Suplatast tosilate (IPD-1151T)の

生殖・発生毒性試験 (第3報)

— ウサギ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, 黒川光男, 小井田雅弘,
水谷豊史, 中川正弘, 真鍋 洋, 杉本繁夫

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) (3)

— Teratological Study in Rabbits by Oral Administration —

Osamu YAMAKITA, Mitsuhiro SHINOMIYA, Mitsuo KUROKAWA,
Masahiro KOIDA, Toyoshi MIZUTANI, Masahiro NAKAGAWA,
Hiroshi MANABE and Shigeo SUGIMOTO

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 newly developed anti-allergic agent, was carried out in pregnant NZW rabbits to assess the effects on dams and fetuses. IPD-1151T was administered to dams orally at dose levels of 0, 100, 300, 450 and 700 mg/kg/day from day 6 through day 18 of gestation, and their fetuses were removed for teratological evaluation. The results were as follows:

1. In dams, marked increase in the incidence of abortion, and decrease in body weight gain, food consumption and feces mass were shown in the 700 mg/kg/day group. Slight decrease in body weight gain and food consumption were seen in the 450 mg/kg/day group, but no toxicities were observed in the 300 mg/kg/day or less groups.

2. In fetuses, marked increase in embryo-fetal deaths and decrease in alive fetal body weights and placental weights, but no teratogenicity were shown in the 700 mg/kg/day group. There were no fetal toxicity or teratogenicity in the 450 mg/kg/day or less groups.

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

3. No effective dose levels were 300 mg/kg/day for maternal general toxicity and 450 mg/kg/day for maternal reproductive toxicity and for fetuses.

Key words : Suplatast tosilate, Anti-allergic agent, Teratological study, Oral administration, NZW rabbits

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—ウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験を行い, 母獣および胎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番号88M0415および88M0503を使用し, 注射用蒸留水(大塚製薬(株), Lot No. 8L75N, および9D79N)にて規定濃度に溶解して使用した。

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

2. 使用動物

5ヵ月齢のNZW系雌性ウサギを日本農産工業(株)より, 1989年8月24日に20匹, 同9月7日に35匹および同9月21日に35匹入荷した(入荷時体重3.00~3.88kg)。また同系雄性ウサギを同じ生育所より1989年8月24日に25匹入荷した(入荷時体重3.00~3.78kg)。いずれも7日間以上の検疫・馴化を行った後, 健康と判断された動物を試験に供した。交配適期と判断された雌と雄を交配用ケージに入れ, 観察下で交尾を確認した。交尾が1回以上確認された雌を妊娠動物として試験に使用し, この日を妊娠0日として妊娠日を起算した。

3. 飼育環境条件

動物は試験期間中, 温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 湿度 $50 \pm 20\%$, 照明時間12時間(午前6時点灯, 午

後 6 時消灯) および換気回数10回以上/時に設定した飼育室で飼育した。

飼育ケージは、雌雄共、検疫期間ではアルミ・ステンレス製ケージ (CL-2121, 350×500×420mm), その後の試験期間ではFRP・ステンレス製ブラケットケージ (CL-0435, 350×527×350mm) を使用し, 1 匹/ケージの飼育密度で飼育した。

飼料として固型飼料CR-1 (日本クレア(株)) を, 検疫期間中では制限給餌し (100g/日), その後の試験期間中では, 雌は自由に摂取させたが, 雄は引続き制限給餌 (100~150g/日) した。飲水として水道水を, 検疫期間中では給水瓶で, その後の試験期間中では自動給水装置で自由に摂取させた。

4. 投与量の設定および投与方法

投与量は『IPD-1151Tの生殖試験—ウサギ経口投与による胎仔の器官形成期投与予備試験—』の試験結果を参考に設定した (社内資料)。すなわちIPD-1151Tの0, 100, 300, 900および2700mg/kgを各群4~5匹の母獣に投与した結果, 2700mg/kg群では投与2~3日に全例死亡し, 900mg/kg群においては妊娠20日に5例中1例が死亡し, かつ投与期間中の体重増加量および摂餌量の明らかな低下が認められた。また死胚数の増加もみられた。しかし300mg/kg以下の群では母児ともに特に変化はみられなかった。

