

高値は投与による影響ではないと考えられた。また、1,000 mg 投与群の雌雄でコレステロールの軽度な高値が認められた。また、雄ではカリウムおよびナトリウムの高値、雌では GPT、総タンパク、アルブミン、カルシウムの高値および AP、クロライドの低値が認められた。その他、回復群ではいくつかの項目で有意差がみられたが、いずれも対照群との差はわずかであった。

尿検査では、1000mg 投与群の雄の尿比重は有意に高値を示し、2例のタンパク反応は+++を示したが回復期間終了時には、いずれの投与群出でも明らかな変化は認めなかった。

臓器重量では、1,000 mg 投与群の雌雄で甲状腺の絶対・比重量³の高値と脾臓および胸腺の絶対・比重量の低値が認められ、雄では肝臓と腎臓の比重量の高値が、雌ではそれらの絶対・比重量の有意な増加が認められ、回復期間終了時においても肝重量の有意な高値が認められた。

剖検、病理組織学的検査および肝細胞の電子顕微鏡学的検査では、投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

本試験の NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 19)

ラット (雌雄各 20 匹/群、高用量群は雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (0.3、10、400 mg/kg 体重/日) 投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。また、対照群と高用量群の雌雄各 10 匹は回復群とし、投与終了後 6 週間の観察と検査を行った。

本試験期間中、投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、400 mg 投与群の雌雄で、投与 9 週間頃から触れると怖がり防御反応を示すなど反応性の増強が認められたが、これらの反応は回復性を示した。体重変化および摂餌量は、いずれも 400 mg 投与群の雌雄で低値が認められた。

血液生化学的検査では、400 mg 投与群で AP の低値および Tcho の高値が認められたが、いずれも回復期間中に回復した。

臓器重量では、400 mg 投与群で肝重量の増加認められたが、回復期間中に回復した。

病理組織学的検査では、投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

本試験の NOAEL は 10mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (サル) (参照 24)

アカゲザル (雌雄各 3 頭/群) を用いた強制経口 (0、1、10、100 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、脳波検査用として、別に 100 mg 投与群 (雌雄各 3 頭) を設定し、13 週間の投与終了後に 5 週間の回復期間を設けて観察した後に脳波検査に供した。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

³ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

一般的な臨床症状観察では、1 mg 以上投与群で運動失調、10 mg 以上投与群では睡眠傾向、攻撃性の明らかな低下、運動失調に伴う筋肉の痙攣が認められ、症状の程度には用量相関性がみられた。100 mg 投与群では過反射やハンドリングによる四肢筋肉の痙攣が認められた。回復群では、音刺激による強直性間代性痙攣を示す例が認められた。

体重変化では、投与群の全例において体重増加量の高値が認められたが、回復期間中に回復を示した。摂餌量および摂水量の測定は行なわれていないが、投与期間中の摂餌は旺盛であった。

血液生化学的検査では、100 mg 投与群でカルシウムの高値が認められたが、回復期間中に回復した。

臓器重量では、100 mg 投与群で肝臓重量の高値が認められたが、回復期間中に回復した。

性周期、筋電図、脳波、血液学的検査、尿排泄、尿検査、眼科学的検査、剖検および病理組織学的検査に、被験物質の投与によると考えられる明らかな異常は認められなかった。

本試験では NOAEL は求められず、LOAEL は 1mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参考) (参照 23)

ビーグル犬 (雌雄各 3 匹/群) を用いた静脈内 (0, 0.05, 0.1, 0.3 mg/kg 体重/日) 投与における 4 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験は 5 群構成とし、対照群には生理食塩液を、溶媒対照群には 10% アルコール溶液を投与した。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、0.05 mg 投与群以上で重篤な運動失調が認められたが、症状は数分以内に軽減し、1 時間以内に消失した。なお、本症状の発現は試験の経過とともに軽減した。溶媒対照群および 0.05 mg 以上投与群で軽度の流涎が認められ、0.1 および 0.3 mg 投与群雄の各 1 例では下痢が頻発した。

本薬の薬理作用として、自発運動能について投与 2 週および 4 週の投与後 3 時間まで調べられている。いずれの時点においても、0.05 mg 以上投与群で対照群に比べ自発運動の亢進がみられ、症状の程度および持続時間には用量相関性が認められた。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、臓器重量、剖検および病理組織学的検査に、被験物質の投与による明らかな影響は認められなかった。

