Suplatast tosilate (IPD-1151T)の

生殖・発生毒性試験（第4報）

— ラット経口投与による周産期および授乳期投与試験 —

麻生 直, 梶原 康弘, 穴井真紀子, 末田昭二郎,
堀脇 信一, 山北 修*

財団法人化学品検査協会 化学品安全センター 日田研究所

*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) (4)

— Perinatal and Postnatal Study in Rats by Oral Administration —

Sunao ASO, Yasuhiro KAJIWARA, Makiko ANAI, Shojiro SUETA,
Shin-ichi HORIWAKI, Osamu YAMAKITA*

Hita Research Laboratories, Chemical Biotesting Center,
Chemicals Inspection and Testing Institute
3-822, Ishii-cho, Hita-shi, Oita 877, Japan

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

Abstract.....In order to assess the effect of suplatast tosilate (IPD-1151T) on pregnancy of the rat, and the post natal development to maturity of the F₁ generation, daily doses of 0 (control), 200, 600 and 1800 mg/kg/day were administered orally to female Wistar rats from day 17 of pregnancy to day 21 after delivery. All females were allowed to give birth and rear their young to weaning.

F₀ dams showed no treatment-related changes in general conditions including the state of delivery or nursing, gestation period, birth rate, or autopsy findings. The dams at 1800 mg/kg/day showed a tendency to reduction in body weight gain and a decrease in food consumption.

F₁ offspring showed no treatment-related changes in clinical signs on the birth day or during the nursing period, external examination on the birth day, general condition, physical or reflex development, open-field test, water multiple T-maze

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

test, autopsy findings, organ weights, skeletal examination, reproductive ability, or histopathological examination on the reproductive organs of the animals of both sexes that failed to produce pregnancy. The offspring at 1800 mg/kg/day showed a reduction or its tendency in body weight gain.

There were no treatment-related changes in any of reproductive parameters of F₁ dams including external examination of F₂ fetuses.

The results suggest that the non-effective dose level of IPD-1151T is 600 and 1800 mg/kg/day for F₀ dams in general toxicity and reproductive ability, respectively, and 600 mg/kg/day for F₁ offspring in post natal development under the conditions of this study.

Key Words : Suplatast tosilate, Anti-allergic agent, Perinatal and postnatal study, Oral, 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新しいタイプの抗アレルギー剤 (江田ら, 1987; Koda et al., 1991) として開発中の薬剤である。

今回著者らは本剤の安全性試験の一環として, ラットを用いた周産期および授乳期投与試験を実施したので報告する。

試験材料および方法

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。

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

2. 使用動物および飼育環境

雌雄とも7週齢のJcl: Wistarラット (SPF, 日本クレア株式会社) 雄60匹, 雌120匹を購入し, 4週間の検疫・馴化中, 一般状態が良好で順調に发育した動物を試験に用いた。妊

妊娠動物を得るために夕刻、雌を雄のケージに2対1の割合で入れて雄と一晚同居させ、翌朝の腔栓又は腔垢中の精子の存在をもって交尾が成立したものとみなし、その日を妊娠0日と定めた。妊娠動物を群間の体重の偏りを小さくなるように交尾確認順に各群に振り分け、1群当り26匹とした。交配開始時の動物の週齢は11週齢で、妊娠0日の雌の体重は177.5～226.9gであった。

動物は温度 23 ± 2 ℃、相対湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数10～15回/hr、明暗サイクル12時間間隔（照明時間7：00～19：00）に設定した飼育室内で飼育した。F₀母動物の妊娠17日からF₁出生児離乳日までは床敷（電気かんな削りくず、千葉アニマル資材株式会社）を敷いたポリカーボネイト製ケージ（280W×440D×150H mm）に母動物およびその腹児ごと、他の期間はステンレス製ブラケットケージ（260W×380D×180H mm）に雌雄とも2匹ずつ（F₀母動物の妊娠0日から16日までおよびF₁雌出生児の交尾確認後は1匹ずつ、F₁出生児の離乳後から10週齢まで3匹ずつ）収容した。飼料は固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を、飲水は自動給水装置を介して塩素添加した（塩素添加濃度4～6 ppm）上水道水をそれぞれ自由に摂取させた。

3. 投与量および投与方法

投与量は本試験に先だって実施されたラットの妊娠前および妊娠初期投与試験（麻生ら、1991）（投与量：200, 600, 1800mg/kg）およびラット胎児の器官形成期投与試験（山北ら、1991）（投与量：300, 900, 2700mg/kg）を参考にして設定した。すなわち、妊娠前および妊娠初期投与試験において、雌1800mg/kg群の体重、摂餌量が有意に低下したが、600mg/kg以下の群では著変はみられなかった。また、器官形成期投与試験において、2700mg/kg群で約1/5の母動物が死亡し、体重、摂餌量の低下と分娩哺育行動不良例がみられ、900mg/kg群で摂餌量の低下がみられたが、300mg/kg群では著変はみられなかった。以上のことから、本試験においては動物に若干の影響がでると予想される1800mg/kgを最高投与量とし、以下600および200mg/kgを中および低投与量とした。

投与はラット用金属製胃ゾンデを用いた強制経口投与法にて、妊娠17日からF₁出生児の離乳日前日（分娩21日）まで1日1回、毎日投与した。IPD-1151T投与群では用量群毎に被験液の濃度を変え、単位体重当りの被験液容量を10ml/kg体重とし、分娩前は妊娠7日、分娩後は最新体重を基に算出した被験液量をそれぞれ投与した。対照群には溶媒のみを10ml/kg体重の割合で投与した。

溶媒は蒸留水（日本薬局方 注射用蒸留水、大塚製薬株式会社）で、IPD-1151Tを2, 6および18%濃度（weight/volume）に用時に溶解して、使用した。

4. 観察項目

F₀母動物について生死および一般状態を妊娠0日から、F₁出生児の哺育状態を分娩から出生児の離乳日（分娩22日）まで毎日1回以上観察した。体重は妊娠0, 7, 14日および妊娠17日から分娩日（0日）まで毎日、以後分娩4, 7, 14および21日に測定した。摂餌量は妊娠1, 8, 15日および妊娠18日から分娩日まで毎日、以後分娩1, 5, 8, 15日お

