色体分体ギャップ	単純型		複合型		染色体分体切断	染色体ギャップ	単純型		複合型					十個以上の異常		ギャップを含む
						三放射状	四放射状	染色体分体切断	二重微小染色体			環状染色体	複雑な再構成	二動原体染色体	中間部欠失	一本以上の粉砕染色体					
溶媒対照 (DMSO)	0	10	18	100	15.5	7.5	0	0	0.5	0.5	0	0	0.5	0	0	0	0	0	15.5	5.5	
検体	0.8	10	18	100	29.5	12.5	0	0	0	1	0	0	0	0.5	0	0	0	0	23.5	10	
	2.6	10	18	100	28	22	0	0.5	0.5	2.5	0.5	1.5	0	0	0	0	0	0	31.5	21	
	7.7	10	18	100**	26	6	0	0	1	0.5	0.5	1	0	0	0	0	0	0	22	7	
	25.7*	10	18	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
陽性対照 (CP)	50	10	18	50	12.5	9.5	0	0	0	2.5	0	0	0	0	0.5	0	0	33	21		
溶媒対照 (DMSO)	0	20	38	100	1	0	0	0	0	2.5	0	0.5	0	0	0	0	0	0	3.5	2.5	
検体	2.5	20	38	100	3	0.5	0	0	0.5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4.5	1	
	7.5	20	38	100	4.5	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	4.5	1	
	25.0	20	38	100***	9.5	8	9	3	1.5	8	0	0.5	4.5	0.5	2	0	0	0	32	27	
	75.0*	20	38	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
陽性対照 (CP)	50	20	38	50	7.5	12.5	9.5	1	0.5	8	0	1	9.5	4	1	0	0.5	70	64		

表中の値は2反復の平均値

\* 細胞毒性のため、分裂中期像は観察されなかった。

\*\* 2反復のうち1回は総細胞数が少なく、85個の分裂中期像について観察した。

\*\*\* 2反復のうち1回は分裂中期像が少なく、50個の分裂中期像について観察した。

注) CP: シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. MU-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：

試験方法： ヒトのリンパ球を用い、薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 用量当たり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

試験はリンパ球に検体、溶媒又は陽性対照の溶液を添加し、S-9Mix 存在下又は非存在下で 2 時間インキュベートし洗浄した。その後、第 1 回試験では再度検体、溶媒又は陽性対照の溶液を加えて 22 時間処理し、第 2 回目試験では 2 時間処理のみとした。共に 22 時間インキュベートした (3 時間のコルセミド処理を含む)。

用量設定根拠：

従って、第 1 回試験

の用量を 1、2 及び 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の 3 用量とした。また、第 2 回試験の用量を 3 及び 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の用量とした。

結 果： 結果を表 1 及び 2 に示した。

第 1 回試験において、ギャップを染色体異常に含めて統計処理をすると、検体は 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  用量群 (表中の染色体異常を有する細胞 (%) 値は S-9Mix による代謝活性化及び非活性化を統合) において、溶媒対照に対して染色体異常細胞の出現頻度に有意な増加が認められ、ギャップを染色体異常から除いて統計処理をすると、非活性化系での 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  用量群にのみ有意な増加が認められた。しかし、第 2 回試験においては、検体は S-9Mix による代謝活性化の有無に関わらず、全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたクロラムブシル (CB) 及びシクロホスファミド (CP) では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む第 1 及び 2 回試験条件下において明らかな染色体異常誘発性を示さなかったものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1) 第 1 回試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処 理 時 間	標 本 作 製 時 間	観 察 細 胞 数	S-9 Mix の 有 無	分 裂 指 数 *	染色体異常を有する細胞数								染色体異常を 有する細胞 (%)	
							染色分体型				染色体型		そ の 他	ギ ャ ャ ャ ャ を 含 む	ギ ャ ャ ャ ャ を 除 く	
							ギ ャ ャ ツ プ	切 断	交 換	断 片	ギ ャ ャ ツ プ	切 断				
溶 媒 対 照	DMSO	0	24	46	100	-	5.2	2.7	0	0	0	0	0	0	2.2	0.2
			24	46	100	+	5.3	1	0	0	0.3	0.3	0	0		
検 体	1.0	24	46	100	-	5.9	3	0	0.3	0.3	0.3	0	0.3	3.3	0.8	
		24	46	100	+	6.7	1.3	0	0	1	0.3	0	0			
	2.0	24	46	100	-	4.6	3	0	0	0.7	0	0	0.3	3.8	0.8	
		24	46	100	+	5.5	3	0.3	0	0.3	0	0	0			
	3.0	24	46	100	-	4.5	3.3	1	0	3	0	0	0.7	5.8 <sup>a</sup>	4.3 <sup>a</sup>	
		24	46	100	+	5.1	4.3	0	0	1.7	0.3	0	0			1.0
陽 性 対 照	CP	6.0	24	46	100	-	5.1	1	0	0	0.3	0	0	0	1.3	0.3
			24	46	100	+	1.2	11.7	11.7	9.7	5	3	0.7	0.3	30.0 <sup>a</sup>	22.7 <sup>a</sup>
	CB	2.5	24	46	100 <sup>**</sup>	-	1.8	12.3	10	8.3	3.3	1.7	0	0	42.0 <sup>a</sup>	31.8 <sup>a</sup>

表中の値は 3 反復の平均値

Fisher 検定 <sup>a</sup>: P < 0.001

\* 分裂指数 =  $\frac{\text{分裂中期細胞数}}{\text{リンパ球数}} \times 100$

(なお分裂指数の算出には、リンパ球約 1000 個を観察した。)