表 7 各種亜急性毒性試験の比較

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	4 週間 亜急性 毒性試験	0, 0.3, 10, 400	0.3 鎮静

	5 週間 亜急性 毒性試験	0; 0.5, 100, 1000	0.5 鎮静、攻撃性 雌：摂餌量の増加傾向、摂水量の増加、 赤血球数の減少
	13 週間 亜急性 毒性試験	0, 0.3, 10, 400	10 反応性の増強、体重の低値、摂餌量の低 値、AP の低値、Tcho の高値、肝重量の 増加
サル	13 週間 亜急性毒性 試験	0, 1, 10, 100	— 運動失調、体重増加量の高値

4. 慢性毒性試験および発がん性試験

(1) 12 ヶ月間慢性毒性試験（サル）（参照 19）

アカゲサル（雌雄各 4 頭/群）を用いた強制経口（0、1、7、50 mg/kg 体重/日）投与による 12 ヶ月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、7 mg 以上投与群で鎮静、運動失調、傾眠および睡眠が認められ、症状の程度および持続時間には用量相関性が認められた。50 mg 投与群では投与 4 週から反射性筋収縮の亢進が認められた。また、禁断症状として、7 mg 以上投与群で嘔吐、50 mg 投与群では突発性あるいは聴原性の強直性間代性発作が認められた。体重変化では、7 mg 以上投与群で体重増加量の高値が認められた。

摂餌量は測定されていないが、摂餌は旺盛であった。

病理組織学的検査では、50 mg 投与群の 4 例で副腎皮質への脂肪浸潤が認められた。本試験の NOAEL は 1mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 18 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）（参照 25）

Chbb: THOM 系ラット（雌雄各 25 匹/群）を用いた混餌（0、0.3、10、400 mg/kg 体重/日、低用量は予想臨床用量の 10 倍量に相当）投与による 18 ヶ月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

本試験期間中に対照群の 11 例、0.3 mg 投与群の 3 例、10 mg 投与群の 4 例、400 mg 投与群の 24 例に死亡が認められた。死因は自然発生性病変によるものに加え、採血時の麻酔死が多数を占めたが、400 mg 投与群の死亡例増加は、腎盂腎炎と肺のリン脂質症に起因する一般状態の悪化によるものであった。

一般的な臨床症状観察では、各投与群の多くの例において、口周囲の皮膚にパスツレラ感染によると考えられる小さな膿瘍が認められた。400 mg 投与群の雌雄では、投与 3 週から軽度な立毛と興奮が認められたが、これらの症状は投与 10 週には消失した。また、投与 27 週から試験終了まで一般状態の悪化が認められた。

体重変化は、10 mg 投与群の雌雄で体重増加量の軽度な高値が認められた。400 mg 投与群では、雌雄で体重増加量の低値が認められた。特に、投与 8 週以降に明らかな低

下が認められ、投与 23 週以降は体重増加量の抑制が認められた。

摂餌量は体重変化に伴う変動を示し、10 mg 投与群では軽度な増加が、400 mg 投与群では明らかな減少が認められた。

摂水量および尿検査には、投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査では、400 mg 投与群で薬物投与に関連した変化が認められた。網状赤血球の明らかな高値が雄で投与 65 週、雌では投与 25 週から認められた。また、MCH および MCHC の軽度な低値が、雌雄において投与 25 週より認められた。白血球数の軽度な高値が雌で投与 25 週より認められた。また、好中球の中程度から顕著な高値とそれに伴うリンパ球の低値が雄で投与 6 週、雌では投与 13 週より、血小板の軽度な低値が雄で投与 25 週、雌では投与 52 週より認められた。

生化学検査においても、400 mg 投与群で薬物投与に関連した変化が認められた。雌雄において、Tcho の顕著な高値、AP の明らかな低値、BUN の低値およびグルコースの軽度かつ一過性の高値が認められた。また、雄ではカリウムの軽度な低値が認められた。

剖検では、4 例で精巣の萎縮等の所見が見られている。その他に薬物に関連すると考えられる変化は

認められなかった。

臓器重量では、400 mg 投与群の雌雄で脾臓の顕著な低値および唾液腺の低値が、雄で精巣の顕著な低値、心臓、肺および脳の低値が、雌では副腎の顕著な低値が認められた。