よび22日に測定したほか、妊娠日数および出産数（率）を求めた。F₁出生児の離乳後エーテル麻酔下で屠殺し、器官・組織の肉眼的観察を行い、子宮を切開して着床痕数を算出して出生率を求めた。また、死亡動物は発見次第その都度同様に剖検した。

F₁出生児について出生日に死産児数、出産死亡児数、出産生児数、出産生児性比および出産生児外表（口腔内を含む）を観察した。

哺育期間中、一般状態および死亡の有無を毎日観察し、死亡児についてはその都度剖検したほか、体重を出生日、生後4、7、14および21日に測定した。生後4日に腹児数を8匹（雌雄各々4匹）になるように調整した。その際、腹児数が8匹に満たない場合は調整を行わず、片性が4匹に満たない場合は合計が8匹になるようにした。これらの腹児のうち雌雄各々1匹は離乳日に剖検後骨格検査に用いた。雌雄各々2匹のうち1匹は反応性検査および水迷路検査を、他の1匹はOpen-field検査を行い、ともに10週齢で剖検し器官重量を測定した。残りの雌雄各々1匹は10週まで育成し、生殖能力に関する検査に用いた。また、発育分化検査として検査時点で生存するすべての出生児について、生後4日に耳介展開を、生後8日に背部毛生を、生後11日に下顎切歯萌出を、生後14日に四足歩行を、生後15日に眼瞼開裂を、生後21日に精巣下降、生後37日に腔開口を観察した。なお、観察日にその項目が発現していない個体については、その項目が発現するまで観察を続けた。さらに、反応性検査として、生後4日に面上正向反射および全身痛覚反射を、生後8日に負の向地性を、生後14日にオーディオメーター（PA-1型、永島医科機器株式会社）を用いて耳介反射を、生後21日に角膜反射を測定した。

生後22日（離乳日）にエーテル麻酔下で屠殺した新生児については剖検した後、70%エタノール固定後、StaplesとSchnellの方法（Staples and Schnell, 1964）でアリザリンレッドSによる透明骨格標本作製し、骨格の異常、変異および骨化進行度について観察した。

離乳後、各群とも残りの雌雄各々3匹について、生後10週まで一般状態および死亡の有無を毎日観察するとともに、体重を週1回測定した。死亡例についてはその都度剖検した。また、その間生後6週にOpen-field検査を、生後8週に水迷路検査を行った。Open-field検査は暗くした検査室で円形の装置を使用し、装置の底面中心上1mから100Wの白熱球でフィールド全体を照射した状態で1日1試行、1試行当り2分間で3日連続して潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身づくろい回数、洗顔回数、排糞数および排尿回数を指標として行った。水迷路検査はBiel（Biel, 1940）に準じた装置を使用し、水を室温にした状態で1日4試行、1試行当り3分間を限度で4日連続して行った。1日目は直線路を使用して水泳能力およびゴール到達時間を、2日目以後はT型迷路を使用してゴール到達時間および錯誤数を調べた。

生後10週に反応性検査、Open-field検査および水迷路検査に使用した各群とも1腹当り雌雄各々2匹をエーテル麻酔下で屠殺して剖検した後、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺臓、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、精巣上体および子宮の湿重量を測定した。

生後10週に各群とも1腹当り雌雄各々1匹について、生殖能力に関する検査として14日

間を限度とし、同群内で兄妹交配を避けて雄と雌を1対1の割合で交配させ、交尾所要日数、交尾率および受胎率を調べた。雌については、交配開始前の1週間および交配開始から交尾確認日まで性周期の検査を行った。交尾の確認された雌は妊娠0, 4, 8, 12, 16および20日に体重を測定した。雄は交配期間終了後、雌は妊娠20日にエーテル麻酔下で放血致死させた後剖検した。雌については、妊娠黄体数を併せて算定した。交尾ないし妊娠が成立しなかった組の雌雄については、雄では精巣、精巣上体、精のう腺、前立腺および下垂体の、雌では卵巣、子宮および下垂体の病理組織学的検査を行った。

F₁母動物については、妊娠20日に帝王切開してF₂胎児を摘出し、着床数、胚・胎児死亡数（初期、後期吸収胚および死亡胎児に分類）、生存胎児数、生存胎児性比、生存胎児体重、生存胎児胎盤重量および生存胎児外表（口腔内を含む）を観察、測定した。

5. 統計処理方法

F₀母動物の体重、摂餌量、妊娠日数、着床痕数、F₁産児数、出産生児数、体重、頸（尾）椎骨化骨数、器官重量、交尾所要日数および妊娠黄体数、F₂胎児の着床数、生存胎児数、生存胎児体重および生存胎児胎盤重量についてはBartlettの等分散検定を行い、等分散なら一元配置の分散分析法、不等分散ならKruskal-Wallisの順位和検定法で全群の有意性を検定した後、Dunnettの多重比較検定法又はSchefféの多重比較検定法で対照群との間の有意差検定を行ったほか、F₀母動物の出産率および出生率、F₁出生児の性比、胸骨化骨率、正常性周期を示す個体の出現率、交尾率および受胎率、F₂胎児の性比についてはカイ二乗検定（ただし、いずれかの周辺度数が10以下ならFisherの直接確率検定）で対照群との間の有意差検定を行った。F₁死産率、外表異常率、4日生存率、離乳率、発育分化検査および反応性検査の各項目の出現率、Open-field検査および水迷路検査の各項目、骨格異常（変異）率、非出現骨率、骨化進行度、F₂受精卵の未着床率、胚・胎児死亡率、吸収胚率、胎児死亡率、外表異常率の各項目についてはKruskal-Wallisの順位和検定法で全群の有意性を検定した後、Dunnettの多重比較検定法又はSchefféの多重比較検定法で対照群との間の有意差検定を行った。F₁死産率、外表異常率、4日生存率、離乳率、発育分化検査の各項目の出現率および出生日から離乳日までの体重、F₂胎児に関するすべての項目は1腹を標本単位として処理した。

試験成績

1. F₀母動物に及ぼす影響

1.1 一般状態および哺育状態

対照群およびすべてのIPD-1151T投与群において一般状態に異常は認められなかったが、対照群および200mg/kg投与群では哺育状態の不良なものがそれぞれ1匹にみられた。

1.2 体重（Fig. 2）および摂餌量（Fig. 3）

IPD-1151Tの200および600mg/kg投与群では対照群とほぼ同様の体重増加および摂餌量を示した。1800mg/kg投与群は対照群に比べて妊娠19日から21日まで体重の増加抑制傾向

Fig. 2. Mean body weight of rat dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period.

