Suplatast tosilate (IPD-1151T)の

生殖・発生毒性試験 (第2報)

— ラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験 —

山北 修, 四宮 充普, 小井田雅弘, 片山 茂紀,
池渕 一也, 吉田 良一

大鵬薬品工業株式会社 製薬センター 安全性研究所

REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF SUPLATAST TOSILATE (IPD-1151T) (2)

— Teratological Study in Rats by Oral Administration —

Osamu YAMAKITA, Mitsuhiro SHINOMIYA, Masahiro KOIDA,
Shigenori KATAYAMA, Kazuya IKEBUCHI and Ryouichi YOSHIDA

Drug Safety Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,
224-2, Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Abstract.....A teratological study of suplatast tosilate (IPD-1151T), a new anti-allergic agent which has a suppressive action on IgE antibody formation, was conducted with pregnant Wistar rats. Dosage levels of IPD-1151T 0, 300, 900 and 2700 mg/kg/day were administered to dams orally by gavage on days 7 through 17 of gestation. Two-thirds of dams per group was caesarean-sectioned on day 20 of gestation and their fetuses were removed for examination of external, visceral and skeletal anomalies. The remaining one-third was allowed to deliver naturally. F₁ neonates were examined developmental, functional and behavioral parameters and reproductive abilities. The results were as follows:

1. Toxicities on F₀ dams in the 2700 mg/kg/day group were salivation, piloerection, and decreases in body weight and food consumption. Seven animals (19.4%) showed severe toxicity and were dead. Toxicity in the 900 mg/kg/day group was a slight decrease in food consumption. The dosage level of 300 mg/kg/day was non-toxic.

2. Toxicities on F₁ fetuses in the 2700 mg/kg/day group were a decrease in body weight and an increase in visceral anomalies (main one was ventricular septal

連絡先: ☎771-01 徳島市川内町平石夷野224-2

大鵬薬品工業株式会社 製薬センター 安全性研究所 山北 修

defect that might be related to developmental retardation). No toxicities were seen in the 300 and 900 mg/kg/day.

3. In F_1 neonates, suppressions of body weight were observed clearly in the male and female 2700 mg/kg/day and slightly in the male 900 mg/kg/day groups. But no changes in parameters of development, function, behavior or reproductive ability were seen in any dosed groups.

It was suggested that no effective dose levels of IPD-1151T were 300 mg/kg/day for F_0 dams and F_1 neonates, and 900 mg/kg/day for F_1 fetuses.

Key words : Suplatast tosilate, Anti-allergic agent, Teratological study, Oral administration, Wistar rats.

緒 言

Suplatast tosilate ((±)-[2-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy) phenylcarbamoyl] ethyl] dimethylsulfonium *p*-toluenesulfonate, 以下IPD-1151Tと略す) は、大鵬薬品工業(株)合成研究所で新規に合成された化合物で、IgE抗体産生抑制およびメディエーター遊離抑制効果を併せ持つ抗アレルギー剤(江田ら, 1987; Koda, et al., 1991)として開発中の薬剤である。

今回、安全性試験の一環として、生殖・発生毒性試験—ラット経口投与による胎児の器官形成期投与試験—を行い、母獣、胎児および出生児に及ぼす影響を検討した。

試験材料および試験方法

1. 被験物質

IPD-1151Tの化学構造をFig. 1に示した。IPD-1151Tは分子量499.65で、わずかに特異臭を有し、水およびメタノールに極めて溶けやすい白色結晶性の粉末である。本試験ではLot No.51071083の原末を使用した。

Fig. 1. Chemical structure of Suplatast tosilate (IPD-1151T)

2. 使用動物および飼育方法

8週齢のJcl: Wistarラット (SPF) を日本クレア(株)より雄72匹 (体重180–230g), 雌323匹 (体重130–170g) を購入し, 1週間以上予備飼育した後, 健康な動物を選んで使用した。妊娠動物を得るために, 雌雄を終夜同居させ, 翌朝腔栓あるいは腔垢中に精子がみとめられた動物を妊娠動物として, 各群に当日の体重により無作為にふり分け, その日を

Teratological study of IPD-1151T in rats

妊娠0日として起算した（雌使用時体重190-220g）。

試験期間を通じて、動物は温度 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数10-25回/時間および明暗サイクル12時間（午前6時点灯-午後6時消灯）に設定された飼育室で飼育した。

交配前の動物および離乳後の出生児は金網ブラケットケージR-IS（ $260 \times 380 \times 180\text{mm}$ 、日本クレア(株)）に同性動物を最高3匹ずつ収容した。交配時、妊娠動物および哺育母動物については、ステンレス製網蓋をつけて、床敷にベータチップ（日本チャールス・リバー(株)）を入れたポリカーボネート製ケージ（ $265 \times 425 \times 150\text{mm}$ 、日本クレア(株)）に雌2匹と雄1匹あるいは個別に収容した。

飼料は固型繁殖用CA-1（日本クレア(株)）を水道水とともに自由に摂取させた。

3. 投与量、投与方法および投与期間

投与量の設定は非妊娠ラットへの2週間連続投与試験と少数の妊娠ラットを用いた器官形成期投与試験の結果（社内資料）に基づいて行った。すなわち、各群5匹の非妊娠ラットにIPD-1151Tの100, 400, 1600および6400mg/kgを経口投与した結果、1600mg/kg以下の群に著変はみられなかったが、6400mg/kg群で投与6日以内に全例が死亡した。また各群5-7匹の妊娠ラットにIPD-1151Tの100, 500, 3000および4000mg/kgを妊娠7日から17日まで投与した結果、500mg/kg以下の群に著変はみられなかったが、3000mg/kg以上の群で明らかな体重増加抑制がみられ、3000mg/kg群の2/7例と4000mg/kg群の7/7例が死亡した。しかし、剖検より母獣の死亡直前まで胎児は生存していたと判断された。以上の結果より、本試験の投与群は2700mg/kgを最高用量として、以下900および300mg/kgの3用量薬剤投与群と対照群（溶媒投与）の計4群とした。各群40匹の妊娠動物を作出し、25匹は妊娠末期帝王切開用に、残りの15匹は自然分娩用にふり分けた。

IPD-1151Tは注射用蒸留水（Lot番号1A78, 3A86および2G810, 大塚製薬(株)）に溶解して、各投与量とも体重100gにつき1mlの投与液量となるように用時調製した。投与は妊娠7日から17日までの11日間、1日1回午前中に、金属性胃ゾンデを用いた強制経口投与法にて行った。動物への投与液量は各群とも妊娠7日の体重を基準に算出した。