病理組織学的検査では、400 mg 投与群の雌雄において、肺の肺胞腔内に泡沫状細胞の集簇がみられるリン脂質症および腎臓で腎盂腎炎が認められた。また、雄では精上皮細胞の減少による精巣萎縮が 18 例で認められ、そのうち 10 例は重度な萎縮であった。

本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 18 ヶ月間発がん性試験 (マウス) (参照 3)

Chbi: NMRI マウス (対照群: 雌雄各 100 匹、低用量および中用量群: 雌雄各 50 匹、高用量群: 雌雄各 80 匹、計 560 匹) を用いた混餌 (0、0.3、10、200 mg/kg 体重/日) 投与による 18 ヶ月間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

死亡率において、薬物投与に関連する変化はみられなかった。

一般的な臨床症状観察では、投与期間を通して全投与群の雌雄で明らかな用量依存性の鎮静が認められ、特に雄で強い影響が認められた。また、10 mg 以上投与群の雄の半数例で、膀胱の拡張に起因すると考えられる腹部の膨張が認められた。

体重変化は、全投与群の雌雄で明らかな高値が認められ、特に雄で強く認められた。

摂餌量は雄でわずかな低値を示し、雌では高値を示した。

摂水量は、10 mg 以上投与群の雌雄でわずかな低値が認められた。

血液学的検査では、投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量では、200 mg 投与群で肝重量の高値が認められた。

剖検では、10 mg 以上投与群の雄で膀胱の中程度～重度の拡張および膀胱壁の肥厚が認められた。

病理組織学的検査では、10 mg 投与群以上の雄で認められた膀胱の拡張に関連する所見として膀胱壁の圧迫萎縮、肥厚に関連する所見として膀胱粘膜下における限局性あるいはびまん性の浮腫、繊維化が認められた。また、雄では、膀胱壁における炎症細胞浸潤や包皮腺における慢性炎症の増加が認められた。200 mg 投与群では、膀胱の所見に随伴して片側性あるいは両側性に水腎症を示す例が 17 例認められた。

558/560 匹 (2 例は試験中に行方不明) は死亡もしくは安楽死後に病理組織学的に検査されたが、自然発生性腫瘍の頻度、腫瘍の種類および発生時期のいずれにおいても投与による影響は認められなかった。

本試験において、被験物質投与に関連する発がん性は認められなかった。

本試験では NOAEL は求められず、LOAEL は 0.3mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 2 年間発がん性試験 (ラット) (参照 26)

Chbb: THOM (Wistar) ラット (対照群: 雌雄各 100 匹、低用量および中用量群: 雌雄各 50 匹、高用量群: 雌雄各 80 匹、計 560 匹) を用いた混餌 (0, 0.3, 10, 200 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

死亡率は 200 mg 投与群雄では対照群より有意な増加が認められた。

一般的な臨床症状観察では、200 mg 投与群の雌雄でしばしば被毛の粗剛、雄では著しい鎮静および尿量の増加、雌では後肢足底および膝の角質肥厚が認められた。

体重変化は、雌雄共に 0.3 および 10 mg 投与群で高値を示した。一方、200 mg 投与群では雌雄共に低値を示し、特に雄で明らかであった。

摂餌量は 10 mg 投与群の雌で高値を示し、200 mg 投与群では雌雄共に低値を示した。

摂水量は 10 mg 投与群の雌で高値を示した。

血液学的検査では、白血球数の高値が 10 mg 以上投与群の雄 4 例、全投与群の雌 9 例で認められた。また、対照群を含む全投与群において相対的なリンパ球減少症が認められ、その発生頻度は 200 mg 投与群で高かった。本変化は加齢性の変化である可能性が考えられたが、200 mg 投与群については薬物投与との関連性も示唆された。

途中解剖例の剖検では、200 mg 投与群で泌尿器系および雄の副生殖腺に所見の増加が認められた。一方、計画解剖例では、200 mg 投与群の雌雄に共通して食道拡張、肺、肝臓および腎臓に所見が散見された。また、性差がみられた所見として、雄で甲状腺の大きさおよび外観の変化、膀胱および副生殖腺の変化、鼻汁を伴う鼻腔粘膜の変色 (茶褐色変化) が、雌では胸腺の大きさおよび外観の変化、後肢足底表面の角質肥厚が認められた。