Fig. 3. Mean food consumption of rat dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period.

がみられ、妊娠18日から21日まで摂餌量が減少した。

1.3 分娩日の観察 (Table 1)

すべてのIPD-1151T投与群において、妊娠期間および出産率ともに対照群に比べ異常は認められなかった。

1.4 剖検所見

IPD-1151Tの1800mg/kg投与群で腎盂拡張が3匹にみられたが、対照群、200および600mg/kg投与群では異常は認められなかった。

Perinatal and postnatal study of IPD-1151T in rats

Table 1. Postnatal findings of F₁ newborn rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Number of dams	24	26	20	24
Number of dams that delivered live newborns ^{a)}	24 (100)	26 (100)	20 (100)	24 (100)
Duration of pregnancy ^{b)}	21.9±0.34	21.9±0.33	22.0±0.22	21.9±0.28
Number of implantation sites ^{c)}	357(14.9±1.48)	384(14.8±2.16)	302(15.1±1.33)	361(15.0±1.78)
Number of newborns at birth ^{c)}	317(13.2±2.08)	355(13.7±2.13)	283(14.2±1.53)	328(13.7±1.99)
Number of stillborns ^{d)}	10 (2.8)	2 (0.5)	24 (7.9)	2 (0.6)
Number of live newborns at birth ^{c) e)}	307(12.8±2.13) (86.0)	353(13.6±2.16) (91.9)	259(13.0±2.37) (85.8)	326(13.6±2.06) (90.3)
Sex ratio of live newborns at birth (male/female)	170/137	192/161	131/128	184/142
Number of dead newborns ^{f)}	25 (8.1)	32 (9.1)	10 (3.9)	12 (3.7)
Number of live newborns on day 4 ^{c) g)}	282(11.8±3.48) (91.9)	321(12.3±3.01) (90.9)	249(12.5±2.44) (96.1)	314(13.1±1.79) (96.3)
Number of live newborns just after culling ^{c)}	182(7.9±0.29)	200(7.7±0.93)	159(8.0±0.22)	192(8.0±0.00)
Number of dead newborns ^{h)}	2 (1.1)	4 (2.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
Number of weanlings ^{c) i)}	180(7.8±0.39) (98.9)	196(7.5±1.63) (98.0)	158(7.9±0.31) (99.4)	191(8.0±0.20) (99.5)
Number of animals bred after weaning ^{c)}	133(5.8±0.52)	148(5.9±0.28)	117(5.9±0.37)	144(3.0±0.00)
Number of dead animals ⁱ⁾	1 (0.8)	3 (2.0)	0	2 (1.4)
Number of live animals ⁱ⁾	132 (99.2)	145 (98.0)	117 (100)	142 (98.6)
Number of animals with external anomalies ^{j)}	0	0	1 (0.4)	0
Vestigial tail ^{j)}	0	0	1 (0.4)	0

a) : Value in parentheses represents percentage of the number of dams.

b) : Value is mean ± S. D. (day)

c) : Value in parentheses represents mean ± S. D.

d) : Value in parentheses represents percentage of the number of implantation sites.

e) : Value in parentheses below represents percentage of the number of implantation sites.

f) : Value in parentheses represents percentage of the number of live newborns at birth.

g) : Value in parentheses below represents percentage of the number of live newborns at birth.

h) : Value in parentheses represents percentage of the number of live newborns just after culling.

i) : Value in parentheses represents percentage of the number of animals bred after weaning.

j) : Value in parentheses represents percentage of the number of live newborns at birth.

2. F₁出生児に及ぼす影響

2.1 出産日および哺育期の観察 (Table 1)

すべてのIPD-1151T投与群において死産児数，出生後死亡児数，出産生児数，出産生児性比，4日生存率および離乳率はいずれも対照群に比べ異常は認められなかった。また，IPD-1151Tの600mg/kg投与群で痕跡尾が雌の1匹にみられたが，対照群，200および1800mg/kg投与群では雌雄とも奇形はみられなかった。

2.2 哺育期間中の一般状態の観察

すべてのIPD-1151T投与群の雌雄の出生児において，一般状態に異常は認められなかった。

2.3 体重 (Fig. 4, 5)

哺育期間中，雌雄ともにIPD-1151Tの200および600mg/kg投与群では対照群とほぼ同様の体重増加を示したが，1800mg/kg投与群では増加の抑制傾向がみられ，雄で生後0および4日に有意差がみられた。

離乳後，雄の200および600mg/kg投与群では哺育期間中と同様，対照群とほぼ同様の体重増加を示したが，1800mg/kg投与群では4週以降体重増加が抑制された。雌では600mg/kg投与群で4週目に対照群に比べて有意に増加した以外は，1800mg/kg投与群で若干増加の抑制傾向はみられたものの，すべてのIPD-1151T投与群とも対照群とほぼ同様の体重増加を示した。

Fig. 4. Mean body weight of F₁ male rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period.

Fig. 5. Mean body weight of F₁ female rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period.