4. 観察および検査

1) 一般状態観察

試験期間中毎日、動物の一般状態および死亡の有無を観察した。

2) 体重測定

妊娠期間中は妊娠0, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 20日に、分娩後は分娩0（分娩日）、4, 7, 14, 21日にそれぞれ個別に測定した。

3) 摂餌量測定

妊娠期間中は妊娠0-1, 6-7, 7-9, 9-11, 11-13, 13-15, 15-17, 17-19, 19-20日に、分娩後は分娩0-1, 3-4, 6-7, 13-14, 20-21日の間の摂取量を測定し、1日間の摂取量（2日にわたった場合はその半分量）を求めた。

4) 帝王切開時の観察

各群25匹の動物は妊娠20日に頸椎脱臼により屠殺し、直ちに帝王切開した。そして妊娠の有無、着床数、黄体数、生存胎児数、吸収胚あるいは死亡胎児数を調べ、生存胎児については外表異常観察、性別判定および体重測定を行った。胎児摘出後の母獣について主要な胸腹部の組織・器官を観察した。

生存胎児の約半数はブアン液で固定後、頭部と腹部についてはWilson法 (Wilson, 1965) で、胸部については顕微解剖法で内臓異常を調べた。残りの生存胎児は95%エチルアルコールで固定後、硬軟骨二重染色法 (Inouye, 1976) に準じて骨格標本作製し、骨格の異常、変異および骨化状態について調べた。

5) 分娩および哺育期間の観察

各群15匹の動物は分娩日(生後0日)に出生児数、死亡児数、出生児の性別、出生児体重および出生児の外表異常について観察し、妊娠期間を算出した。哺育期間中、全例の生後4日に出生児数と出生児体重を調べた後、9匹/母獣以上の出生児がいる場合、原則として平均体重に近い雌雄各4匹/母獣に出生児数を調整した。生後7, 14および21日にも出生児数と出生児体重を調べた。

出生児の発育分化検査として耳介開展(生後4-6日)、背部毛生(生後11-13日)、切歯萌出(生後12-14日)、眼瞼開裂(生後16-18日)、筋能力(遊泳法:生後14日)を、また機能検査として生後21日に視覚性踏み直し反射、ガルトン笛による耳介反射、Haffner法による痛覚反応および正向反射を調べた。

離乳日に原則として雌雄各2匹/母獣に調整し、余剰の出生児はエーテル麻酔死させた後剖検した。

母獣については出生児を離乳した後、頸椎脱臼により屠殺し、着床痕数を調べ、剖検した。

妊娠26日を過ぎても分娩しない母獣は、頸椎脱臼により屠殺し、解剖して妊娠の有無、異常の有無を調べた。

6) 成育期間の観察

離乳した出生児は1母獣あたり雌雄とも1匹は生殖能検査用に、他の各1匹は行動・解剖検査用に分け識別した。

(1) 一般状態観察

期間中毎日個別に観察した。

(2) 体重測定

生後21日より毎週1回、77日まで個別に測定した。

(3) 発育分化

雄は28日齢時に精巣下降について、雌は35日齢時に陰開口についてそれぞれ調べた。

(4) 情動性検査

オープンフィールド法 (Marsden et al, 1976) により、42日齢に達した雌雄の行動・解剖検査用出生児について、3分間の区画移動数、立ち上がり数、180°反転回数、排糞数および身繕い時間を調べた。

(5) 学習能検査

Water multiple T-maze法 (Biel, 1940) により、56日齢に達した雌雄の行動・解剖検査用出生児について行った。すなわち、直線路にて水からの脱出法を習得させ、その後2日間、迷路にて1日5回試行させて、ゴール到達までの所要時間とエラー数を調べた。

(6) 解剖検査

77日齢に達した行動・解剖検査用出生児はエーテル麻酔下で断頭放血致死させた後、剖検し、主要器官 (脳、胸腺、肺、心、肝、脾、腎、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮) の重量測定を行った。

(7) 生殖能検査

生殖能検査用出生児の雌について70日齢より1週間、毎朝腔垢検査を行い、性周期を調べた。77日齢を過ぎた雌雄の出生児は、同一群内で兄妹を避けて、14日間を限度に1対1で同居させた。その間、毎朝腔垢検査を行い、精子が確認された雌を個別分離し、妊娠動物とした。この期間で交尾がみられなかった雌は、別の妊孕能が確認された同群の雄と、さらに7日間同居させて同様に検査した。交配に用いた雄および交配に用いたが交尾が成立しなかった雌について、エーテル麻酔下で断頭放血致死させ、生殖系臓器に注意して剖検を行った。

妊娠動物は妊娠0, 3, 7, 10, 14, 17および20日に体重測定し、すべて自然分娩させた。分娩日に出生児数、死亡児数、出生児の性別、出生児体重および出生児の外表異常について観察し、妊娠期間を算出した。全例の生後4日に出生児数と出生児体重を調べた後、9匹/母獣以上の出生児がいる場合、原則として平均体重に近い雌雄各4匹/母獣に出生児数を調整した。その後発育分化検査として耳介開展 (生後4-6日) を調べた後、分娩7日に達した母獣はエーテル麻酔下で頸椎脱臼させて、またその出生児はエーテル麻酔死させ、それぞれ剖検した。

5. 統計処理

以下の項目について有意差検定を行い、対照群と投与群を比較した (有意差限界 $P=0.05$)。

体重、摂餌量、器官重量、重量比 ……一元配置分散分析、多重比較

性比、交尾率、受胎率 ……Fisherの直接確率法

黄体数、着床数、着床率、生存胎児数、胎児生存率、吸収胚および死亡胎児数、死胚率、胎児異常頻度、化骨数、出生児数、出生率、死亡児数、死産率、4日生存率、離乳率、区画移動数、立ち上がり数、180°反転回数、排糞数、身繕い時間、所要時間、エラー数など

……Kruskal-Wallis検定、多重比較

なお胎児データおよび出生後離乳時までの出生児のデータは一腹を標本単位とした。

試験結果

1. 母獣におよぼす影響

一般状態観察について、900mg/kg以下の群に著変はみられなかったが、2700mg/kg群で妊娠13日（投与7日）頃より流産、立毛、動作緩慢、歩行困難などの症状を呈する動物がみられ、その後数日以内に死亡した（7匹，19.4％）。また、これらの症状がみられなかった母獣であるが自然分娩させた動物に、分娩後哺育行動を行わない動物が6匹（50％）みられた。