以上の結果より, 本試験の投与量は母獣に明らかな毒性が予測される700mg/kgを最高に, 公比約1.5で除した450および300と, 臨床用量の約20倍である100mg/kgの4群と溶媒 (注射用蒸留水) を投与する対照群の計5群を設定した。

投与は妊娠6日から18日まで13日間, 1日1回午前中に, 胃カテーテルを使用して強制経口投与法により行った。投与液量は5 ml/kg BWとし妊娠6日の体重より算出した。投与液は2 (100mg/kg), 6 (300mg/kg), 9 (450mg/kg) および14% (700mg/kg) の濃度液を週2回の頻度で調製して, 使用するまで冷所で保存した。各調製液は冷所保存で7日間安定であることが確認されている。

5. 観察および検査項目

1) F₀母獣

一般状態の観察および生死の確認は毎日1回以上 (一般状態の観察については投薬期間中は2回以上) 行った。

体重測定は, 妊娠0, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24および28日に行い, 妊娠0日からの増加量を算出した。

摂餌量は, 妊娠0-1, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12, 13-14, 15-16, 17-18, 19-20, 23-24, および27-28日の1日間の量を測定して算出した。

試験期間中の死亡動物については速やかに剖検し, 妊娠の有無, 着床数, 母獣および胎児の異常の有無などを観察した。なお, 流産した母獣については妊娠28日の帝王切開時まで他の妊娠維持動物と同様に取り扱った。

2) F₁胎児

F₀母獣は妊娠28日にペントバルビタール (ネンプタール®) で麻酔死させた後帝王切開

を行い、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（死亡時期あるいは吸収進行程度により区分）を観察した。その後全身諸臓器の異常の有無を調べた。

帝王切開で得られたF₁生存胎児について、外表異常観察、体重測定、性別判定および胎盤重量測定を行った。その後、全例について実体顕微鏡下で解剖学的に内臓観察を行った後、95%エタノールで固定し、Inouye法（1976）に従い硬・軟骨二重染色標本を作製して骨格観察を行った。

6. 統計学的処理

体重増加量、胎盤重量および摂餌量については、一元配置分散分析および多重比較、胎児の性比についてはFisher-Irwinの検定、その他のデータについてはKruskal-Wallis検定および多重比較を実施した。それぞれ対照群と各薬剤投与群の間で比較して、5%の水準で有意性を判定した。なお、胎児データは全て母獣単位で扱った。

試験結果

1. F₀母獣におよぼす影響

交尾を確認した動物数は対照群、100, 300, 450および700mg/kg群でそれぞれ16, 16, 18, 16および16匹であったが、不妊動物がそれぞれ2, 2, 1, 1および0匹、誤投与死亡あるいは取扱い誤り事故で除外した動物がそれぞれ1, 2, 3, 1および3匹みられたため、最終的な有効妊娠動物数はそれぞれ13, 12, 14, 14, および13匹であった。

1) 一般状態

各群とも薬剤投与による死亡はみられなかった。しかし、流産が300mg/kg群で14匹中1匹（妊娠26日）、700mg/kg群で13匹中7匹（妊娠22～28日、ただし1匹は確定できず）に観察された。流産によると思われる腔出血がこれらの流産例のうち、300mg/kg群と700mg/kg群の各1匹に、この流産当日あるいはその翌日にみられた。また糞便量の減少あるいは糞便の廃絶した動物が妊娠10日以後対照群、100, 300, 450および700mg/kg群にそれぞれ3, 6, 4, 5および13匹にみられ、700mg/kg群で明らかに例数が増加した。そして700mg/kg群ではこの症状が投与期間の比較的早い時期（但し1匹は投与前の妊娠5日）より観察され、約半数の動物では妊娠28日まで続いた。その他に中等度の脱毛が妊娠20日以後に、300, 450および700mg/kg群に各1匹ずつみられた。