2.4 離乳後の一般状態の観察

すべてのIPD-1151T投与群の雌雄において、生存率を含む一般状態に異常は認められなかった。

2.5 発育分化検査 (Table 2)

すべてのIPD-1151T投与群の雌雄において耳介展開、背部毛生、切歯萌出、四足歩行、眼瞼開裂、精巣下降および陰開口の発現はいずれも対照群に比べ異常は認められなかった。

2.6 反応性検査 (Table 3)

すべてのIPD-1151T投与群の雌雄において面上正向反射、全身痛覚反射、負の向地性、耳介反射および角膜反射はいずれも対照群に比べ異常は認められなかった。

2.7 Open-field検査 (Table 4)

雄ではすべてのIPD-1151T投与群において潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身づくろい回数、洗顔回数および排尿回数はいずれも対照群に比べ異常はみられなかったが、200および1800mg/kg投与群で検査3日目の排糞数に対照群に比べて減少がみられた。

雌ではすべてのIPD-1151T投与群において潜時、区画移動数、立ち上がり回数、身づくろい回数、洗顔回数、排糞数および排尿回数はいずれも対照群に比べ異常は認められなかった。

Table 2. Physical development of F₁ newborn rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Male	Pinna unfolding	156/156 (100.0)	173/176 (98.3)	126/126 (100.0)	178/178 (100.0)
	Growth of hair	92/ 92 (100.0)	98/ 98 (100.0)	84/ 84 (100.0)	100/100 (100.0)
	Incisor eruption	77/ 92 (83.7)	85/ 98 (86.7)	75/ 84 (89.3)	70/100 (70.0)
	Quadruped walking	92/ 92 (100.0)	98/ 98 (100.0)	84/ 84 (100.0)	99/ 99 (100.0)
	Eye opening	71/ 92 (77.2)	81/ 98 (82.7)	75/ 84 (89.3)	79/ 99 (79.8)
	Testicular descent	92/ 92 (100.0)	98/ 98 (100.0)	84/ 84 (100.0)	99/ 99 (100.0)
Female	Pinna unfolding	126/126 (100.0)	144/145 (99.3)	123/123 (100.0)	136/136 (100.0)
	Growth of hair	89/ 89 (100.0)	98/ 98 (100.0)	74/ 74 (100.0)	92/ 92 (100.0)
	Incisor eruption	81/ 89 (91.0)	91/ 98 (92.9)	67/ 74 (90.5)	79/ 92 (85.9)
	Quadruped walking	88/ 88 (100.0)	98/ 98 (100.0)	74/ 74 (100.0)	92/ 92 (100.0)
	Eye opening	69/ 88 (78.4)	81/ 98 (82.7)	70/ 74 (94.6)	81/ 92 (88.0)
	Vaginal opening	53/ 65 (81.5)	62/ 75 (82.7)	49/ 57 (86.0)	59/ 72 (81.9)

Value in parentheses represents percentage of the number of animals examined.

Table 3. Reflex development of F₁ newborn rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Male	Righting on surface	23/23 (100.0)	26/26 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Pain reflex	23/23 (100.0)	26/26 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Negative geotaxia	23/23 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Corneal reflex	23/23 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	23/23 (100.0)
	Pinna reflex(1000Hz)	23/23 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	23/23 (100.0)
	(20000Hz)	23/23 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	23/23 (100.0)
Female	Righting on surface	22/22 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Pain reflex	22/22 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Negative geotaxia	22/22 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Corneal reflex	22/22 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	Pinna reflex(1000Hz)	22/22 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)
	(20000Hz)	22/22 (100.0)	25/25 (100.0)	20/20 (100.0)	24/24 (100.0)

Value in parentheses represents percentage of the number of animals examined.

Perinatal and postnatal study of IPD-1151T in rats

Table 4. Open-field test findings of F₁ rats from dams orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Testing day	Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Male	Number of animals examined		21	22	20	23
	Latency (sec.)	1 st	12.9± 7.94	16.2± 8.42	14.0± 7.55	18.4±11.00
		2nd	8.0± 5.08	11.1± 4.81	7.5± 4.99	10.9± 9.32
		3rd	4.0± 2.57	5.6± 4.91	4.0± 2.98	6.3± 5.11
	Ambulation ^{a)}	1 st	32.2±13.23	35.2±10.57	36.3±13.59	33.6±13.90
		2nd	31.7±14.53	31.4±17.46	25.3±14.70	29.2±17.20
		3rd	34.1±14.88	37.3±21.74	30.6±13.24	28.7±20.46
	Rearing	1 st	12.5± 4.84	12.8± 5.01	10.5± 5.75	9.6± 3.23
		2nd	7.0± 4.04	6.2± 4.25	5.0± 4.54	6.3± 3.11
		3rd	7.8± 3.47	6.4± 4.63	5.3± 4.38	5.7± 4.30
	Grooming	1 st	0.5± 0.75	0.3± 0.63	0.2± 0.52	0.1± 0.34
		2nd	0.3± 0.58	0.2± 0.39	0.2± 0.52	0.3± 0.54
		3rd	0.2± 0.40	0.2± 0.43	0.1± 0.31	0.2± 0.39
	Preening	1 st	1.4± 1.21	1.0± 0.95	0.9± 0.75	1.0± 0.85
		2nd	1.0± 1.36	0.9± 0.97	1.4± 1.18	1.0± 0.98
		3rd	0.6± 1.20	1.2± 1.47	0.7± 0.67	1.2± 1.35
	Defecation	1 st	0.4± 0.80	0.3± 1.09	0.3± 0.92	0.1± 0.34
		2nd	0.2± 0.77	0.2± 0.50	0.3± 0.72	0.2± 0.65
		3rd	1.4± 1.83	0.2± 0.61*	0.6± 1.15	0.2± 0.85*
	Urination	1 st	0.6± 0.80	0.5± 0.91	0.4± 0.59	0.8± 1.30
		2nd	0.5± 0.68	0.6± 1.01	0.4± 0.59	0.6± 0.99
		3rd	0.5± 0.68	0.3± 0.78	0.7± 0.92	0.4± 0.59
Female	Number of animals examined		20	25	17	24
	Latency (sec.)	1 st	17.4±10.95	20.8±16.90	16.9±10.60	18.2±11.55
		2nd	9.6± 5.66	12.7± 6.54	12.9± 7.28	9.3± 7.05
		3rd	4.5± 2.67	4.5± 3.81	5.9± 3.64	4.5± 2.87
	Ambulation ^{a)}	1 st	40.8±11.24	39.0±15.71	46.0±10.39	38.1± 8.94
		2nd	51.6±16.39	47.6±18.75	47.1±18.58	47.2±18.26
		3rd	54.2±18.60	48.8±17.72	53.7±23.57	51.4±19.83
	Rearing	1 st	13.5± 4.45	12.8± 4.32	12.5± 5.65	11.5± 4.51
		2nd	14.5± 6.65	12.1± 6.42	10.8± 4.76	11.1± 6.91
		3rd	10.1± 5.66	8.2± 4.24	10.2± 8.07	8.7± 4.47
	Grooming	1 st	0.3± 0.44	0.4± 0.65	0.1± 0.33	0.0± 0.20
		2nd	0.3± 0.44	0.4± 0.64	0.2± 0.56	0.4± 0.49
		3rd	0.3± 0.57	0.2± 0.47	0.1± 0.24	0.1± 0.28
	Preening	1 st	1.0± 1.43	0.5± 0.77	0.6± 0.71	0.4± 0.65
		2nd	1.0± 0.97	0.8± 0.85	0.7± 1.05	1.0± 1.06
		3rd	1.3± 1.48	0.8± 1.25	0.8± 1.20	0.9± 1.32
	Defecation	1 st	0.2± 0.67	0.3± 0.74	0.2± 0.53	0.2± 0.64
		2nd	0.3± 0.73	0.1± 0.60	0.1± 0.33	0.0± 0.00
		3rd	0.8± 1.48	0.4± 1.26	0.2± 0.56	0.1± 0.41
	Urination	1 st	1.0± 1.52	0.7± 1.14	0.8± 1.33	0.8± 1.17
		2nd	0.9± 1.18	0.5± 0.71	0.8± 1.55	0.5± 0.66
		3rd	1.1± 1.62	0.6± 0.77	0.5± 0.72	0.4± 0.71