\*\* 3 反復のうち 2 回は観察細胞数がそれぞれ 13 及び 63 個であり、13 個については統計検定から除外した。

注) CP: シクロホスファミド

CB: クロラムブシル

申請者註:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2) 第 2 回試験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処 理 時 間	標 本 作 製 時 間	観 察 細 胞 数	S-9 Mix の 有 無	分 裂 指 数 *	染色体異常を有する細胞数							染色体異常を 有する細胞 (%)		
							染色体分体型				染色体型		其 他	ギヤツプを 含む	ギヤツプを 除く	
							ギヤツプ	切 断	交 換	断 片	ギヤツプ	切 断				
溶媒 対 照	DMSO	0	2	24	100	-	5.3	2.7	0.3	0	0.3	0.3	0	0	2.8	0.7
			2	24	100	+	6.3	1.3	0	0	1	0	0	0		
検 体	3.0	2	24	100	-	6.3	1.7	0.3	0	1	0	0	0	2.7	0.8	
			24	100	+	5.3	2	0	0	0.3	0	0	0			
	5.0	2	24	100	-	6.8	2.3	0.7	0	1	0	0	0	2.8	0.7	
		2	24	100	+	6.9	2.3	0	0	0	0	0	0			
陽性 対 照	CP	6.0	2	24	100	-	6.4	2.7	0	0	0.7	0	0	0	3.3	0.7
			2	24	100	+	2.3	21	16.7	3	16	1	1.7	1	40.7 <sup>a</sup>	27.0 <sup>a</sup>
	CB	2.5	2	24	100	-	4.7	5.7	5.7	0.7	7.7	0.3	0.7	0	18.0 <sup>a</sup>	12.3 <sup>a</sup>

表中の値は 3 反復の平均値

Fisher 検定 <sup>a</sup>: P < 0.001

\* 分裂指数 =  $\frac{\text{分裂中期細胞数}}{\text{リンパ球数}} \times 100$

(なお分裂指数の算出には、リンパ球約 1000 個を観察した。)

注) CP: シクロホスファミド

CB: クロラムブシル

申請者註:

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

チャイニーズハムスターの肺由来 V79 細胞を用いた *in vitro* HGPRT 遺伝子突然変異試験

(資料 No. MU-6)

試験機関：

報告書作成年：1986 年

検体純度：

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した V79 細胞を用い、薬物代謝酵素系 (S-9Mix) を用いたミクロソーム代謝活性化及び非活性化によって HGPRT 遺伝子座における突然変異誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。検体及び対照物質による処理後 6 及び 9 日間培養し、6-チオグアニン耐性 (6-TG<sup>r</sup>) を調べるために細胞 10<sup>5</sup> 個を別の 3 プレートに播種した。その後 6-TG<sup>r</sup> を添加し、培養後コロニーをメタノールで固定し、ギムザ染色した。また、コロニー形成率を測定するために一部の細胞 (200 個) を 3 プレートに播種した。試験は 2 反復とした。評価は 10<sup>5</sup> 生存細胞当たりの突然変異発現頻度を算出して行った。

用量設定根拠；

これら予備試験の結果から、非活性化系では 2 µg/mL を、代謝活性化系では 50 µg/mL を最高用量とし、以下、公比 2 を用いて希釈し、各々 5 濃度を設定した。

結 果： 結果を次表に示した。

検体はミクロソーム代謝活性化の有無に関わらず、溶媒対照に比して一貫した突然変異発現頻度の顕著な増加は認められなかった。しかしながら、6 日間培養後の代謝活性化系における 3 培養で溶媒対照で得られた最高頻度よりも高い突然変異発現頻度を示した。これは各々 1 回の試験にのみ認められ、用量依存性はなく、一貫した反応パターンが認められなかったことから、生物学的な意義はないと考えられた。また、9 日間培養後の代謝非活性化系における 1 培養で突然変異頻度の増加を示したが、単発発生であることから生物学的意義は殆どないと考えられた。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンサルフォネート (EMS) は代謝非活性化系において、7,12-ジメチルベンズアントラセン (DMBA) は代謝活性化系

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

において、突然変異発現頻度の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体はミクロソーム代謝活性化系及び非活性化系を含む本試験条件下において遺伝子突然変異誘発性は有しないものと判断される。

被験物質	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S-9Mix の有無	培養時間 (処理後)				
			6 日間		9 日間		
			コロニー 形成率	突然変異 発現頻度*	コロニー 形成率	変異変異 発現頻度*	
溶媒対照 (DMSO)	0	—	88.1	6.6	67.8	0.0	
検 体	0.125	—	73.3	7.0	76.5	1.3	
	0.25	—	77.4	2.7	74.1	3.7	
	0.5	—	66.6	0.2	59.9	0.0	
	1	—	65.6	7.4	95.2	7.4	
	2	—	65.6	3.1	62.0	5.1	
陽性 対照	EMS	1000	—	73.7	98.0	58.7	97.3
	DMBA	10	—	73.3	4.9	69.4	2.4
溶媒対照 (DMSO)	0	+	77.2	3.1	77.5	1.1	
検 体	3.125	+	84.6	0.9	68.1	1.6	
	6.25	+	70.5	6.4	52.4	10.7	
	12.5	+	52.7	4.2	66.0	0.7	
	25	+	66.9	10.3	57.9	6.0	
	50	+	40.6	11.4	52.2	1.8	
陽性対照 (DMBA)	10	+	32.0	206.6	96.8	72.0	

表中の値は 2 反復の平均値。

注) EMS ; エチルメタンスルフォネート

DMBA ; 7,12-ジメチルベンズアントラセン

\*  $10^5$  生存細胞当たりの突然変異発現頻度

$$= \frac{\text{播種効率用に培養した細胞数}}{\text{播種効率用プレート上の平均コロニー数}} \times \text{平均 6-TG}^{\text{r}} \text{ コロニー数}$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