2) 体重推移および摂餌量（Fig. 2および3）

体重推移では、700mg/kg群で妊娠14日以後妊娠期間を通じて体重増加量が対照群に比べて有意に減少した。また450mg/kg群では妊娠16日から20日まで体重増加量の減少傾向がみられたが、妊娠20日以後は増加した。300mg/kg以下の薬剤投与群に著変はみられなかった。

摂餌量は、700mg/kg群で妊娠12日以後減少し、妊娠14より24日まで対照群と比べて有意に低かった。また450mg/kg群では妊娠16日より18日まで摂餌量が減少傾向を示したがその後回復した。なお300mg/kg群では妊娠8日に、対照群と比べて有意な増加がみられた。

100mg/kg群には著変はなかった。

Fig. 2. Changes in body weight gains of pregnant rabbits administered orally with IPD-1151T.

Fig. 3. Changes in food consumptions of pregnant rabbits administered orally with IPD-1151T.

3) 剖検所見

剖検では、対照群の1匹に胃粘膜線状出血、100mg/kg群の1匹に脾の肥大、450mg/kg群の1匹に左肺暗褐色化と胸腔内白色膿瘍および700mg/kg群の3匹中1匹には腹水貯留、別の1匹(流産例)には胃潰瘍出血、胆のう液貯留、盲腸内ガス貯留等および残りの1匹(流産例)には肝の外側右葉先端部の灰褐色化、腸管内ガス貯留の所見がみられた。その他の動物には著変はみられなかった。

2. F₁胎児におよぼす影響

1) 帝王切開所見 (Table 1)

黄体数、着床数および着床率では、対照群と薬剤投与群で差異はみられなかった。

死胚数および死胚率は、700mg/kg群で有意に高値を示し、一方生存胎児数および胎児生存率は有意に低下した。なお、同群の死胚数の中で、着床痕数が著明に多いのは流産動物の胚死亡をすべて着床痕に含めたためであり、それらを除けば軽度な増加があった。450mg/kg以下の群には著変はなかった。

2) 胎児所見 (Table 1~3)

生存胎児体重および胎盤重量は、700mg/kg群で対照群に比べて有意に低下していた。450mg/kg以下の投与群では著変はみられなかった。対照群および薬剤投与群の生存胎児の性比に著変はなかった。

外表異常を有する胎児は対照群および薬剤投与群に1例もみられなかった。

内臓異常として、100mg/kg群の1匹に背側大動脈、同群の2匹に胆嚢欠損、300mg/kg群の1匹に大動脈弁形成不全、心室中隔欠損、総動脈幹残存および動脈管形成不全の合併および450mg/kg群の1匹に心室中隔欠損と総動脈幹残存の合併がみられた。また、内臓変異として対照群を含む薬剤投与群で胸腺の頸部残留、大動脈周辺より分岐する心臓血管の起始異常および冠状動脈口過剰が28.4~40.6%の頻度でみられた。しかし、いずれの変異発生頻度も対照群と薬剤投与群の間で有意な差はみられなかった。

骨格異常として、対照群および薬剤投与群で胸骨核の癒合がみられたが、その出現頻度は0.9~4.8%と低値であり、かつ対照群と薬剤投与群との間で異常発現の有意な差はみられなかった。また、骨格変異として対照群を含む薬剤投与群で13肋骨あるいは13肋骨痕、腰椎の仙椎化および仙椎の腰椎化がみられたが、これら変異発生頻度(22.6~34.1%)に對照群と薬剤投与群との間で有意な差はみられなかった。化骨進行度に関して、700mg/kg群で胸骨核化骨数の軽度であるが有意な低下がみられたが、その他の中手および中足骨あるいは仙尾椎の化骨数に著変はみられなかった。450mg/kg以下の投与群の化骨数に對照群との間の差はみられなかった。

総括および考察

IPD-1151Tの安全性試験の一環として、ウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験を0(対照群)、100、300、450および700mg/kgの用量で実施した。