妊娠および哺育期間の体重と摂餌量の推移を、Fig. 2および3に示した。

体重変化について、900mg/kg以下の群では対照群と変わらなかったが、2700mg/kg群で妊娠9日より妊娠期間を通じて有意に低下し、自然分娩させた母獣では分娩後4日までみとめられた。摂餌量変化について、300mg/kg群では対照群との差異がみられなかったが、900mg/kg以上の群で妊娠9日より有意に低下し、900mg/kg群では妊娠11日まで、2700mg/kg群では妊娠19日までみられた。

妊娠20日の帝王切開時あるいは分娩後21日の離乳終了後の剖検では、薬剤投与によると思われる変化はみられなかった。

Fig. 2. Changes in body weights of rat dams administered with IPD-1151T orally.

Fig. 3. Changes in food consumptions of rat dams administered with IPD-1151T orally.

Teratological study of IPD-1151T in rats

Table 1. Effect on findings at caesarean section of rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of dams examined	24	22	22	17
Corpora lutea				
Mean $\pm$ SD	14.9 $\pm$ 1.4	15.9 $\pm$ 2.0	15.2 $\pm$ 1.2	15.4 $\pm$ 0.9
Implantations				
Mean $\pm$ SD	13.8 $\pm$ 1.8	14.8 $\pm$ 1.7	14.6 $\pm$ 1.4	13.4 $\pm$ 3.2
% to corpora lutea : Mean $\pm$ SD	92.6 $\pm$ 7.7	93.5 $\pm$ 8.1	96.0 $\pm$ 7.3	87.0 $\pm$ 20.6
Fetal deaths				
Mean $\pm$ SD	0.7 $\pm$ 0.7	1.4 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 1.2	0.9 $\pm$ 1.1
% to implantations : Mean $\pm$ SD	5.0 $\pm$ 5.2	9.0 $\pm$ 7.4	6.5 $\pm$ 8.7	6.5 $\pm$ 8.1
Metrial gland	13	27	20	13
Placental remnant	3	2	0	1
Early resorptions	0	1	0	1
Late resorptions	0	0	0	0
Macerated fetuses	0	0	0	0
Dead fetuses	0	0	0	0
Alive fetuses				
Male/Female	160/156	152/143	167/134	113/99
Mean $\pm$ SD	13.2 $\pm$ 5.2	13.4 $\pm$ 1.7	13.7 $\pm$ 2.1	12.5 $\pm$ 3.3
% to implantations : Mean $\pm$ SD	95.0 $\pm$ 5.2	91.0 $\pm$ 7.4	93.5 $\pm$ 8.7	93.5 $\pm$ 8.1
Sex ratio(male/female)	1.03	1.06	1.25	1.14
No. of fetuses with external anomalies	0	2 ^{a)}	0	0
Body weight of alive fetuses				
Male : Mean $\pm$ SD	2.96 $\pm$ 0.13	2.89 $\pm$ 0.14	2.90 $\pm$ 0.12	2.69 $\pm$ 0.20**
Female : Mean $\pm$ SD	2.75 $\pm$ 0.15	2.66 $\pm$ 0.14	2.71 $\pm$ 0.17	2.51 $\pm$ 0.21**

^{a)} : Encephalocele, vestigial tail, **: Significant difference from control (P<0.01)

2. 胎児におよぼす影響

帝王切開時の諸検査の結果をTable 1に示した。

帝王切開群用とした各群25匹の妊娠動物中に不妊動物が300mg/kg群に 3 匹, 900mg/kg群に 3 匹および2700mg/kg群に 4 匹みられた。その他に对照群で 1 匹の誤投与による死亡と2700mg/kg群で 4 匹の薬剤死亡動物がみられた。

黄体数, 着床数, 着床率, 生存胎児数, 胎児生存率, 吸収胚および死亡胎児数, 死胚率, 胎児体重および性比について, 900mg/kg以下の群では对照群と変わらなかったが, 2700mg/kg群では胎児体重が軽度ながら有意に低下した。また生存胎児の外表異常観察では300mg/kg群の 2 例 (0.7%) に, それぞれ脳ヘルニアと痕跡尾がみられた。

胎児の内臓検査および骨格検査の結果をTable 2および3に示した。

Table 2. Effect on visceral findings of fetuses from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of fetuses examined	159(24) ^a	143(22)	150(22)	104(17)
Visceral anomalies				
Mean $\pm$ SD (%)	1.3 $\pm$ 4.4	3.4 $\pm$ 6.4	4.8 $\pm$ 8.7	18.1 $\pm$ 16.7*
Total	2(2)	5(5)	7(6)	20(11)
Meningocephalocele	0	1(1)	0	0
Ventricular septal defect	1(1)	4(4)	4(3)	18(11)
Diaphragmatic defect	0	0	0	1(1)
Azygos vein anomaly	1(1) ^b	0	3(3) ^b	2(2) ^c

* : Significant difference from control ($p < 0.05$)

a) : Value in parenthesis represents the number of litters.

b) : Remnant of right azygos vein

c) : Right azygos vein

Table 3. Effect on skeletal findings of fetuses from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of fetuses examined	157(24) ^{a)}	152(22)	151(22)	107(17)
Skeletal anomalies				
Total	0	0	0	0
Skeletal variations				
Mean $\pm$ SD(%)	4.6 $\pm$ 8.5	5.5 $\pm$ 9.0	1.1 $\pm$ 3.7	4.2 $\pm$ 6.7
Total	7(6)	9(7)	2(2)	5(5)
Cervical vertebral arch : Separation	3(2)	6(4)	0	0
: Retardation	1(1)	0	0	0
Thoracic vertebral bodies : Dumbbell shape	0	1(1)	0	2(2)
Rudimentary cervical ribs	0	0	1(1)	0
Rudimentary 14th ribs	2(2)	0	0	0
Sternebrae : Asymmetry	0	1(1)	0	0
Sternebrae : Dumbbell shape	1(1)	1(1)	1(1)	3(3)
Skeletal development^{b)}				
Sternebrae : Mean $\pm$ SD	3.80 $\pm$ 0.31	3.76 $\pm$ 0.26	3.80 $\pm$ 0.23	3.81 $\pm$ 0.59
Sacral and caudal vertebrae : Mean $\pm$ SD	6.47 $\pm$ 0.39	6.20 $\pm$ 0.53	6.50 $\pm$ 0.48	5.95 $\pm$ 1.00*
Metacarpi : Mean $\pm$ SD	6.02 $\pm$ 0.14	6.02 $\pm$ 0.11	6.02 $\pm$ 0.18	5.49 $\pm$ 1.44*
Metatarsi : Mean $\pm$ SD	7.92 $\pm$ 0.15	7.87 $\pm$ 0.22	7.80 $\pm$ 0.45	6.69 $\pm$ 1.90**

*, **: Significant difference from control ($p < 0.05$, 0.01)

a) : Value in parenthesis represents the number of litters.

b) : No. of fetuses examined in the control group is 147.