### 3) 小核試験

マウスを用いた小核試験

(資料 No. MU-7)

試験機関：

報告書作成年：1985 年

検体純度：

供試動物： CD-1 系マウス若成齢、雌雄共体重 20 g 以上  
溶媒対照群及び 250 mg/kg 投与群；一群雌雄各 15 匹

10 及び 50 mg/kg 投与群及び陽性対照群；一群雌雄各 5 匹

試験方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 及び 0.5%酢酸に懸濁し、10、50 及び 250 mg/kg の投与量で強制的に単回経口投与した。なお、溶媒対照群には 10 mL/kg の CMC を、又、陽性対照群には 30 mg/kg のクロラムブシルを同様に投与した。

投与 24 時間後に各群雌雄各 5 匹の動物を屠殺し、溶媒対照群及び 250 mg/kg 投与群は更に 48 及び 72 時間後に雌雄各 5 匹の動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、ギムザ染色し骨髓標本を作製した。

各標本について、1000 個の赤血球を観察し、正染性赤血球に対する多染性赤血球の比率を算出した。また 1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球の割合を計数した。

投与量設定根拠；

この予備試験の結果、250 mg/kg を最高用量とし、投与量を 10、50 及び 250 mg/kg とした。

結 果： 骨髓標本の観察結果を次表に示した。

何れの投与量群においても、検体投与に関連する変化は認められなかった。250 mg/kg 投与群の雄 1 匹において、腹臥位及び頸部の浮腫がみられたので、試験 1 日に切迫屠殺したところ、投与過誤を示唆する食道の穿孔が認められた。検体投与群雌雄何れの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照であるクロラムブシルでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な増加が認められた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

### 観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察 動物数	MNPCE <sup>注1)</sup> (平均値)	NCEに対するPCE の比率 <sup>注2)</sup> (平均値)
24	溶媒対照 (0.5%CMC)	(10 mL/kg)	雄	5	3.4	1.01
			雌	5	2.8	0.94
	検体	10	雄	5	7.5	1.04
			雌	5	3.2	1.24
		50	雄	5	2.6	1.14
			雌	5	3.8	0.80
		250	雄	5	3.3	1.06
			雌	5	4.0	1.01
	陽性対照 (CB)	30	雄	5	66.1 <sup>a</sup>	1.06
			雌	5	46.0 <sup>a</sup>	0.75
48	溶媒対照 (0.5%CMC)	(10 mL/kg)	雄	5	1.8	1.31
			雌	5	1.6	1.27
	検体	250	雄	4 <sup>注3)</sup>	1.2	1.24
			雌	5	0.4	1.01
72	溶媒対照 (0.5%CMC)	(10 mL/kg)	雄	5	1.2	1.30
			雌	5	0.6	1.20
	検体	250	雄	5	1.0	1.10
			雌	5	0.8	1.62

注1)  $\chi^2$ 検定 <sup>a</sup>: P<0.01

注2) t検定で有意差なし。

注3) 腹臥位及び頸部の浮腫がみられた雄1匹を試験1日に切迫屠殺した。

PCE: 多染性赤血球数、NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

注) CMC: カルボキシメチルセルロース

CB: クロラムブシル

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験

(資料 No. MU-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1983 年

検体純度：

供試動物： Sprague-Dawley 系ラット、(5~6 週齢、受領時体重雌雄共  $150 \pm 50$  g)  
一群雌雄各 4 匹

試験方法： 検体をカルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、150、500、1500 及び 2000 mg/kg の投与量で、強制的に単回経口投与した。なお、溶媒対照群に CMC を同様に経口投与し、陰性対照群に蒸留水を、また陽性対照群にはシクロホスファミド (CP) を腹腔内投与した。

投与 6、24 及び 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドガラス上にカルノア固定後、ギムザ染色し骨髄標本を作製した。

陽性対照群は 24 時間後に屠殺した。

各動物について 50 個の中期分裂像を観察した。

投与量設定根拠；

この予備試験の結果から投与量を 150、500、1500 及び 2000 mg/kg とした。

結 果： 結果を表 1 及び 2 に示した。

6、24 及び 48 時間の 500、1500 及び 2000 mg/kg 投与群雌雄において下痢がみられた。その他の投与群の一般状態には異常は認められなかった。

検体投与群では、染色体異常を示す分裂中期細胞が散見されたが、溶媒対照を顕著に上回ることはなかった。

陽性対照として用いた CP では、染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下において染色体異常誘発性は有さないものと判断される。