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

Dose : mg/kg/day	0(Control)	100	300	450	700
No. of animals examined	13	12	14	14	13 ^{a)}
Corpora lutea					
Mean $\pm$ SD	10.1 $\pm$ 1.7	10.7 $\pm$ 2.2	9.7 $\pm$ 1.5	10.1 $\pm$ 2.3	10.1 $\pm$ 1.7
Implantations					
Mean $\pm$ SD	8.1 $\pm$ 2.8	9.9 $\pm$ 2.7	9.4 $\pm$ 1.3	9.2 $\pm$ 2.4	9.6 $\pm$ 1.4
% to corpora lutea : Mean $\pm$ SD	79.6 $\pm$ 22.1	92.6 $\pm$ 16.0	96.6 $\pm$ 4.8	91.5 $\pm$ 15.5	95.9 $\pm$ 7.2
Fetal deaths					
Mean $\pm$ SD	0.5 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 1.9	0.9 $\pm$ 2.4	0.9 $\pm$ 1.3	5.9 $\pm$ 4.2 ^{**}
% to implantations : Mean $\pm$ SD	8.6 $\pm$ 13.7	14.6 $\pm$ 20.9	10.5 $\pm$ 26.3	9.1 $\pm$ 14.8	62.2 $\pm$ 43.4 ^{**}
Metrial gland	1	1	9	2	66 ^{a)}
Placental remnant	3	1	3	1	3
Early resorptions	1	2	1	5	5
Late resorptions	1	5	0	3	1
Macerated fetuses	1	4	0	1	2
Dead fetuses	0	2	0	0	0
Alive fetuses					
Male/Female	51/47	43/61	58/60	47/70	26/22
Mean $\pm$ SD	7.5 $\pm$ 2.9	8.7 $\pm$ 3.6	8.4 $\pm$ 2.9	8.4 $\pm$ 2.6	3.7 $\pm$ 4.3
% to implantations	91.4 $\pm$ 13.7	85.4 $\pm$ 20.9	89.5 $\pm$ 26.3	90.9 $\pm$ 14.8	37.8 $\pm$ 43.4 ^{**}
Sex ratio(male/female)	1.09	0.70	0.97	0.67	1.18
No. of fetuses with external anomalies	0	0	0	0	0
Body weight of alive fetuses					
Male : Mean $\pm$ SD	34.00 $\pm$ 6.29	32.06 $\pm$ 2.81	33.31 $\pm$ 5.05	30.30 $\pm$ 3.47	21.79 $\pm$ 6.97 ^{**}
Female : Mean $\pm$ SD	32.77 $\pm$ 4.48	30.13 $\pm$ 3.23	32.19 $\pm$ 4.58	29.53 $\pm$ 3.99	23.27 $\pm$ 7.55 ^{**}
Placental weight of alive fetuses					
Male : Mean $\pm$ SD	5.25 $\pm$ 1.00	5.19 $\pm$ 0.64	5.16 $\pm$ 0.91	4.90 $\pm$ 0.68	3.31 $\pm$ 0.56 ^{**}
Female : Mean $\pm$ SD	5.07 $\pm$ 0.76	5.09 $\pm$ 0.84	4.95 $\pm$ 0.69	4.61 $\pm$ 0.64	3.75 $\pm$ 0.73 ^{**}

^{**} : Significant difference from control ($p < 0.01$), ^{a)} : Seven of 13 mothers (66 metrial glands) were aborted.

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

Dose : mg/kg/day	0(Control)	100	300	450	700
No. of animals examined	98(13) ^{a)}	104(12)	118(13)	117(14)	48(6)
Visceral anomalies					
Mean $\pm$ SD(%)	0.0 $\pm$ 0.0	6.6 $\pm$ 19.3	0.7 $\pm$ 2.5	0.6 $\pm$ 2.2	0.0 $\pm$ 0.0
Total	0	3(2)	1(1)	1(1)	0
Hypoplasia of aortic valve	0	0	1(1)	0	0
Ventricular septal defect	0	0	1(1)	1(1)	0
Persistent truncus arteriosus	0	0	1(1)	1(1)	0
Stricture of ductus arteriosus	0	0	1(1)	0	0
Dorsal aorta	0	1(1)	0	0	0
Absence of gallbladder	0	2(1)	0	0	0
Visceral variations					
Mean $\pm$ SD(%)	28.4 $\pm$ 24.4	29.4 $\pm$ 27.8	40.6 $\pm$ 31.5	35.8 $\pm$ 31.3	30.5 $\pm$ 27.1
Total	28(8)	28(10)	43(13)	42(12)	15(5)
Thymic remnant in the neck	0	2(1)	7(5)	6(4)	1(1)
Supernumerary coronary orifices	4(2)	5(4)	6(5)	3(2)	1(1)
Cardiovascular anomalies ^{b)}	25(8)	25(10)	33(10)	38(12)	14(5)