Teratological study of IPD-1151T in rats

内臓検査では、内臓異常を有する胎児の出現頻度が対照群で1.3%であったのに対して、300mg/kg群3.4%、900mg/kg群4.8%とやや増加し、2700mg/kg群では18.1%と有意に高かった。みられた異常は心室中隔欠損、奇静脈異常（右奇静脈あるいは右奇静脈残存）、横隔膜ヘルニアおよび髄膜脳瘤で、内臓異常を有する胎児のうちで心室中隔欠損であったものが対照群で2例中1例、300mg/kg群で5例中4例、900mg/kg群で7例中4例および2700mg/kg群で20例中18例と特に多かった。

骨格検査では、骨格異常例は各群ともみられず、骨格変異例が各群に1.1~5.5%と低頻度のみられた。みられた変異は頸椎弓の分離、胸椎椎体化骨核と胸骨核のダンベル状化骨等で、これらの出現頻度に用量相関性はみられなかった。また骨格の化骨進行度では、900mg/kg以下の群では著変はみられず、順調であったが、2700mg/kg群で中手骨、中足骨および仙尾椎の化骨数が有意に少なかった。

3. 出生児におよぼす影響

分娩時および哺育期間の母獣と出生児の諸検査結果をTable 4、5および6に示した。

Table 4. Effect on reproductive and littering findings of rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of dams examined	14	15	14	12
No. of implantations				
Total	204	212	212	162
Mean $\pm$ SD	14.6 $\pm$ 0.8	14.1 $\pm$ 3.3	15.1 $\pm$ 1.3	13.5 $\pm$ 2.3
No. of perinatal deaths at day 0 of lactation				
Total	12	5	9	21
Mean $\pm$ SD	6.0 $\pm$ 10.4	2.1 $\pm$ 4.9	4.3 $\pm$ 7.4	13.1 $\pm$ 21.4
No. of alive neonates at day 0 of lactation				
Male	95	100	100	66
Female	74	77	84	58
Total	169	177	184	124
Mean $\pm$ SD	12.1 $\pm$ 2.1	11.8 $\pm$ 3.6	13.1 $\pm$ 2.3	10.3 $\pm$ 3.6
% to implantation : Mean $\pm$ SD	82.8 $\pm$ 13.5	82.7 $\pm$ 14.3	86.5 $\pm$ 11.4	76.9 $\pm$ 23.6
No. of neonates with external anomalies				
	0	0	0	1 ^{a)}
Pregnant period(day) : Mean $\pm$ SD	22.3 $\pm$ 0.5	22.3 $\pm$ 0.5	22.1 $\pm$ 0.4	22.2 $\pm$ 0.4
Viability index ^{b)} : Mean $\pm$ SD	94.0 $\pm$ 8.9	77.4 $\pm$ 37.0	90.7 $\pm$ 9.2	38.4 $\pm$ 41.6**
Lactation index ^{c)} : Mean $\pm$ SD	100.0 $\pm$ 0.0	94.9 $\pm$ 12.5	99.1 $\pm$ 3.3	95.2 $\pm$ 7.4
Delivery index ^{d)}	100	100	100	100

^{a)} : Anury

^{b)} : No. of young alive on day 4 of lactation / No. of alive newborns $\times$ 100

^{c)} : No. of live weanings / No. of young alive on day 4 immediately after elimination $\times$ 100

^{d)} : No. of dams with live newborns / No. of pregnant dams $\times$ 100

** : Significant difference from control (P < 0.01)

Table 5. Postnatal physical development results of pups(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day		0(Control)	300	900	2700
No. of dams		14	13	14	6
Auricular detachment : 4 days old of age ^{a)}					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Hair growth : 11 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Incisors eruption : 12 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Eye-lid opening : 16 days old of age					
Fair/Total (%)		99.1	94.3	96.4	100.0
Testis descent : 28 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Vagina opening : 35 days old of age					
Fair/Total (%)		92.9	70.8	78.6	81.8

^{a)} : Examination day**Table 6.** Faculty tests results of pups(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day		0(Control)	300	900	2700
No. of dams		14	13	14	6
Swimming : 14 days old of age ^{a)}					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Sight : 21 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Hearing : 21 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Equilibrium : 21 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0
Pain response : 21 days old of age					
Fair/Total (%)		100.0	100.0	100.0	100.0

^{a)} : Examination day

自然分娩群用とした各群15匹の妊娠動物中に不妊動物が対照群と900mg/kg群に各1匹ずつと2700mg/kg群に3匹の薬剤死亡動物がみられた。

各群とも妊娠期間および着床数に著変はみられなかった。しかし2700mg/kg群で有意ではないが出生率の低下と死産率の上昇傾向がみられた。そして2700mg/kg群の出生児の体重は対照群に比べて出生時より哺育期間を通じて低く、出産した12匹中6匹の母獣の哺育児は、生後4日以内に全例死亡し、4日生存率が明らかに低かった。しかし離乳率には変化はみられなかった。なお2700mg/kg群の外表異常観察で無尾が1例(0.7%)みられた。

Teratological study of IPD-1151T in rats

発育分化項目の耳介開展、背部毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、筋能力および機能検査の視覚、聴覚、痛覚、正向反射のいずれの項目についても、IPD-1151Tの各投与群は対照群との間に明らかな差異はみられなかった。

離乳後より77日齢までの成育期間中、一般状態観察では各群とも特記すべき変化はみられなかった。

成育期間中の体重推移をFig. 4および5に示した。

雄の2700mg/kg群で21日齢時より、900mg/kg群で70日齢時よりそれぞれ体重が有意に低かった。また雌の300および2700mg/kg群で21日齢時より有意に低く、300mg/kg群は49日齢まで、2700mg/kg群は56日齢時を除いて77日齢までそれぞれ低かった。なお300mg/kg群の雄1匹が42日齢時に事故死した。

発育分化検査として、雄の精巣下降と雌の膈開口の結果をTable 5に示した。雌雄の各検査項目とも、対照群とIPD-1151T投与群の間に差異はみられなかった。

42日齢時に情動性試験として行ったオープンフィールド検査の結果をTable 7に示した。

検査した5項目について、IPD-1151Tの各投与群は雌雄とも、対照群と比べて変化はみられなかった。

56日齢時より、学習試験として行ったwater multiple T-maze法検査の結果をTable 8-1および8-2に示した。

Fig. 4. Changes in body weights of F₁ male animals from rat dams administered with IPD-1151T orally.