表 1) 6 及び 24 時間観察

観察時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	性別	動物当たり観察細胞数	染色体異常を有する細胞数 (1匹当たりの平均値)										
						染色分体型		染色体型		環	欠失	断片	交換	その他	ギャップを含む異常細胞数	ギャップを含まない異常細胞数
						ギャップ	切断	ギャップ	切断							
6	陰性対照 (蒸留水)	0	4	雄	50	2.00									2.00	0.00
			4	雌	50	2.75										2.75
	溶媒対照 (CMC)	10 (ml/kg)	4	雄	50	2.75	0.50								3.25	0.50
			4	雌	50	2.00	1.00								3.00	1.00
	検体	150	4	雄	50	2.50									2.50	0.00
			4	雌	50	2.00									2.00	0.00
		500	4	雄	50	2.00						0.25			2.25	0.25
			4	雌	50	3.00	0.25			0.25		0.50			4.00	1.00
		1500	4	雄	50	2.50	0.75					0.25			3.50	1.00
			4	雌	50	2.75	0.25								3.00	0.25
		2000	4	雄	50	3.50	0.25								3.75	0.25
			4	雌	50	1.75					0.25				2.00	0.25
	24	陰性対照 (蒸留水)	0	4	雄	50	2.50	0.25		0.25	0.25				3.25	0.75
				4	雌	50	2.00	0.50							2.50	0.50
溶媒対照 (CMC)		10 (ml/kg)	4	雄	50	1.75	0.25					0.50		2.50	0.75	
			4	雌	50	3.25						0.25			3.50	0.25
検体		150	4	雄	50	2.25	0.25							2.50	0.25	
			4	雌	50	1.50									1.50	0.00
		500	4	雄	50	2.00	0.25			0.25	0.25				2.75	0.75
			4	雌	50	2.75									2.75	0.00
		1500	4	雄	50	2.25	0.25				0.50	0.25			3.25	1.00
			4	雌	50	3.75	0.25								4.00	0.25
		2000	4	雄	50	3.00	1.00								4.00	1.00
			4	雌	50	2.75					0.50	0.50			3.75	1.00
陽性対照 (CP)		25	4	雄	50	8.75 <sup>a</sup>	7.75 <sup>b</sup>		1.25	1.00	9.75	16.25	21.25	66.00	57.25	
			3	雌	50	8.33 <sup>c</sup>	12.33 <sup>d</sup>		0.67	2.00	9.33	10.00	23.67	66.33	58.00	

表中の値は平均値。

空欄：該当なし。

t検定 <sup>a</sup>: P<0.002 <sup>b</sup>: P<0.01 <sup>c</sup>: P<0.005 <sup>d</sup>: P<0.001

注) CMC: カルボキシメチルセルロース

CP: シクロホスファミド

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2) 48 時間観察

観察時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	性別	動物当たり観察細胞数	染色体異常を有する細胞数 (1匹当たりの平均値)										
						染色分体型		染色体型		環	欠失	断片	交換	その他	ギャップを含む異常細胞数	ギャップを含まない異常細胞数
						ギャップ	切断	ギャップ	切断							
48	陰性対照 (蒸留水)	0	4	雄	50	0.25							0.25		0.50	0.25
			4	雌	50	2.75					0.25	0.50				3.50
	溶媒対照 (CMC)	10 (ml/kg)	4	雄	50	2.25	0.25								2.50	0.25
			4	雌	50	3.25										3.25
	検体	150	4	雄	50	1.50	0.25						0.25		2.00	0.50
			4	雌	50	1.25	0.25				0.75				2.25	1.00
		500	4	雄	50	1.50									1.50	0.00
			4	雌	50	2.25	0.50			0.25			0.50		3.50	1.25
		1500	4	雄	50	1.75							0.25		2.00	0.25
			4	雌	50	1.50	0.00				0.25		0.25		2.00	0.50
	2000	4	雄	50	2.25	0.50						0.25		3.00	0.75	
		4	雌	50	2.75	0.25						0.25		3.25	0.50	

表中の値は平均値。

空欄：該当なし。

注) CMC：カルボキシメチルセルロース

CP：シクロホスファミド

#### 4) その他の試験

マウスを用いた体細胞突然変異試験

(資料 No. MU-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体純度：

供試動物： 雄；T 系統マウス（成熟齢）、雌；C57Bl/6 マウス（交配時に 10 週齢以上）  
一群雌約 140 匹

試験方法： 2 匹の雌マウスと 1 匹の雄マウスを同居、交配させ、膣栓の認められた雌を試験に供試した。膣栓の確認された日を妊娠 0.5 日とした。

妊娠 8.5～12.5 日まで、検体を 0、100、1500 及び 5000 ppm の濃度となるように混合した飼料を随時摂食させ、妊娠 13.5 日以降は基礎飼料のみを与えた。

検体を混入した飼料は少なくとも 48 時間おきに交換した。

陽性対照群の雌には、妊娠 10.5 日に *N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素（ENU）を 50 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物； 生死及び一般状態を 1 日 2 回観察した。妊娠 0.5、8.5、13.5、17.5 及び 23.5 日に体重を測定し、妊娠 0.5、4.5、8.5、10.5、12.5、13.5、17.5 及び 23.5 日に摂餌量を測定した。

児動物； 生死及び一般状態を 1 日 2 回観察した。生後 1 日に産児数、出生児数、死産児数及び同腹児重量を測定し、生後 5 日に生存児数及び同腹児重量、生後 12 及び 28 日に生存児数、個体別体重及び毛色スポット（分化異常斑、腹部中央白斑及び劣性変色斑）の数及び位置を検査した。

結 果： 概要を表 1 及び 2 に示した。

親動物： 投与期間中に対照群の 1 匹及び 5000 ppm 投与群の 6 匹が死亡した。その他の投与群には死亡は認められなかった。

膣栓が認められ分娩した雌では、5000 ppm 投与群の平均体重が妊娠 17.5 日及び哺育 5 日に対照群に対して有意な低下を示し、また、同投与群の摂餌量が妊娠 8.5～13.5 日の間で有意な減少を示した。膣栓が認められたが分娩しなかった雌では、5000 ppm 投与群の平均体重が妊娠 13.5 日に有意な低下を示し、1500 及び 5000 ppm 投与群の摂餌量が妊娠 8.5～13.5 日の間で有意な低下を示した。

児動物：

生死及び体重；100 及び 5000 ppm 投与群の出生児率は、有意な低下を示した。また、児動物の生存率は、生後 5 日に 5000 ppm 投与群で有意な低下を示し、生後 12 及び 28 日には全ての投与群で有意な低下を示した。1500 及び 5000 ppm 投与群の平均体重は、生後 1 日目において有意な低下を示し、5000 ppm 投与群で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