病理組織学的検査では、腫瘍性病変として、200 mg 投与群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌では胸腺型の悪性リンパ腫および子宮における神経鞘腫の発生に有意な増加がみられた。また同群では、非腫瘍性病変として、雌雄の甲状腺におけるコロイドの好塩基性

化、嚢胞状濾胞、結節性過形成、濾胞上皮細胞のびまん性過形成、肺のリポタンパク症、主として雄における泌尿生殖器系における炎症性（腎盂炎、腎盂腎炎、化膿性膀胱炎、前立腺炎、精囊腺炎）および増殖性（腎盂粘膜上皮のびまん性過形成、膀胱の粘膜上皮過形成）変化が認められた。

本試験のNOAELは10 mg/kg 体重/日であった。

表8 各種慢性毒性試験および発がん性試験の比較

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
サル	12ヶ月間慢性毒性試験	0, 1, 7, 50	1 鎮静、運動失調、傾眠および睡眠、禁断症状（嘔吐）、
ラット	18ヶ月間慢性毒性試験	0, 0.3, 10, 400	10 死亡例増加、軽度な立毛、興奮、体重増加量の低値、摂餌量の減少、網状赤血球の高値、MCH・MCHCの軽度な低値、好中球の高値、リンパ球の低値、血小板の軽度な低値、Tchoの高値、APの低値、BUNの低値、グルコースの軽度かつ一過性の高値、臓器重量の低値（脾臓、唾液腺）、肺のリン脂質症、腎盂腎炎 雄：カリウムの軽度な低値、臓器重量の低値（精巣、心臓、肺、脳）、精巣萎縮 雌：白血球数の軽度な高値、臓器重量の低値（副腎）
マウス	18ヶ月間発がん性試験	0, 0.3, 10, 200	— 鎮静 雄：摂餌量の低値 (発がん性は認められていない)
ラット	2年間発がん性試験	0, 0.3, 10, 200	10 被毛粗剛、体重の低値、摂餌量の低値、リンパ球減少症、食道拡張、肺・肝臓および腎臓の所見散見、甲状腺におけるコロイドの好塩基性化、嚢胞状濾胞、結節性過形成、濾胞上皮細胞のびまん性過形成、肺のリポタンパク症 雄：死亡率増加、鎮静、尿量増加、副生殖腺の所見の増加、甲状腺濾胞腺腫、泌尿生殖器系の炎症性およ

			び増殖性変化 雌：後肢足底・膝の角質厚肥、胸腺型 悪性リンパ腫・神経鞘腫（子宮）
--	--	--	--

5. 生殖発生毒性試験

二世世代繁殖毒性試験の代わりに FDA の 3 節試験が実施されている。

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（第 I 節）（ラット）（参照 19,27）

SD 系ラット（雌雄各 20 匹/群）を用いた強制経口（雄；0、0.05、2.5、100 mg/kg 体重/日、雌；0、0.05、2.5、50 mg/kg 体重/日）投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、雄は交配前 60 日から交配期間中を通じて、雌には交配前 14 日から妊娠 7 日までの間行い、それぞれ交配期間終了後及び妊娠 21 日に剖検した。

投与に関連した死亡はみられなかった。

一般的な臨床症状観察では、2.5 mg 投与群の雌雄で投与初日にのみ、投与後に弱い鎮静を示す例がみられ、高用量群では投与 20～60 分後から鎮静状態が 3～4 時間みられたが、その深さ、持続時間ともに投与期間中徐々に軽減していった。

体重変化は、雄では 100 mg 投与群で有意な低値が認められた。雌では 50 mg 投与群で投与期間終了後の妊娠 8～9 日の体重増加に有意な低値がみられたが、妊娠 21 日には対照群と同程度まで回復した。

摂餌量は雄では有意な変化はみられず、雌では 50 mg 投与群で投与期間終了後に有意な低値が認められた。

摂水量は 100 mg 投与群の雄で投与期間の最初の 2 週間に、雌では 50 mg 投与群で交配前第 1 週に有意な高値がみられた。

臓器重量では、特記すべき変化は認められなかった。

剖検では、雌雄ともに薬物投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

いずれの投与群においても、交尾率、妊娠率、黄体数、生存胎児数、死胚数（早期・後期吸収胚数、死亡胎児数）、胎児体重に異常は認められなかった。50 mg 投与群では胎児の有意な骨化遅延が認められた。