Fig. 5. Changes in body weights of F₁ female animals from rat dams administered with IPD-1151T orally.

Table 7. Open field tests of pups(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Male

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined	14	11	14	6
No. of ambulations	58.4±32.6	72.5±32.6	43.8±37.7	52.7±18.6
No. of rearings	12.1± 8.3	15.6± 5.2	10.2± 8.4	14.0± 3.6
No. of 180° turns	0.9± 0.9	1.8± 1.8	1.4± 1.5	1.2± 1.6
No. of defecations	0.1± 0.4	0.2± 0.6	0.2± 0.6	1.0± 1.3
Grooming time(seconds)	4.3± 5.3	4.5± 6.2	1.8± 4.4	0.2± 0.4

Mean ± SD

Female

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined	14	12	14	5
No. of ambulations	78.1±21.7	64.7±36.6	72.1±31.4	86.6±29.9
No. of rearings	14.9± 5.6	16.5±10.2	17.2± 8.8	20.4± 6.3
No. of 180° turns	2.4± 1.7	1.5± 1.8	1.4± 1.9	1.4± 0.9
No. of defecations	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Grooming time(seconds)	2.3± 4.5	2.2± 4.1	1.9± 4.9	0.0± 0.0

Mean ± SD

Teratological study of IPD-1151T in rats

Table 8-1. Learning tests results of male pups (F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined	14	10	14	6
Male 1st day				
Trial no.				
1 : Time (seconds)	60.4±33.9	69.6±37.7	67.8±52.5	63.2±21.1
No. of errors	5.8± 3.7	7.8± 5.5	8.3± 7.7	7.3± 2.7
2 : Time (seconds)	54.6±38.9	35.0±17.1	54.6±38.2	52.2±57.0
No. of errors	5.1± 4.6	3.0± 2.4	5.9± 5.2	6.0± 8.6
3 : Time (seconds)	39.6±22.1	33.4±19.2	52.3±38.6	21.8± 9.8
No. of errors	3.1± 2.3	2.9± 3.5	5.8± 6.7	1.2± 1.2
4 : Time (seconds)	26.2±16.9	21.0± 6.8	36.0±25.5	18.3± 6.1
No. of errors	1.3± 1.6	1.5± 2.0	3.9± 4.6	1.3± 1.0
5 : Time (seconds)	19.5± 6.6	22.6±13.7	25.9±16.5	16.8± 6.0
No. of errors	0.9± 1.5	1.6± 2.7	1.8± 2.8	1.2± 1.3
2nd day				
Trial no.				
1 : Time (seconds)	28.9±14.0	29.3± 8.6	35.0±20.9	24.0± 7.9
No. of errors	2.9± 2.5	2.9± 2.2	3.2± 2.1	2.5± 2.0
2 : Time (seconds)	20.6± 9.7	30.4±12.4*	21.7±12.5	20.5± 4.6
No. of errors	1.2± 1.9	2.7± 2.1	0.9± 2.1	1.0± 0.9
3 : Time (seconds)	18.2± 4.5	18.5± 5.7	19.3± 8.1	20.0± 7.0
No. of errors	0.4± 0.8	0.6± 0.8	0.5± 0.9	1.7± 1.4
4 : Time (seconds)	21.1±10.4	18.5± 5.5	19.3± 5.0	13.8± 3.1
No. of errors	0.3± 0.6	0.3± 0.7	0.8± 1.3	0.2± 0.4
5 : Time (seconds)	24.0±16.3	20.5± 8.7	21.1± 9.4	20.2± 6.8
No. of errors	0.6± 0.9	0.5± 1.1	0.8± 1.6	0.8± 1.0

Mean ± SD

* : Significant difference from control (P < 0.05)

雄の300mg/kg群で第2日第2試行の所要時間が対照群に比べて有意に増加していたが、この群を含めて全体的に雌雄のIPD-1151Tの各投与群はほぼ順調な学習の向上性がみられ、対照群と変わらなかった。

情動性および学習試験に用いた動物について、約77日齢で屠殺剖検した結果、各群とも著変はみられなかった。

器官重量測定の結果をTable 9-1および9-2に示した。

雌雄の300mg/kg群に変化はみられなかったが、雄の900mg/kg以上の群で脳、胸腺、左副腎重量が、2700mg/kg群で心、左右腎、右副腎および脾重量が有意に低下していた。一方、雌の900mg/kg群で左右腎重量が、2700mg/kg群で胸腺重量がそれぞれ有意に低かった。体