は生後 5 日目においても有意な低下を示した。

皮毛検査；生後 12 及び 28 日の何れの検体投与群においてもスポット（劣性変色斑、RCS）のみられる児動物数に統計学的に有意な増加は認められなかった。生後 28 日の 5000 ppm 投与群で腹部中央白斑(WMVS)が有意に増加したが、WMVS はメラノサイトの毒性に起因するものであり、突然変異能を示すものではない。また、100 ppm 投与群及び陽性対照群各 1 腹ずつに全身の毛色が正常な黒色でなく褐色又は灰色のヘテロの児動物が認められた。

陽性対照群では、RCS のみられる児動物数に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において変異原性は有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 1) 親動物

薬 物		検 体				陽性対照 (ENU)	
投与量 (ppm)		0	100	1500	5000	50 (mg/kg) 腹腔内投与	
臍栓の認められた雌数		146	140	145	144	139	
死亡数	妊娠 8.5~13.5 日	1	0	0	6	0	
	全試験期間	5	3	7	13	4	
生存率 (%)	妊娠 13.5 日	99.3	100.0	100.0	95.8	100.0	
	全試験期間	96.6	97.9	95.2	91.0	97.1	
出産母体数		47	51	46	37	50	
試験 13.5 日における妊娠率*(%)		32.4	36.4	31.7	26.8	36.0	
平均体重 (g)	分娩した雌	妊娠 0.5 日	21.0	21.3	20.9	21.2	21.2
		妊娠 8.5 日	24.3	24.5	24.1	24.5	24.4
		妊娠 13.5 日	31.2	31.6	30.3	26.4	30.5
		妊娠 17.5 日	40.1	40.6	40.2	↓37.0	38.8
		哺育 5 日	30.2	29.4	30.1	↓27.9	29.3
	分娩しなかった雌	妊娠 0.5 日	20.3	20.1	20.2	20.1	20.2
		妊娠 8.5 日	22.2	22.7	22.7	22.3	22.2
		妊娠 13.5 日	22.8	23.0	23.3	↓21.2	22.6
		妊娠 17.5 日	23.1	23.2	23.8	23.1	23.0
		妊娠 23.5 日	23.6	23.4	23.5	22.9	↓22.8
一日平均摂餌量 (g)	分娩した雌	妊娠 0.5~4.5 日	6.4	6.4	6.4	6.6	6.6
		妊娠 4.5~8.5 日	5.3	5.6	5.5	5.6	5.7
		妊娠 8.5~13.5 日	5.2	5.3	5.0	↓4.4	5.0
		妊娠 13.5~17.5 日	7.2	7.1	7.0	7.7	7.3
	分娩しなかった雌	妊娠 0.5~4.5 日	6.2	6.4	6.4	6.3	6.3
		妊娠 4.5~8.5 日	5.7	5.6	5.6	5.6	5.8
		妊娠 8.5~13.5 日	5.7	5.8	↓5.0	↓4.5	6.2
		妊娠 13.5~17.5 日	9.0	9.8	8.8	8.1	8.9
	妊娠 17.5~23.5 日	7.9	8.0	7.4	7.3	7.4	

Dunnett の t 検定 ↑↓: P = 0.05, ↑↓: P = 0.01

\* 試験 13.5 日における妊娠率 (%) =  $\frac{\text{出産母体数}}{\text{臍栓が認められ、試験 13.5 日まで生存した雌数}} \times 100$

注) ENU: N-エチル-N-ニトロソ尿素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 2) 児動物

薬 物		検 体				陽性対照 (ENU)	
投与量 (ppm)		0	100	1500	5000	50 (mg/kg) 腹腔内投与	
出産母体数		47	51	46	37	50	
出産児数		395	415	386	301	405	
死産児数		8	48	7	31	20	
出生児数		387	367	379	270	385	
出生児率 (%)		98.0	↓88.4 <sup>b</sup>	98.2	↓89.7 <sup>b</sup>	↓95.1 <sup>b</sup>	
生存率 (%)	生後 5 日	92.8	88.8	92.9	↓64.8 <sup>b</sup>	↓86.0 <sup>b</sup>	
	生後 12 日	90.7	↓82.6 <sup>b</sup>	↓85.2 <sup>b</sup>	↓63.7 <sup>b</sup>	↓81.3 <sup>b</sup>	
	生後 28 日	89.9	↓77.9 <sup>b</sup>	↓77.8 <sup>b</sup>	↓61.5 <sup>b</sup>	↓73.8 <sup>b</sup>	
平均体重 (g)	生後 1 日	1.54	1.50	↓1.43 <sup>a</sup>	↓1.34 <sup>a</sup>	↓1.39 <sup>a</sup>	
	生後 5 日	2.59	2.48	2.43	↓2.13 <sup>a</sup>	2.41	
	生後 12 日	5.03	5.04	4.91	4.45	4.66	
	生後 28 日	12.20	12.59	12.27	11.17	↓10.71 <sup>a</sup>	
被毛検査	12 生後	DS	1/351	1/303	0/323	0/172	4/313
		WMVS	3/351	1/303	2/323	2/172	↑11/313 <sup>b</sup>
		RCS	5/351	2/303	3/323	2/172	↑38/313 <sup>b</sup>
	28 生後	DS	2/348	0/286	0/295	0/166	2/284
		WMVS	2/348	1/286	3/295	↑9/166 <sup>b</sup>	↑11/284 <sup>b</sup>
		RCS	5/348	2/286	2/295	1/166	↑30/284 <sup>b</sup>
ヘテロ児動物	ヘテロ児動物を 出産した腹数	0	1	0	0	1	
	ヘテロ児動物数/同腹児数	—	5/10	—	—	4/9	
	RCSのみられるヘテロ 児動物数	—	0/5	—	—	0/4	