本試験における親動物の一般毒性に対する NOAEL は雌雄ともに 0.05 mg/kg 体重/日、生殖に対する NOAEL は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌では 50 mg/kg 体重/日、発生に対する NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 27）

ラット（雌雄各 20 匹/群）を用いた強制経口（0、1、2、10 mg/kg 体重/日）投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、雄は交配前 9 週間、雌は交配前 2 週間の間行なった。

親動物の一般状態、交配、妊娠および出産のいずれにおいても被験物質による影響は認められなかった。また、胎児においても胎児毒性および催奇形性は認められなかった。

本試験の NOAEL は、親動物および胎児ともに 10 mg/kg 体重/日と考えられた。（参

表 9 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節) (ラット)

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	妊娠前及び妊娠初期 投与試験	雄 ; 0, 0.05, 2.5, 100 雌 ; 0, 0.05, 2.5, 50	親動物 : 0.05 生殖 : 雄 100、雌 50 発生 : 2.5 親動物 : 弱い鎮静 発生 : 胎児の骨化遅延
		0, 1, 2, 10	親動物 : 10 胎児 : 10 投与による影響は認められなかった (催奇形性は認められなかった)

(2) 器官形成期投与試験 (第 II 節) (ラット) (参照 27,28,29)

SD系ラット (雌 37 匹/群) を用いた強制経口 (0, 0.05, 2.5, 250 mg/kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 17 日までの間行い、21 日に 25 匹を帝王切開して胎児 (F_{1a}) への影響を検査し、残りの母体については自然分娩させ新生児 (F_{1a}) を離乳まで哺育して身体発達と行動を検査した。離乳後の児は各群の各母体から雌雄各 2 匹を選抜・飼育し、11 週齢で交配して妊娠末期に次々世代胎児 (F₂) を検査した。授乳を終えた母動物 (F₀) は、離乳後 1 週間を経て再び第一産と同じ雄動物と交配させ、妊娠末期に胎児 (F_{1b}) を検査した。

本試験中に、250 mg 投与群の母動物 2 例で死亡 (1 例: 剖検では胃内に異嗜によると考えられる多量の床敷および噴門部に新鮮な潰瘍が認められた。1 例: 分娩予定日の 24 日後に死亡。子宮内に自家中毒によると考えられる浸軟胎児の残存が認められた。) が認められたが、いずれも薬物による直接作用ではないと考えられた。

F₀ 母動物の一般的な臨床症状観察では、2.5 mg 投与群で投与開始後 1~2 日間に、弱い鎮静が 5 例に認められた。250 mg 投与群では投与 10~30 分後から鎮静状態が 3~4 時間続いたが、この持続時間は投与回数を重ねるにつれて短くなった。立毛が若干数に認められた。体重変化は、250 mg 投与群で投与期間中に有意な低値を示し、投与期間終了後には一過性の低下が認められた。自然分娩群では分娩後離乳時まで体重は徐々に回復した。250 mg 投与群では投与期間中に摂餌量は有意な低値を示し、摂水量は高値を示した。自然分娩群では、250 mg 投与群の 7 例において妊娠期間が対照群に比べ 1 日延長した。

F_{1a} 胎児では、250 mg 投与群で胎児体重および趾骨の化骨数に有意な低値がみられた。また、14 肋骨および仙椎の腰椎化の発現頻度が有意に上昇し、4 例の奇形胎児 (無尾症、胸椎の異常、水頭症および口蓋裂が各 1 例) が認められた。

F_{1a} 新生児では、250 mg 投与群で次のような所見がみられた。生後 1 日の新生児の体重に有意な低値がみられた。哺乳期間中に児の死亡率が有意に増加し、生存児の立ち直り反射および眼瞼開裂に有意な遅延が認められた。離乳後も、精巣下降の遅延と 11 週齢までの体重に増加抑制が認められた。F₁ の生殖能については、交尾率および妊娠率ともに影響は認められなかったが、黄体数、着床数および生存胎児(F2)数は有意に少なかった。

次々世代胎児 (F₂) および次産胎児 (F_{1b}) には、薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