^{a)} : Value in parenthesis represents the number of litters.^{b)} : Abnormal origin of cardiovascular vessels, Persistent of right dorsal aorta

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

Dose : mg/kg/day	0(Control)	100	300	450	700
No. of fetuses examined	98(13) ^{a)}	104(12)	118(13)	117(14)	48(6)
Skeletal anomalies					
Mean $\pm$ SD(%)	0.9 $\pm$ 3.1	3.6 $\pm$ 9.8	2.8 $\pm$ 10.1	1.8 $\pm$ 6.7	4.8 $\pm$ 11.7
Total	1(1)	2(2)	4(1)	1(1)	2(1)
Sternum : Fusion	1(1)	2(2)	4(1)	1(1)	2(1)
Skeletal variations					
Mean $\pm$ SD(%)	29.7 $\pm$ 28.3	34.1 $\pm$ 24.9	22.6 $\pm$ 22.9	27.0 $\pm$ 25.9	25.5 $\pm$ 11.8
Total	29(9)	34(11)	28(10)	30(11)	12(6)
Lumbar vertebrae : Sacralization	2(1)	1(1)	2(2)	1(1)	3(2)
Sacral vertebrae : Lumbarization	3(3)	3(3)	3(2)	4(4)	4(4)
Rudimentary cervical ribs	1(1)	0	0	0	0
13th ribs	17(4)	18(6)	14(5)	15(6)	5(4)
Rudimentary 13th ribs	13(9)	17(6)	15(10)	14(10)	5(4)
Skeletal development					
Sternebrae : Mean $\pm$ SD	5.9 $\pm$ 0.1	5.8 $\pm$ 0.3	5.8 $\pm$ 0.5	5.7 $\pm$ 0.3	5.3 $\pm$ 0.6 ^{**}
Sacral and caudal vertebrae : Mean $\pm$ SD	19.7 $\pm$ 0.4	19.8 $\pm$ 0.6	19.4 $\pm$ 0.6	19.6 $\pm$ 0.3	18.1 $\pm$ 1.5
Metacarpi : Mean $\pm$ SD	9.8 $\pm$ 0.3	9.5 $\pm$ 0.8	9.8 $\pm$ 0.2	9.8 $\pm$ 0.2	8.7 $\pm$ 1.0
Metatarsi : Mean $\pm$ SD	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0

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

^{**} : Significant difference from control ($p < 0.01$)

薬剤投与による死亡はみられなかったが、流産した母獣が300mg/kg群で14匹中1匹、700mg/kg群で13匹中7匹にいずれも投与期間の終了後にみられ、700mg/kg群で明らかに多発し薬剤投与の影響がみられた。しかし、300mg/kg群の1匹の流産はその上の用量の450mg/kg群ではみられていないことより、偶発性であると考えられた。その他の一般状態の観察で、対照群を含む薬剤投与群で糞便量の減少あるいは廃絶が妊娠10日頃からみられ、700mg/kg群で例数が増加した。そして700mg/kg群では比較的投与期間の早い時期より出現し、投与期間が終了した後も続き、約半数の動物では妊娠28日までみられた。その他に中等度の脱毛が300、450および700mg/kg群で1匹ずつみられたが、発現頻度は低く用量相関性もないことより薬剤投与との関連はないと思われた。

体重および摂餌量検査では、体重増加量が700mg/kg群で妊娠14日より有意に減少し、投与終了後の帝王切開時まで続いた。450mg/kg群では妊娠16日より20日まで同じく減少傾向を示したが、その後回復した。摂餌量はほぼ体重減少がみられたと同時期に減少あるいは減少傾向がみられた。この摂餌量の減少と前述の糞便量の減少とは一致した時期にみられた。300mg/kg以下の投与群には著変はみられなかった。