Table 8-2. Learning tests results of female pups(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined	14	12	14	5
Female 1st day				
Trial no.				
1 : Time(seconds)	95.3±75.2	79.0±62.6	63.8±33.2	48.2±16.4
No. of errors	10.2± 9.4	8.4± 9.9	7.3± 4.3	5.4± 2.7
2 : Time(seconds)	50.6±30.6	52.4±34.4	61.1±43.6	43.8±34.4
No. of errors	5.5± 4.0	5.1± 4.3	7.5± 7.2	3.6± 1.5
3 : Time(seconds)	38.1±26.5	29.5±10.6	23.3± 7.9	63.8±29.7
No. of errors	3.1± 3.5	2.6± 2.1	1.6± 1.4	6.8± 5.4
4 : Time(seconds)	20.2± 8.5	19.3± 4.9	20.6± 7.8	21.4± 1.5
No. of errors	0.8± 1.5	1.0± 1.2	1.3± 1.6	0.4± 0.5
5 : Time(seconds)	19.4± 9.2	18.3± 6.3	24.3±13.6	19.4± 5.0
No. of errors	0.5± 1.4	0.9± 1.3	1.4± 1.6	0.6± 0.9
2nd day				
Trial no.				
1 : Time(seconds)	27.9±16.6	32.9±11.2	36.4±23.4	41.6±21.5
No. of errors	1.9± 1.7	3.3± 2.2	3.4± 2.7	4.8± 4.5
2 : Time(seconds)	19.6± 6.3	22.2± 5.6	27.3±26.6	25.8±11.5
No. of errors	1.4± 1.3	1.7± 1.7	2.1± 3.1	1.8± 1.5
3 : Time(seconds)	23.5±10.5	24.5±12.4	25.8±39.2	22.2±12.2
No. of errors	1.4± 1.5	1.3± 2.1	0.4± 1.1	0.4± 0.5
4 : Time(seconds)	21.9±10.9	23.7± 8.0	25.4±23.7	20.8± 3.6
No. of errors	0.6± 0.9	1.2± 1.7	1.0± 2.0	0.8± 0.8
5 : Time(seconds)	27.9±17.7	21.7± 8.1	24.4±17.3	28.6±15.5
No. of errors	1.1± 1.6	0.4± 0.7	0.6± 1.0	1.4± 1.9

Mean ± SD

重比でみると、雄のIPD-1151T各投与群に変化はなく、雌の900mg/kg群の左腎と2700mg/kg群の胸腺が有意に低く、2700mg/kg群の左卵巢は有意に高かった。

70日齢の雌について行った性周期検査で、各群の動物に周期性がみられ、著変はなかった。

F₁出生児の生殖能検査の結果をTable 10に示した。

雌雄別に調べた交尾率および受胎率について、対照群とIPD-1151Tの各投与群の間に差異はなく、いずれも90%以上であった。

F₁出生児の分娩時および哺育期間（分娩後4日まで）の母児の諸検査結果をTable 11に示した。

Teratological study of IPD-1151T in rats

Table 9-1-1. Wet organ weights of male offspring(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day		0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined		14	10	14	6
Right adrenal	(g)	0.034±0.004	0.032±0.005	0.030±0.005	0.028±0.003 *
Left adrenal	(g)	0.035±0.004	0.033±0.004	0.030±0.005 *	0.029±0.003 *
Brain	(g)	1.917±0.099	1.875±0.074	1.834±0.073 *	1.752±0.095 **
Thymus	(g)	0.421±0.049	0.404±0.063	0.370±0.042 *	0.312±0.029 **
Heart	(g)	1.069±0.080	1.043±0.074	1.010±0.067	0.953±0.056 **
Lung	(g)	1.246±0.090	1.179±0.250	1.181±0.084	1.075±0.125
Liver	(g)	14.019±1.542	14.198±1.361	13.005±1.161	12.462±0.915
Right kidney	(g)	1.240±0.104	1.224±0.117	1.169±0.101	1.058±0.116 **
Left kidney	(g)	1.212±0.105	1.220±0.079	1.145±0.087	1.043±0.096 **
Spleen	(g)	0.781±0.073	0.784±0.108	0.739±0.053	0.678±0.075 *
Right testis	(g)	1.435±0.435	1.414±0.110	1.422±0.104	1.330±0.112
Left testis	(g)	1.471±0.053	1.465±0.114	1.467±0.114	1.382±0.105
Right epididymis	(g)	0.418±0.032	0.412±0.028	0.407±0.036	0.380±0.039
Left epididymis	(g)	0.416±0.040	0.404±0.032	0.401±0.025	0.380±0.030

Mean ± SD

*, **: Significant difference from control (P < 0.05, 0.01)

Table 9-1-2. Relative organ weights of male offspring(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day		0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined		14	10	14	6
Right adrenal	(g%)	0.0102±0.0013	0.0097±0.0014	0.0099±0.0016	0.0096±0.0008
Left adrenal	(g%)	0.0105±0.0010	0.0099±0.0010	0.0099±0.0019	0.0100±0.0008
Brain	(g%)	0.579±0.048	0.570±0.024	0.599±0.066	0.602±0.045
Thymus	(g%)	0.127±0.018	0.123±0.019	0.121±0.017	0.107±0.011
Heart	(g%)	0.322±0.022	0.317±0.020	0.329±0.034	0.328±0.036
Lung	(g%)	0.376±0.026	0.360±0.078	0.384±0.040	0.369±0.041
Liver	(g%)	4.213±0.271	4.310±0.272	4.225±0.423	4.267±0.100
Right kidney	(g%)	0.373±0.018	0.372±0.027	0.381±0.053	0.362±0.021
Left kidney	(g%)	0.365±0.028	0.371±0.018	0.373±0.047	0.357±0.021
Spleen	(g%)	0.236±0.022	0.237±0.022	0.240±0.019	0.232±0.019
Right testis	(g%)	0.433±0.028	0.430±0.036	0.465±0.069	0.456±0.030
Left testis	(g%)	0.444±0.029	0.446±0.036	0.479±0.069	0.474±0.028
Right epididymis	(g%)	0.126±0.011	0.125±0.008	0.133±0.020	0.130±0.005
Left epididymis	(g%)	0.126±0.013	0.123±0.010	0.131±0.016	0.130±0.004

Mean ± SD

Table 9-2-1. Wet organ weights of female offspring(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day		0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined		14	12	14	5
Right adrenal	(g)	0.033±0.005	0.030±0.004	0.032±0.003	0.029±0.002
Left adrenal	(g)	0.033±0.005	0.031±0.004	0.031±0.004	0.030±0.002
Right ovary	(g)	0.050±0.006	0.048±0.009	0.048±0.006	0.050±0.008
Left ovary	(g)	0.045±0.007	0.047±0.006	0.047±0.006	0.050±0.008
Brain	(g)	1.731±0.083	1.656±0.108	1.710±0.061	1.644±0.088
Thymus	(g)	0.360±0.052	0.356±0.054	0.326±0.034	0.260±0.041**
Heart	(g)	0.745±0.066	0.718±0.030	0.724±0.039	0.714±0.066
Lung	(g)	0.922±0.074	0.892±0.051	0.867±0.086	0.876±0.036
Liver	(g)	7.534±0.765	7.037±0.351	7.402±0.755	6.976±0.317
Right kidney	(g)	0.831±0.100	0.757±0.069	0.739±0.066**	0.760±0.046
Left kidney	(g)	0.811±0.085	0.757±0.069	0.721±0.076**	0.726±0.061
Spleen	(g)	0.551±0.050	0.523±0.035	0.531±0.046	0.546±0.070
Uterus	(g)	0.488±0.158	0.427±0.137	0.411±0.074	0.380±0.142