Value is mean ± S.D.

a) : Value is the number of sections traversed.

* : P < 0.05 Significant difference from vehicle control.

2.8 水迷路検査 (Table 5)

すべてのIPD-1151T投与群の雌雄において直線水路での水泳能力およびゴール到達時間、迷路でのゴール到達時間および錯誤数はいずれも対照群に比べ異常は認められなかった。

Table 5. Water multiple T-maze test findings of F₁ rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex		Testing day	Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Male	Number of animals examined			23	24	20	23
	Straight course						
	Swimming ability ^{a)}	1 st		3.0	3.0	3.0	3.0
	Swimming time (sec.)	1 st		7.0	7.0	7.3	7.2
	Maze						
	Swimming time (sec.)	2nd		28.3	33.1	31.7	34.0
		3 rd		16.0	16.5	15.9	18.6
		4 th		13.6	12.6	13.3	15.1
	Number of errors	2nd		2.5	3.5	3.0	3.5
		3 rd		1.0	1.0	0.5	1.0
	4 th		0.0	0.0	0.0	0.0	
Female	Number of animals examined			22	25	20	23
	Straight course						
	Swimming ability ^{a)}	1 st		3.0	3.0	3.0	3.0
	Swimming time (sec.)	1 st		7.7	8.3	7.6	8.2
	Maze						
	Swimming time (sec.)	2nd		44.1	38.2	35.3	31.1
		3 rd		18.6	19.3	19.5	21.1
		4 th		14.6	15.6	16.8	16.1
	Number of errors	2nd		4.8	4.5	3.8	3.5
		3 rd		1.0	1.5	1.0	1.0
	4 th		0.3	0.0	0.5	0.5	

Value is median (Value of swimming time is harmonic mean).

a) : The values show the grade of abnormality of the ability ; 0 : marked, 1 : moderate, 2 : slight, 3 : normal.

2.9 剖検所見

雄では対照群で腎盂拡張が26匹に、胸腺の出血および副脾がそれぞれ1匹にみられた。IPD-1151Tの200mg/kg投与群で腎盂拡張が17匹に、副脾が1匹に、600mg/kg投与群で腎盂拡張が18匹に、水腎が1匹に、1800mg/kg投与群で腎盂拡張が15匹に、水腎が1匹にみられた。

雌では対照群で腎盂拡張が11匹に、腎臓の形成不全が1匹にみられた。IPD-1151Tの200mg/kg投与群で腎盂拡張が12匹に、尿管の拡張および水腎がそれぞれ1匹に、

Perinatal and postnatal study of IPD-1151T in rats

600mg/kg投与群で腎盂拡張が8匹に、副腎の灰白色巣が1匹に、1800mg/kg投与群で腎盂拡張が5匹に、肝臓の嚢胞形成および副脾がそれぞれ1匹にみられた。

なお、対照群およびすべてのIPD-1151T投与群において哺育期間中および離乳後にみられた死亡児において、死亡の原因になると考えられる異常は発見できなかった。

2.10 器官重量 (Table 6, 7)

雄ではすべてのIPD-1151T投与群において下垂体、甲状腺、胸腺、肺臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣および精巣上体の絶対重量および相対重量はいずれも対照群に比べ異常は認められなかったが、1800mg/kg投与群で脳、心臓および脾臓の絶対重量の減少が認められた。