<sup>a</sup> Dunnett の t 検定 ↑↓ : P = 0.05、↑↓ : P = 0.01

<sup>b</sup> Fisher の直接検定 ↑↓ : P = 0.05、↑↓ : P = 0.01

注) ENU : N-エチル-N-ニトロソ尿素

DS : 分化異常斑

WMVS : 腹部中央白斑

RCS : 劣性変色斑



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ラットを用いた *in vivo* 優性致死試験

(資料 No. MU-10)

試験機関：

報告書作成年：1980 年

検体純度：

供試動物： Osborne-Mendel 系ラット

(雄；投与開始時 11 週齢、交配開始時 12 週齢、雌；交配時 10 週齢)

一群雄 20 匹

試験方法： 検体を 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) に溶解し、50、100 及び 200 mg/kg/日の投与量で、雄に対して 5 日間強制経口投与した。

陽性対照群には、トリエチレンメラミン (TEM) を 1%CMC 溶液に溶解し 0.2 mg/kg/日の投与量で検体と同様に投与した。陰性対照群には、1%CMC 溶液を検体と同様に投与した。5 日間の投与期間終了 2 日後、未交配の雌を各雄と 1 週間同居、交配させ、その後、雌を隔離した。7 週間にわたって、同居済みの雌の隔離後に新しい雌を同居させた。雄との隔離 9 又は 10 日後に、雌を屠殺し、子宮を摘出し、妊娠数、黄体数、早期死亡数、後期死亡数及び着床数の総数を記録し、着床及び繁殖に関する各指標を算出した。

投与量設定根拠；

結 果： 概要を次表に示した。

試験 4 及び 6 週目の早期死亡数が対照群及び投与群で増加したが、陰性対照群と投与群における早期死亡数及び死亡胎児数の割合が等しかったことから、これは自然発生的な増加であると結論付けられた。

その他の着床及び繁殖に関する指標に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

陽性対照である TEM 群では、初めの 3 週間において突然変異率、1 匹以上及び 2 匹以上の死亡胎児のみられた雌指数、早期死亡指数、吸収指数、胎児指数の有意な増加を示し、試験 3 週目における着床指数 (妊娠雌当たりの着床数) の有意な減少を示した。

以上の結果から、検体は、何れの精子形成段階においても優性致死を誘発せず、変異原性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検査項目	薬物	投与量 (mg/kg/日)	週						
			1	2	3	4	5	6	7
		観察動物数	20	20	20	20	20	20	20
妊娠率 (%)	陰性対照	0	85	90	95	100	90	95	85
	検体	50	55	95	95	100	85	85	90
		100	75	85	100	85	100	95	90
		200	95	95	100	85	100	95	90
	陽性対照 (TEM)	0.2	80	80	95	90	95	95	100
着床指数 <sup>※1</sup>	陰性対照	0	13.2	13.5	13.4	13.6	13.3	14.8	14.1
	検体	50	15.1	14.3	14.3	15.2	13.8	14.9	13.6
		100	12.3	12.8	13.8	14.4	12.5	16.8*	12.6
		200	13.9	13.8	14.6	14.4	10.8	14.5	14.1
	陽性対照 (TEM)	0.2	11.1	13.1	11.9*	14.1	13.4	12.3	13.5
早期死亡数	陰性対照	0	9	13	11	50	11	23	23
	検体	50	7	8	11	67	16	27	12
		100	4	14	23	82	17	51	8
		200	8	13	12	30	19	31	12
	陽性対照 (TEM)	0.2	49	50	123	43	19	18	18
後期死亡数	検体	0	0	2	1	1	1	4	3
	検体	50	0	1	1	0	1	0	3
		100	1	1	2	1	5	3	3
		200	4	0	1	0	3	3	5
	陽性対照 (TEM)	0.2	1	1	3	0	7	1	3
雄一匹当たりの突然変異率 (%) <sup>※2</sup>	陰性対照	0	4.0	6.4	9.3	17.3	4.4	7.8	10.2
	検体	50	4.2	2.6	4.0	23.4	10.6	10.9	9.7
		100	1.9	11.5	8.8	37.3	7.7	16.7	5.5
		200	3.0	5.4	4.3	16.1	16.9	11.4	5.1
	陽性対照 (TEM)	0.2	31.7*	25.7*	59.2*	17.1	7.7	14.9	11.7
突然変異率 (%) <sup>※3</sup>	陰性対照	0	4.0	12.3	9.6	17.7	4.9	9.1	11.5
	検体	50	4.2	3.0	4.3	23.4	11.4	10.9	10.8
		100	2.4	12.0	9.6	37.7	10.2	17.7	7.3
		200	4.8	5.4	4.6	16.1	19.5	12.3	7.0
	陽性対照 (TEM)	0.2	32.1*	26.0*	61.0*	17.1	10.7	15.3	12.6

\*: 階層的分散分析及びKruskal-Wallis検定 有意差あり

注) TEM: トリエチレンメラミン

※1 着床指数 =  $\frac{\text{総着床数}}{\text{総妊娠雌数}}$  ※2 雄1匹当たりの突然変異率 (%) =  $\frac{\text{早期死亡数}}{\text{総着床痕数}} \times 100$