Mean ± SD

** : Significant difference from control (p < 0.01)

Table 9-2-2. Relative organ weights of male offspring(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day		0(Control)	300	900	2700
No. of animals examined		14	12	14	5
Right adrenal	(g%)	0.0159±0.0018	0.0152±0.0019	0.0162±0.0016	0.0155±0.0009
Left adrenal	(g%)	0.0158±0.0021	0.0158±0.0023	0.0157±0.0018	0.0157±0.0010
Right ovary	(g%)	0.0241±0.0029	0.0248±0.0049	0.0239±0.0033	0.0265±0.0047
Left ovary	(g%)	0.0219±0.0029	0.0242±0.0030	0.0233±0.0028	0.0263±0.0033*
Brain	(g%)	0.841±0.067	0.846±0.064	0.861±0.067	0.869±0.040
Thymus	(g%)	0.174±0.019	0.183±0.034	0.164±0.021	0.137±0.014*
Heart	(g%)	0.360±0.020	0.366±0.018	0.364±0.024	0.377±0.016
Lung	(g%)	0.446±0.030	0.456±0.040	0.435±0.039	0.464±0.031
Liver	(g%)	3.640±0.241	3.596±0.248	3.702±0.157	3.688±0.163
Right kidney	(g%)	0.403±0.052	0.385±0.020	0.370±0.017	0.402±0.028
Left kidney	(g%)	0.393±0.034	0.385±0.016	0.361±0.018**	0.383±0.011
Spleen	(g%)	0.267±0.020	0.267±0.019	0.267±0.024	0.288±0.023
Uterus	(g%)	0.239±0.086	0.219±0.080	0.207±0.038	0.200±0.072

Mean ± SD

*, ** : Significant difference from control (p < 0.05, 0.01)

Teratological study of IPD-1151T in rats

Table 10. Reproductive performance of offspring(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
Sex : Male				
No. of animals tested	14	10	12	6
No. of copulated animals	14	9	11	6
% to no. of animals tested	100	90	92	100
No. of fertilized animals	14	9	11	6
% to no. of copulated animals	100	100	100	100
Sex : Female				
No. of animals tested	14	10	12	6
No. of copulated animals(1st mating)	14	9	11	6
No. of copulated animals(2nd mating)	— ^{a)}	1	1	—
No. of copulated animals(Total)	14	10	12	6
% to no. of animals tested(Total)	100	100	100	100
No. of pregnant animals	14	10	12	6
% to no. of pregnant animals	100	100	100	100

^{a)} : Not tested

F₁出生児の妊娠期間の体重、分娩時検査、分娩後の母児の体重、F₂の4日生存率および耳介開展出現率についてIPD-1151Tの各投与群は対照群と変わらなかった。また最終解剖時の剖検においても著変はみられなかった。

考察および総括

新規な抗アレルギー剤IPD-1151Tの安全性試験の一環として、ラット胎児の器官形成期（妊娠7日～17日）にIPD-1151Tの300, 900および2700mg/kgを経口投与して、母獣、胎児および出生児におよぼす影響を検討した。

母獣に対して、300mg/kg群に著変はみられなかったが、900mg/kg群で投与期間中に軽度な摂餌量低下がみられ、さらに2700mg/kg群では明らかな毒性がみられた。すなわち妊娠9日より体重および摂餌量が有意に低く、妊娠13日頃より一般症状として、流涎、立毛、動作緩慢、歩行困難などを呈する動物がみられ、いずれも死に至った（7例、19.4%）。以上にまとめられた毒性症状はラット13週間反復投与毒性試験（中野ら、1992）と質的に変わらぬものであった。投薬期間が終了した後の分娩哺育期間中も、2700mg/kg群では体重、摂餌量の回復は悪かった。

胎児に対して、その発育への影響は900mg/kg以下の群に著変はみられなかったが、

Table 11. Effect on reproductive and littering findings of offspring(F₁) from rat dams treated with IPD-1151T orally.

Dose : mg/kg/day	0(Control)	300	900	2700
No. of dams examined	14	10	12	6
No. of implantations				
Total	178	138	160	83
Mean $\pm$ SD	12.7 $\pm$ 1.7	13.8 $\pm$ 1.9	13.3 $\pm$ 1.5	13.8 $\pm$ 1.2
No. of perinatal deaths at day 0 of lactation				
Total	6	3	7	0
Mean $\pm$ SD	3.7 $\pm$ 5.6	2.5 $\pm$ 7.9	4.1 $\pm$ 5.9	0.0 $\pm$ 0.0
No. of alive neonates at day 0 of lactation				
Male	82	62	77	44
Female	68	60	64	32
Total	150	122	141	76
Mean $\pm$ SD	10.7 $\pm$ 2.2	12.2 $\pm$ 2.3	11.8 $\pm$ 1.3	12.7 $\pm$ 1.5
% to implantation : Mean $\pm$ SD	83.9 $\pm$ 11.4	88.3 $\pm$ 10.8	88.6 $\pm$ 9.1	91.8 $\pm$ 10.2
No. of neonates with external anomalies	0	0	0	0
Pregnant period(day) : Mean $\pm$ SD	22.2 $\pm$ 0.4	22.3 $\pm$ 0.5	22.1 $\pm$ 0.5	22.0 $\pm$ 0.0
Viability index ^{a)} : Mean $\pm$ SD	84.2 $\pm$ 35.9	96.0 $\pm$ 10.5	89.6 $\pm$ 28.5	91.1 $\pm$ 11.7
Delivery index ^{b)}	100	100	100	100