Table 6. Absolute and relative organ weights of F₁ male rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Exp. group (mg/kg/day)		Vehicle control	200	600	1800
Male	Number of animals examined		44	46	40	46
	Absolute	Spleen (g)	0.71 ± 0.066	0.71 ± 0.066	0.72 ± 0.092	0.62 ± 0.072*
		Liver (g)	12.16 ± 0.986	11.98 ± 0.947	11.99 ± 1.149	11.56 ± 1.087
		Heart (g)	1.02 ± 0.079	1.02 ± 0.072	1.02 ± 0.097	0.97 ± 0.080*
		Lung (g)	1.17 ± 0.085	1.15 ± 0.083	1.17 ± 0.094	1.13 ± 0.115
		Thymus (g)	0.37 ± 0.061	0.38 ± 0.048	0.39 ± 0.063	0.36 ± 0.061
		Kidney (g)	1.98 ± 0.145	2.02 ± 0.144	2.00 ± 0.146	1.90 ± 0.161
		Testis (g)	2.82 ± 0.168	2.86 ± 0.173	2.88 ± 0.183	2.78 ± 0.154
		Brain (g)	1.87 ± 0.056	1.86 ± 0.066	1.85 ± 0.053	1.81 ± 0.064**
		Epididymis (g)	0.66 ± 0.044	0.64 ± 0.060	0.68 ± 0.073	0.66 ± 0.055
		Thyroid gland (mg)	23.2 ± 6.95	21.1 ± 5.44	21.8 ± 4.60	19.3 ± 4.04
		Adrenal gland (mg)	59.1 ± 7.15	58.5 ± 6.74	60.4 ± 7.41	56.1 ± 10.60
		Hypophysis (mg)	14.2 ± 3.02	13.7 ± 2.80	14.2 ± 2.91	13.9 ± 2.78
	Number of animals examined		44	46	40	46
	Relative	Spleen (%)	0.233 ± 0.0185	0.233 ± 0.0199	0.235 ± 0.0239	0.299 ± 0.184
		Liver (%)	3.998 ± 0.2144	3.949 ± 0.2464	3.934 ± 0.2137	4.001 ± 0.2352
		Heart (%)	0.335 ± 0.0246	0.337 ± 0.0231	0.336 ± 0.0262	0.335 ± 0.0265
		Lung (%)	0.385 ± 0.0297	0.379 ± 0.0214	0.383 ± 0.0246	0.392 ± 0.0310
		Thymus (%)	0.122 ± 0.0188	0.125 ± 0.0181	0.127 ± 0.0195	0.126 ± 0.0193
		Kidney (%)	0.650 ± 0.0432	0.665 ± 0.0273	0.658 ± 0.0353	0.657 ± 0.0364
		Testis (%)	0.930 ± 0.0541	0.942 ± 0.0472	0.950 ± 0.0718	0.963 ± 0.0512
		Brain (%)	0.616 ± 0.0337	0.615 ± 0.0363	0.610 ± 0.0352	0.628 ± 0.0336
		Epididymis (%)	0.219 ± 0.0163	0.212 ± 0.0165	0.225 ± 0.229	0.229 ± 0.0186
		Thyroid gland (%)	0.0077 ± 0.00249	0.0069 ± 0.00168	0.0072 ± 0.00144	0.0067 ± 0.00134
		Adrenal gland (%)	0.0195 ± 0.00252	0.0193 ± 0.00210	0.0199 ± 0.00268	0.0195 ± 0.00365
		Hypophysis (%)	0.0047 ± 0.00103	0.0045 ± 0.00096	0.0047 ± 0.00102	0.0048 ± 0.00096

Value is mean ± S. D.

* : P < 0.05 Significant difference from vehicle control.

** : P < 0.01 Significant difference from vehicle control.

Table 7. Absolute and relative organ weights of F₁ female rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Exp. group (mg/kg/day)		Vehicle control	200	600	1800
Female	Number of animals examined		42	50	37	47
	Absolute	Spleen (g)	0.49 ±0.060	0.48 ±0.055	0.49 ±0.057	0.46 ±0.054
		Liver (g)	7.10 ±0.845	7.08 ±0.769	7.10 ±0.632	6.88 ±0.646
		Heart (g)	0.72 ±0.059	0.69 ±0.074	0.72 ±0.067	0.68 ±0.069
		Lung (g)	0.89 ±0.068	0.88 ±0.095	0.89 ±0.078	0.86 ±0.059
		Thymus (g)	0.35 ±0.059	0.32 ±0.046	0.34 ±0.047	0.33 ±0.045
		Kidney (g)	1.36 ±0.114	1.37 ±0.143	1.38 ±0.098	1.33 ±0.101
		Brain (g)	1.71 ±0.066	1.70 ±0.073	1.70 ±0.062	1.69 ±0.061
		Uterus (g)	0.38 ±0.089	0.40 ±0.119	0.38 ±0.099	0.39 ±0.096
		Thyroid gland (mg)	18.5 ±3.69	19.3 ±4.44	18.2 ±4.17	18.4 ±4.32
		Adrenal gland (mg)	65.6 ±9.03	63.8 ±9.93	65.6 ±10.20	64.2 ±10.24
		Ovary (mg)	80.5 ±10.08	75.5 ±12.39	78.3 ±9.38	79.5 ±9.50
		Hypophysis (mg)	14.5 ±2.99	15.0 ±2.61	15.0 ±2.95	14.4 ±2.18
	Number of animals examined		42	50	37	47
	Relative	Spleen (%)	0.252 ±0.0232	0.254 ±0.0267	0.255 ±0.0267	0.245 ±0.0240
		Liver (%)	3.664 ±0.3064	3.720 ±0.2555	3.653 ±0.2295	3.642 ±0.2933
		Heart (%)	0.375 ±0.0282	0.365 ±0.0296	0.369 ±0.0299	0.362 ±0.0311
		Lung (%)	0.462 ±0.0316	0.462 ±0.0404	0.459 ±0.0305	0.454 ±0.0271
		Thymus (%)	0.179 ±0.0289	0.171 ±0.0236	0.173 ±0.0223	0.173 ±0.0239
		Kidney (%)	0.702 ±0.0376	0.718 ±0.0442	0.712 ±0.0405	0.705 ±0.0432
		Brain (%)	0.887 ±0.0597	0.899 ±0.0603	0.878 ±0.0401	0.897 ±0.0491
		Uterus (%)	0.199 ±0.0478	0.210 ±0.0583	0.195 ±0.0486	0.207 ±0.0490
		Thyroid gland (%)	0.0096±0.00216	0.0102±0.00238	0.0094±0.00220	0.0098±0.00227
		Adrenal gland (%)	0.0339±0.00430	0.0335±0.00446	0.0337±0.00484	0.0340±0.00549
		Ovary (%)	0.0416±0.00466	0.0398±0.00609	0.0404±0.00546	0.0421±0.00484
		Hypophysis (%)	0.0075±0.00144	0.0079±0.00128	0.0078±0.00155	0.0076±0.00119

Value is mean ± S. D.