帝王切開時検査において、黄体数、着床数および着床率には対照群と各薬剤投与群の間で有意差はなかった。700mg/kg群では死胚数および死胚率は明らかに高値を示し、生存胎児数、胎児生存率は明らかに低値を示した。しかし、死胚数には流産動物のデータも含まれており、妊娠が維持できた動物だけでみた場合、軽度な致死作用であった。700mg/kg群で流産が多発した原因は、薬剤の胚・胎児に対する直接的な致死作用の結果とも考えられるが、妊娠を維持した母獣における死胚率は軽度であったことから、母獣の体重および摂餌量の減少で示される母獣毒性による一般状態の悪化により妊娠維持が困難であった可能性が高いと考えられた。なお本試験に先立って実施した予備試験では900mg/kg投与により5匹中1匹に母獣の死亡がみられており、本薬は母獣と胎児の致死用量が比較的近い薬剤と考えられた。

剖検では、対照群の1匹、100mg/kg群の1匹、450mg/kgの1匹および700mg/kg群の3匹に、胃腸管、肺、脾および肝などに異常がみられたが、いずれの所見も薬剤投与により増加しなかったことから、偶発性の変化と考えられた。

胎児所見において、胎児体重および胎盤重量が700mg/kg群で有意に低下したが、外表異常は1例も観察されなかった。内臓異常として、100、300および450mg/kg群で1～3匹の胎児に胆嚢欠損、心室中隔欠損や総動脈幹遺残などの合併症がみられたが、低頻度であり用量相関性もみられなかった。また、内臓変異として、大動脈弓からの主要動脈の分岐異常、冠状動脈口過剰あるいは胸腺頸部残留がみられたが、これらの出現頻度は薬剤投与群で増加しなかった。骨格観察では、骨格異常として胸骨核の癒合が対照群および薬剤投与群で低頻度にみられたのみであった。また骨格変異としては13肋骨あるいは13肋骨痕、腰椎の仙椎化および仙椎の腰椎化がみられたが、これらの出現頻度は薬剤投与群で増加しなかった。化骨進行度観察では、700mg/kg群の胸骨核化骨数に軽度であるが有意な低下が

みられた。

以上のことよりIPD-1151Tは700mg/kg群において、明らかな母獣毒性と胎児毒性を示したが、奇形発生の頻度については文献での自然発生頻度報告（Morita et al., 1987）および当研究所のバックグラウンド調査データと差異はみられなかったことから、ウサギ胎児に対して催奇形作用を有さないと考えられた。また450mg/kg群においても母獣に一般毒性学的影响のみが軽度に見られたが、300mg/kg以下の群では母児ともに影響はなかった。従って、母獣の一般毒性学的無影響量は300mg/kg、母獣の生殖および胎児に対するそれぞれの無影響量は450mg/kgと推定された。

要 約

IPD-1151Tの安全性試験の一環としてウサギ経口投与による胎児の器官形成期投与試験を0, 100, 300, 450および700mg/kgの用量で実施した。

1. 母獣に対して、700mg/kg群で明らかな流産の発現、糞便量の減少、体重・摂餌量の低下が、450mg/kgで体重・摂餌量の低下傾向がそれぞれみられた。300mg/kg以下の薬剤投与群には著変はみとめられなかった。
2. 胎児に対して、700mg/kg群で明らかな胚致死増加、生存胎児体重と胎盤重量の低下がみられたが、催奇形性はみとめられなかった。450mg/kg以下の薬剤投与群には著変はみられなかった。
3. 以上より、母獣の一般毒性学的な無影響量は300mg/kg、母獣の生殖に対するおよび胎児に対するそれぞれの無影響量は450mg/kgと推定された。

参 考 文 献

- 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.
- Morita, H., Ariyuki, F. Inomata, N., et al.(1987) : Spontaneous Malformations in Laboratory Animals : Frequency of External, Internal and Skeletal Malformations in Rats, Rabbits and Mice. Cong. Anom., **27**, 147-206.