^{a)} : No. of young alive on day 4 of lactation / No. of alive newborns X 100

^{b)} : No. of dams with live newborns / No. of pregnant dams X 100

2700mg/kg群で生存胎児の体重の低下および中手骨などの化骨進行度の有意な遅延がみられた。外表異常は300mg/kg群にのみ0.7%と低頻度にみられ、偶発的な所見と考えられた。骨格異常は各群とも全くみられず、骨格変異は各群6%以下の頻度で用量相関性もなく、対照群と変わらなかった。しかし内臓異常は対照群が1.3%に対して、IPD-1151T各投与群の出現頻度は、それぞれ3.4、4.8および18.1%で、2700mg/kg群で有意に高く、心室中隔欠損が過半数を占めていた。ラットの心室中隔欠損の自然発生頻度は3～5%と報告(猪俣ら, 1970)され、900mg/kg以下の群でみられた出現頻度は自然発生の範囲内であると思われる。しかし2700mg/kg群の頻度はやや高く、薬剤投与の影響と考えられる。心室中隔欠損に関して、谷村は一時的な異常や発生の遅延した例が含まれている可能性を指摘しており(谷村, 1978)、本試験で増加した心室中隔欠損も胎児の発育が明らかに遅延していることから、発生過程における一時的な異常であることが示唆される。また心室中隔欠損例は他の心臓奇形を併発していないこと、催奇形性と相関が高いと言われている腰肋の出現頻度(安田ら, 1973)は増加しなかったことなどを考慮するとIPD-1151Tは催奇形作用を有さないと考えるのが妥当と思われた。なおIPD-1151Tと類似の抗アレルギー作用を有するトラニラストおよびフマル酸ケトチフェンの器官形成期投与試験において、いずれも催奇形性はみとめられないと報告されている(中沢ら, 1978; 中島ら, 1979)。

自然分娩動物の妊娠期間、分娩時の諸検査、4日生存率および離乳率、さらに哺育期間中の母児の体重、出生児の発育分化および機能検査項目について、900mg/kg以下の群に著変はみられなかった。しかし2700mg/kg群では出生率の低下と死産率の増加傾向がみられ、出生児の体重が低く、4日生存率が極めて低かった。これは前述のIPD-1151T投与により胎児の発育が抑制されたことと、明らかな体重の低下など毒性が発現していた状態で母獣が分娩したため、哺育行動を十分に行わなかった動物がみとめられ、その結果半数の母獣で分娩後に1腹全出生児が死亡したことによると思われる。4日以後の出生児の生存性および発育・成長には影響はなかった。

離乳後の成育経過は、雌雄の2700mg/kg群で77日齢までほぼ全期間、体重が対照群より低かった。これは出生時の体重がこの群の動物で他群より低かったことが影響していると思われた。さらに雄の900mg/kg群で軽度であるが一時的な低値がみられ薬剤投与との関連が考えられた。なお雌の300mg/kg群でも一時的に低い体重がみられたが、その程度は小さく、より高い用量の900mg/kg群にはみられていないことより意味ある変化ではないと思われた。一般状態には各群とも変化はなかった。また情動性試験のオープンフィールド検査に変化はなく、学習試験のwater multiple T-maze検査においても障害性を示すような結果は得られず、これら行動機能への影響はみられなかった。器官重量測定で、雌雄の2700mg/kg群で胸腺の重量・体重比の低下がみられたが発育遅延と関連する変化と考えられた。その他の器官重量変化は用量相関性がなかったり、体重比に変化がみられていないことより、薬剤によるものとは思われなかった。最後に、生殖能検査として、性周期、交尾および妊娠率、分娩後4日までの哺育能について調べたが、IPD-1151Tの各群に著変はみられなかった。

以上のことよりIPD-1151Tの無影響量は、母獣および出生児については300mg/kg、胎児については900mg/kgであると考えられた。

要 約

IPD-1151Tの0, 300, 900および2700mg/kgをラット胎児の器官形成期（妊娠7日～17日）に経口投与して、母獣、胎児および出生児におよぼす影響を検討した。

1. 母獣では、2700mg/kg群で流産、立毛などの症状がみとめられ、7例（19.4%）が死亡した。また同群の体重、摂餌量は妊娠・哺育期間を通じて低かった。900mg/kg群では摂餌量が軽度に低下したが、300mg/kg群に著変はみられなかった。

2. 胎児では、2700mg/kg群で体重の低下と発育遅延に起因すると思われる心室中隔欠損の明らかな増加がみられた。900mg/kg以下の群に著変はみられなかった。

3. 出生児では、雌雄の2700mg/kg群で成育期間を通して、雄の900mg/kg群では一時的に、体重が低かったが、その他の発育分化、機能、行動および生殖能の諸検査に著変はみられなかった。

4. IPD-1151Tの無影響量は母獣および出生児について300mg/kg、胎児については

900mg/kgであると推定された。

文 献

- Biel, W. C. (1940) : Early age differences in maze performance in the albino rat. *J. Gen. Psychol.* **56**, 439-453.
- 猪俣訓一, 安田峯生 (1970) : ラット胎児の心室中隔欠損の型と自然発生頻度について, 先天異常, **10**, 217-218.
- Inouye, M. (1976) : Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by Alcian Blue and Alizarin Red S. *Cong. Anom.* **16**, 171-173.
- 江田昭英, 松浦直資 (1987) : 新しい抗アレルギー薬, IPD-1151T. *免疫薬理*, **5**, 109-110.
- Koda, A., Yanagihara, Y. and Matsuura, N. (1991) : IPD-1151T, A prototype drug for IgE antibody synthesis modulation. *Agents Actions.*, **34**, Supple., 369-378.
- Marsden, C. A. (1976) : Studies on the behavioral effects of tryptophan and p-chlorophenylalanine. *Neuropharmacology*, **15**, 165-171.
- 中島敏夫, 石坂 要, 浜田光麿, 他 (1979) : HC20-511のラットにおける生殖試験, 基礎と臨床, **13**, 4096-4114.
- 中野茂樹, 林 泰司, 入村兼司, 他 (1992) : Suplatast tosilate (IPD-1151T)のラット経口投与による13週間反復投与毒性試験および5週間回復試験, *J. Toxicol. Sci.*, **17**, Supple. II, 11-38.
- 中沢政之, 大場光文, 今井憲次, 他 (1978) : N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acidのラットにおける生殖試験 (第2報) 器官形成期投与試験, *医薬品研究*, **9**, 161-172.
- 谷村 孝 (1978) : 障害性の検索法, 催奇形性, トキコロジー, pp1231-1271, 地人書館, 東京.
- Wilson, J. G. (1965) : Method for administering agents and detecting malformation in experimental animals, "Teratology: Principles and Technique", pp262-277, Chicago press.
- 安田峯生, 前田広由 (1973) : 催奇形試験での指標としての腰肋の意義, 先天異常, **13**, 25-29.