※3 突然変異率 (%) =  $\frac{\text{早期及び後期死亡数}}{\text{総着床痕数}} \times 100$

検査項目	薬物	投与量 (mg/kg/日)	週						
			1	2	3	4	5	6	7
		観察動物数	20	20	20	20	20	20	20
1例以上の死亡胎児のみられた雌指数 <sup>※1</sup>	陰性対照	0	0.41	0.50	0.47	0.80	0.44	0.74	0.76
	検体	50	0.55	0.42	0.32	0.70	0.53	0.53	0.61
		100	0.33	0.41	0.65	0.88	0.65	0.53	0.44
		200	0.47	0.53	0.45	0.71	0.70	0.47	0.67
	陽性対照 (TEM)	0.2	0.88**	0.88**	0.95**	0.89	0.63	0.68	0.60
2例以上の死亡胎児のみられた雌指数 <sup>※2</sup>	陰性対照	0	0.12	0.28	0.16	0.50	0.22	0.32	0.29
	検体	50	0.09	0.05	0.16	0.50	0.24	0.29	0.22
		100	0.00	0.06	0.35	0.65	0.20	0.47	0.17
		200	0.16	0.11	0.20	0.53	0.30	0.26	0.22
	陽性対照 (TEM)	0.2	0.81**	0.69**	0.95**	0.72	0.37	0.26	0.35
妊娠雌当たりの早期死亡指数 <sup>※3</sup>	陰性対照	0	0.53	0.72	0.58	2.5	0.61	1.21	1.35
	検体	50	0.64	0.42	0.58	3.4	0.94	1.59	0.67
		100	0.27	0.82	1.15	4.8	0.85	2.68	0.44
		200	0.42	0.68	0.60	1.8	0.95	1.63	0.67
	陽性対照 (TEM)	0.2	3.06*	3.13*	6.47*	2.4	1.00	0.95	0.90
着床前吸収指数 <sup>※4</sup>	陰性対照	0	3.4	3.1	2.1	1.6	1.8	1.7	1.1
	検体	50	1.5	0.7*	1.3	1.6	1.8	1.3	1.6
		100	3.8	3.2	1.1	2.2	2.2	1.3	2.9
		200	2.7	1.4	1.3	1.2	3.9	2.3	1.8
	陽性対照 (TEM)	0.2	4.4	3.0	3.4	1.2	1.5	2.9	2.5

\* 階層的分散分析及びKruskal-Wallis検定 有意差あり

\*\* 2×4分割表における $\chi^2$ 統計量、片側 Armitage 検定及び2×2Yate 補正した $\chi^2$ 統計量 有意差あり  
注) TEM: トリエチレンメラミン

※1 1例以上の死亡胎児のみられた雌指数 =  $\frac{1例以上の死亡胎児のみられた雌数}{総妊娠雌数}$

※2 2例以上の死亡胎児のみられた雌指数 =  $\frac{2例以上の死亡胎児のみられた雌数}{総妊娠雌数}$

※3 妊娠雌当たりの早期死亡指数 =  $\frac{早期死亡数}{総妊娠雌数}$

※4 着床前吸収指数 =  $\frac{総黄体数 - 総着床痕数}{総妊娠雌数}$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検査項目	薬物	投与量 (mg/kg/日)	週						
			1	2	3	4	5	6	7
		観察動物数	20	20	20	20	20	20	20
黄体指数 <sup>※1</sup>	陰性対照	0	16.6	16.6	15.5	15.2	15.2	16.6	15.2
	検体	50	16.6	14.9	15.6	16.7*	15.6	16.2	15.2
		100	16.1	15.9	14.8	16.6	14.7	18.1*	15.6
		200	16.6	15.2	15.9	15.6	14.7	16.8	15.8
	陽性対照 (TEM)	0.2	15.5	16.1	15.4	15.3	14.9	15.3	16.0
吸収指数 <sup>※2</sup>	陰性対照	0	0.53	0.83	0.63	2.6	0.67	1.42	1.53
	検体	50	0.64	0.47	0.63	3.4	1.00	1.59	0.83
		100	0.33	0.88	1.25	4.9	1.15	2.84	0.61
		200	0.63	0.68	0.65	1.8	1.10	1.79	0.94
	陽性対照 (TEM)	0.2	3.13*	3.19*	6.63*	2.4	1.37	1.00	1.05
胎児指数 <sup>※3</sup>	陰性対照	0	12.7	12.7	12.7	11.0	12.7	13.4	12.5
	検体	50	14.5	13.8	13.7	11.8	12.8	13.3	12.8
		100	12.0	11.9	12.5	9.5	11.4	13.9	12.0
		200	13.3	13.1	14.0	12.6	9.7	12.7	13.1
	陽性対照 (TEM)	0.2	7.9*	9.9*	5.3*	11.7	12.1	11.3	12.4

\* 階層的分散分析及びKruskal-Wallis検定 有意差あり

注) TEM: トリエチレンメラミン

※1 黄体指数 =  $\frac{\text{総黄体数}}{\text{総妊娠雌数}}$

※2 吸収指数 =  $\frac{\text{早期及び後期死亡数}}{\text{総妊娠雌数}}$

※3 胎児指数 =  $\frac{\text{生存胎児数}}{\text{総妊娠雌数}}$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MU-11)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(13) 生体機能への影響に関する試験

ホルペットの生体機能影響

(資料 No. P-1~3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

1. マウスにおける一般状態及び行動に対する作用 (資料 No. P-1)

供試動物：Cj:CD-1 (ICR) マウス、雄 5 週齢、体重 29.0~31.7 g、一群雄 6 匹

投与方法：1.0 w/v% Tween 80 添加 0.7 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を用いて投与液を調製し、0 (溶媒対照)、500、1000 及び 2000 mg/kg の投与量で強制経口投与した。

投与量設定根拠：

観察項目：投与前、投与 0.5、1、2、3、6 及び 24 時間後に Irwin の方法に従って一般状態を観察した。

結果：全ての投与群で溶媒対照群と比較して一般状態及び行動の変化は認められなかった。

2. ラットの呼吸機能に及ぼす影響試験 (資料 No.P-2)