雌ではすべてのIPD-1151T投与群において脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肺臓、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、子宮および卵巣とも絶対重量および相対重量はいずれも対照群に比べ異常は認められなかった。

2.11 骨格検査 (Table 8)

対照群およびすべてのIPD-1151T投与群の雌雄において奇形はみられなかった。変異として、頸肋が雄において対照群で7匹、200および600mg/kg投与群でそれぞれ4匹、1800mg/kg投与群で5匹、雌において対照群で7匹、200mg/kg投与群で4匹、600mg/kg投与群で3匹、1800mg/kg投与群で9匹にみられた。IPD-1151T投与群でみられた頸肋の出現頻度は対照群に比べていずれも有意なものでなかった。骨化進行度については、すべ

Table 8. Skeletal findings of F₁ rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Male	Number of animals examined	25	25	24	28
	Number of anomalies	0	0	0	0
	Number of variations ^{a)}	7 (28.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	5 (17.9)
	Cervical rib ^{a)}	7 (28.0)	4 (16.0)	4 (16.7)	5 (17.9)
Female	Number of animals examined	22	23	17	20
	Number of anomalies	0	0	0	0
	Number of variations ^{a)}	7 (31.8)	4 (17.4)	3 (17.6)	9 (45.0)
	Cervical rib ^{a)}	7 (31.8)	4 (17.4)	3 (17.6)	9 (45.0)

a) : Value in parentheses represents percentage of the number of animals examined.

てのIPD-1151T投与群の雌雄において対照群とほぼ同様の骨化がみられた。

2.12 生殖能力に関する検査 (Table 9, 10)

すべてのIPD-1151T投与群において交尾所要日数、交尾率および受胎率については対照群に比べ異常は認められなかったが、600および1800mg/kg投与群で性周期の異常なものがそれぞれ1匹にみられた。また、受胎能が認められなかった雌雄は対照群で4匹、200、600および1800mg/kg投与群でそれぞれ2匹であった。

2.13 妊娠不成立動物の病理組織学的検査

妊娠不成立動物の病理組織学的検査において、対照群およびすべてのIPD-1151T投与群の雄で下垂体、精巣、精巣上体、精のう腺および前立腺、雌で下垂体、子宮および卵巣の病理組織学的検査に異常は認められなかった。

3. F₂胎児に及ぼす影響

3.1 帝王切開時の検査 (Table 11)

すべてのIPD-1151T投与群において妊娠黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、生存胎児性比および生存胎児胎盤重量に異常は認められなかったが、200および600mg/kg投与群で雄の生存胎児体重が対照群に比べて増加した。また、対照群で小顎が1匹にみられたが、すべてのIPD-1151T投与群において奇形はみられなかった。

考 察

IPD-1151Tのラットにおける母動物 (F₀) に及ぼす影響、次世代 (F₁) の出生児の成長、行動、機能および生殖能力並びに第二世代 (F₂) の発生に及ぼす影響を検討するため、各群20匹から26匹のJcl : Wistarの妊娠ラットに対し、妊娠17日から分娩21日まで毎日IPD-1151Tの200、600および1800mg/kgを経口投与した。

F₀母動物では、1800mg/kg投与群で妊娠18日から21日まで摂餌量の減少がみられ、これ

Table 9. Estrous cycle of F₁ rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Exp.group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Number of animals examined	23	25	20	24
Number of animals with normal cycle ^{a)}	23(100)	25(100)	19(95.0)	23(95.8)
Number of animals with abnormal cycle	0	0	1	1

a) : Value in parentheses represents percentage of the number of animals examined.

Table 10. Mating and fertility findings of F₁ rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Vehicle control	200	600	1800
Male	Number of animals mated	23	24	20	24
	Number of animals that copulated ^{a)}	23(100)	24(100)	19(95.0)	24(100)
	Number of animals that produced pregnant female ^{b)}	21(91.3)	23(95.8)	19(95.0)	23(95.8)
Female	Number of animals mated	23	25	20	24
	Number of animals that copulated ^{a)}	23(100)	25(100)	19(95.0)	24(100)
	Number of pregnant animals ^{c)}	21(91.3)	24(96.0)	19(95.0)	23(95.8)
Duration of mating ^{d)}		2.43±1.08	1.96±0.98	2.58±0.96	3.0±2.57

a) : Value in parentheses represents percentage of the number of animals mated.

b) : Value in parentheses is (Number of males that produced pregnant female / Number of males that copulated) × 100.

c) : Value in parentheses represents percentage of the number of animals that copulated.

d) : Value represents mean ± S. D. of days required for successful copulation.

に伴い妊娠19日から21日まで体重の増加抑制傾向が認められた。このほかに分娩、哺育状態を含む一般状態、妊娠期間、出産率および剖検所見においてはIPD-1151Tによると思われる異常は認められなかった。

F₁出生児では出生日の外表検査で600mg/kg投与群の1匹に痕跡尾がみられたが、発生頻度が低く、自然発生的にも時折みられることからIPD-1151Tによる影響とは思われない。哺育状態の観察ですべてのIPD-1151T投与群で死亡がみられたが、対照群でもみられており、4日生存率、離乳率に用量依存性もないことからIPD-1151Tと関係はないと思われる。このほかには、一般状態に異常は認められなかった。体重において雄の1800mg/kg投与群で生後0日から10週まで対照群に比べて増加抑制又は抑制傾向がみられた。これは妊娠末期に同群の母動物でみられた摂餌量の減少とそれに付随した体重増加抑制傾向により出生時の生児体重が低値を示し、その影響が生後の体重推移となって出現したものと思われる。なお、雌ではこの傾向が若干認められるに留まった。また、雌では600mg/kg投与群で生後

Table 11. Reproductive parameters of F₁ female rats from dams dosed orally with IPD-1151T during the perinatal and lactation period

	Exp. group (mg/ kg/day)			
	Vehicle control		200	600
Number of dams	21	24	19	23
Number of corpora lutea ^{a)}	292 (13.9±1.48)	331 (13.8±1.32)	265 (13.9±1.31)	312 (13.6±1.83)
Number of implantations ^{a)}	282 (13.4±1.40)	327 (13.6±1.17)	247 (13.0±2.98)	301 (13.1±1.90)
Number of pre-implant losses ^{b)}	11 (3.8)	4 (1.2)	18 (6.8)	11 (3.5)
Number of resorptions ^{c)}	19 (6.7)	24 (7.3)	14 (5.7)	17 (5.6)
Early resorptions	18 (6.4)	23 (7.0)	13 (5.3)	17 (5.6)
Late resorptions	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dead fetuses	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of live fetuses ^{a)}	263 (12.5±1.97)	303 (12.6±1.66)	233 (12.3±3.26)	284 (12.3±1.97)
Live fetuses				
Sex ratio (male/female)	143/120	148/155	119/114	149/135
Body weight ^{d)} (g)				
Male	3.08±0.14	3.21±0.14*	3.26±0.25*	3.15±0.18
Female	2.91±0.13	2.98±0.14	3.01±0.23	2.96±0.15
Placental weight ^{d)} (g)				
Male	0.42±0.03	0.43±0.04	0.44±0.08	0.41±0.05
Female	0.40±0.04	0.40±0.03	0.42±0.07	0.39±0.04
Number of fetuses with external anomalies ^{e)}	1 (0.4)	0	0	0
Micrognathia ^{e)}	1 (0.4)	0	0	0

a) : Value in parentheses represents mean ± S. D. per dam.