本試験の母動物 (F₀) に対する NOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日、次世代 (F₁) に対する NOAEL は、2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 27)

Chbb: THOM ラット (雌 20 匹/群) を用いた強制経口 (0、1.5、3、30 mg/kg 体重/日) 投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日までの間行い、妊娠 21 日に帝王切開して 2/3 例の胎児は骨格検査に、残りの 1/3 例は内臓検査に供した。

投与に関連した死亡はみられなかった。

母動物の一般的な臨床症状観察では、投与に関連した異常は認められなかった。体重変化では 30 mg 投与群では投与 10 日後に有意な低値が認められたが、試験終了時には回復傾向が認められた。剖検では、薬物投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

胎児への影響は認められなかった。

本試験の母動物に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられ、胎児に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 28)

SD 系ラット (雌 15 匹/群) を用いた強制経口 (0、10、30、250、500 mg/kg 体重/日) 投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 17 日までの間行い、妊娠 21 日に帝王切開して胎児の観察を行なった。

母動物の一般的な臨床症状観察では、10 mg 以上投与群で投与 10~30 分後に鎮静が認められ、3~4 時間持続した。なお、鎮静の持続時間および程度は、投与回数を重ねるごとに短縮あるいは軽減した。また、数例において色素涙が認められた。体重変化では 10 mg 以上投与群で有意な低値がみられ、250 mg 以上投与群では投与終了後に顕著な低下が認められた。摂餌量についても 10 mg 以上投与群で有意な低値が認められ、250 mg 以上投与群ではより顕著であった。摂水量は 10 mg 以上投与群で有意な高値が認められた。剖検では、薬物投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

胎児観察では、250 mg 投与群以上で胎児体重の有意な低下、500 mg 投与群で胚/胎児死亡 (特に胎児死亡) の増加が認められた。外表観察では無尾が 500 mg 投与群の 3 例で認められた。内臓観察では大動脈右位が 250 mg 投与群の 2 例、500 mg 投与群の 1

例で認められたほか、500 mg 投与群では胸腺の頸部残留が観察された。骨格変異では、30 mg 以上投与群で 14 肋骨の出現頻度が有意に上昇し、250 mg 以上投与群では仙椎の腰椎化の出現頻度が有意に上昇し、骨化遅延が認められた。

本試験の母動物に対する NOAEL は求められず、LOAEL は 10mg/kg 体重/日と考えられた。一方、胎児に対しては、30 mg 投与群以上で 14 肋骨の出現頻度の上昇が認められたことから、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 29)

表 10 器官形成期投与試験 (第Ⅱ節) (ラット)

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	器官形成期 投与試験	0, 0.05, 2.5, 250	母動物 : 0.05 胎児 : 2.5 母動物 : 弱い鎮静 児(F) : 体重の低値、趾骨の化骨数の低値、14 肋骨および仙椎の腰椎化の発現頻度の上昇、死亡率の増加 (哺乳期間中)、立ち直り反射および眼瞼開裂の遅延、精巣下降の遅延、体重の増加抑制 (11 週齢まで)
		0, 1.5, 3, 30	母動物 : 3 胎児 : 30 母動物 : 体重の低値 (催奇形性は認められなかった)
		0, 10, 30, 250, 500	母動物 : - 胎児 : 10 母動物 : 鎮静、体重増加の低値 胎児 : 14 肋骨の出現頻度の上昇

(3) 器官形成期投与試験 (第Ⅱ節) (ウサギ) (参照 27,30)

ヒマラヤウサギ (妊娠雌 15 匹/群) を用いた強制経口 (0, 0.05, 0.5, 3 mg/kg 体重/日) 投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日までの間行い、妊娠 29 日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物の一般的な臨床症状観察では、0.5 mg 以上投与群で投与開始直後から弱い鎮静が 1~4 時間みられたが、投与回数を重ねるにつれて持続時間は短くなり、およそ 1 週間後にはほとんど見られなくなった。3 mg 投与群の 1 例が妊娠 27 日に 8 匹の胎児を流産した。0.5 mg 以上投与群で投与期間中の体重増加が有意に抑制されたが、投与期間終了後は急速に回復した。また、体重の低下と並行して摂餌量および摂水量は低下した。

胎児では、被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

本試験の母動物に対する NOAEL は、0.05 mg/kg 体重/日と考えられ、胎児に対する