供試動物：Cj:CD (SD) ラット、雄 7 週齢、体重 265.2~275.6 g、一群雄 6 匹

投与方法：1.0 w/v% Tween 80、0.7 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を用いて投与液を調製し、0 (溶媒対照)、500、1000 及び 2000 mg/kg の投与量で強制経口投与した。

用量設定根拠：

観察項目：投与直後に無拘束呼吸機能測定装置を備えた無拘束チャンバーに入れ、接続したフロー信号測定用トランスデューサーによって得られたデータを解析した。得られたデータから投与前、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後の 1 回換気量、分時換気量及び呼吸数を求めた。

結果：

2-1) 呼吸数

2000 mg/kg 投与群の 2 匹で、投与後 0.5~6 時間に有意ではないが呼吸数の減少が認められた。また、500 mg/kg 投与群の 1 匹に投与 0.5 時間後に

呼吸数の一過性の増加が認められたが偶発的変化と考えられた。

#### 2-2) 1回換気量 (mL/呼吸)

対照群に対する統計学的有意差の認められた検体投与群の数値について対照群を100とした場合の割合 (%) を次表に示す。

2000 mg/kg 投与群で、投与後 0.5 及び 1 時間の 1 回換気量に対照群と比べ有意な増加が認められた。

投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間				
		0.5	1	2	4	6
500						
1000						
2000		↑163	↑139			

Dunnnett 多重比較検定 ↑: P < 0.05

#### 2-3) 分時換気量 (mL/分)

500 mg/kg 投与群で呼吸数の一過性の増加が観察されたラットの分時換気量が一過的に増加したが、統計学的有意差は認められなかった。

以上の結果から、2000 mg/kg 投与群で、投与後 0.5 及び 1 時間の 1 回換気量に溶媒対照群と比べ有意な増加が認められたが、この変化は 2000 mg/kg 投与群の 2 匹で、投与後 0.5~6 時間に呼吸数の減少傾向が認められたことを反映したものと考えられた。他の 4 匹には、同様の 1 回換気量及び呼吸数の変化は認められなかったため、検体投与との関連性は考えられなかった。また、1 回換気量の増加が認められた 2 匹において分時換気量の変化はみられなかったことから、検体がラットの呼吸機能に影響することは考えられなかった。

### 3. ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響 (資料 No. P-3)

供試動物: Crj:CD (SD) ラット、雄 8~10 週齢、体重 335.1~356.9 g、一群当たり 6 匹

投与方法: 1.0 w/v% Tween 80、0.7 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を用いて投与液を調製し、予め総頸動脈にカニューレの挿入手術を施したラットを麻酔から十分覚醒させ、投与前の血圧及び心拍数を測定した後、検体を 0 (溶媒対照)、500、1000 及び 2000mg/kg の投与量で強制経口投与した。

投与量設定根拠:

観察項目: 装着したカテーテルに圧カトランスデューサーを接続し、プレッシャープロセッサシグナルコンディショナーに導き、サーマルアレイレコーダー上に記録した。なお、血圧及び心拍数は検体投与前から投与後 6 時間まで連続的に記録し、投与前、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後に解析した。



結 果：

1) 血圧

1-1) 収縮期血圧；対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について、対照群を 100 とした場合における投与群の割合 (%) を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間				
		0.5	1	2	4	6
500						
1000					↑105	
2000					↑106	

Dunnett 多重比較検定 ↑: P < 0.05

1000 及び 2000 mg/kg 投与群の投与 4 時間後に有意な収縮期血圧の上昇が認められた。

1-2) 拡張期血圧；対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について、対照群を 100 とした場合における投与群の割合 (%) を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間				
		0.5	1	2	4	6
500						
1000						
2000					↑↑113	

Dunnett 多重比較検定 ↑↑: P < 0.01

2000 mg/kg 投与群の投与 4 時間後に有意な拡張期血圧の上昇が認められた。

1-3) 平均血圧；対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について、対照群を 100 とした場合における投与群の割合 (%) を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与前	投与後時間				
		0.5	1	2	4	6
500						
1000						
2000					↑↑110	

Dunnett 多重比較検定 ↑↑: P < 0.01

2000 mg/kg 投与群の投与 4 時間後に有意な平均血圧の上昇が認められた。

2) 心拍数

心拍数には検体投与による影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1000 mg/kg 投与 4 時間後に収縮期血圧の有意な上昇、2000 mg/kg 投与 4 時間後に収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の有意な上昇が認められたが、それぞれ生理値変動範囲内のごく軽度な変化であり、溶媒対照群でも同程度の変動が認められていることから、これらの変化は検体投与に関連しない変化と考えられた。

以上の試験結果より、検体は 2000 mg/kg までの経口投与で血圧、呼吸機能、一般症状及び行動に影響を及ぼさないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」総括表

(薬理)

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
症状観察 一般状態及び行動 [Irwin 法] (マウス雄)	経口 1.0%Tween 80 0.7%CMC 溶液	0 (溶媒) 500 1000 2000	6	—	2000	投与による一般状態及び行動 の変化は認められなかった。
呼吸器系 呼吸機能 [無麻酔] (ラット雄)	経口 1.0%Tween 80 0.7%CMC 溶液	0 (溶媒) 500 1000 2000	6	—	2000	投与による呼吸機能への影響 は認められなかった。
循環器系 血圧及び心拍数 [頸動脈、無麻酔] (ラット雄)	経口 1.0%Tween 80 0.7%CMC 溶液	0 (溶媒) 500 1000 2000	6	—	2000	投与による血圧及び心拍数へ の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(14) その他

(資料 No. MC-1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MC-2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MC-3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MC-4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MC-5)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MC-7-1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No. MC-7-2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。