b) : Value in parentheses represents percentage of the number of corpora lutea.

c) : Value in parentheses represents percentage of the number of implantations.

d) : Value is mean ± S. D.

e) : Value in parentheses represents percentage of the number of fetuses examined.

* : P < 0.05 significant difference from vehicle control.

4週に体重が増加したが、一過性のものであり、雄では同様な傾向がみられていないことから、偶発的なものと思われる。Open-field検査において雄の200および1800mg/kg投与群で対照群に比べて検査3日目の排糞数が減少したが、1回のみであり、雌にみられていないことから、偶発的なものと思われる。剖検所見において雄では、対照群で胸腺の出血、副脾および腎盂の拡張が、200mg/kg投与群で副脾および腎盂の拡張が、600および1800mg/kg投与群で腎盂の拡張および水腎がみられた。雌では、対照群で腎盂の拡張および腎臓の形成不全が、200mg/kg投与群で腎盂の拡張、水腎および尿管の拡張が、600mg/kg投与群で腎盂の拡張および副腎の灰白色巣が、1800mg/kg投与群で肝臓の嚢胞形成、副脾および腎盂の拡張がみられた。これらのうち胸腺の出血、副脾、腎臓の形成不全、副腎の灰白色巣および肝臓の嚢胞形成は、発生頻度も低く用量依存性もみられないことから、偶発的なものと思われる。腎盂の拡張および水腎、さらにこれに伴う尿管の拡張はこの系統の動物においてしばしばみられる所見であり、IPD-1151Tの影響とは思われない。器官重量において1800mg/kg投与群の雄で脳、心臓および脾臓の絶対重量が対照群に比べて減少したが、同群でみられた体重の低値によるもので相対重量で変化は認められておらず、重要な変化であるとは思われない。骨格検査においてすべてのIPD-1151T投与群で頸肋がみられたが、対照群でもみられていること、明瞭な用量依存性もみられていないことから、IPD-1151Tの影響とは思われない。生殖能力に関する検査で600および1800mg/kg投与群のそれぞれ1匹に性周期の異常がみられたが、発生頻度が低く、病理組織学的検査では異常はみられていないことから、IPD-1151Tの影響とは思われない。このほか、出産日および哺育期の観察、発育分化検査、反応性検査、水迷路検査および受胎能が認められなかった雌雄の病理組織学的検査においてIPD-1151Tによると思われる異常は認められなかった。

F₂胎児では帝王切開時の検査において200および600mg/kg投与群で雄の生存胎児体重が増加したが、雌ではみられず、明瞭な用量依存性もみられないことから、偶発的なものと思われる。このほか、外表検査においてIPD-1151Tによると思われる異常は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下において、IPD-1151Tの母動物に対する一般毒性学的無影響量は600mg/kg、生殖に及ぼす無影響量は1800mg/kg、次世代の出生児の成長、行動、機能等に対する無影響量は600mg/kgであると考えられる。

要 約

IPD-1151Tのラットにおける母動物(F₀)に及ぼす影響、次世代(F₁)の出生児の成長、行動、機能および生殖能力並びに第二世代(F₂)の発生に及ぼす影響を検討するため、各群20匹から26匹のJcl: Wistarの妊娠ラットに対し、妊娠17日から分娩21日まで毎日IPD-1151Tの200、600および1800mg/kgを経口投与した。

F₀母動物では1800mg/kg投与群で体重の増加抑制傾向および摂餌量の減少がみられた。

Perinatal and postnatal study of IPD-1151T in rats

このほか、分娩、哺育状態を含む一般状態、妊娠期間、出産率および剖検所見においてはIPD-1151Tによると思われる異常は認められなかった。

F₁出生児では1800mg/kg投与群で体重の増加抑制又は抑制傾向がみられた。このほか、出産日および哺育期の観察、出生日の外表検査、一般状態、発育分化検査、反応性検査、Open-field検査、水迷路検査、剖検所見、器官重量、骨格検査、生殖能力に関する検査、妊娠不成立動物の病理組織学的検査および帝王切開時の検査においては、IPD-1151Tによると思われる異常は認められなかった。

F₂胎児では帝王切開時および外表検査において、IPD-1151Tによると思われる異常は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下において、IPD-1151Tの母動物に対する一般毒性学的無影響量は600mg/kg、生殖に及ぼす無影響量は1800mg/kg、次世代の出生児の成長、行動、機能等に対する無影響量は600mg/kgであると考えられる。

参 考 文 献

- 麻生 直, 末田昭二郎, 梶原康弘, 他 (1992) : Suplatast tosilate の生殖・発生毒性試験 (第1報) —ラット経口投与による妊娠前および妊娠初期投与試験—, *J. Toxicol. Sci.*, **17**, Supple. II, 141—154.
- Biel, W. C (1940) : Early age differences in maze performance in the albino rat, *J. Genet. Psychol.*, **56**, 439—453.
- 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.
- Staples, R. E. and Schnell, V. L. (1964) : Refinements in rapid clearing technic in the KOH-alizarin red S method for fetal bone, *Stain Technol.*, **39**, 61—63.
- Wilson, J. G. (1965) : Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. "Teratology : Principles and Techniques", pp. 266—277. edited by J. G. Wilson and J. Warkany, The University of Chicago Press, Chicago.
- 山北 修, 四宮充普, 小井田雅弘, 他 (1992) : Suplatast tosilate 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—, *J. Toxicol. Sci.*, **17**, Supple. II, 155—174.