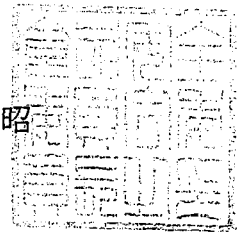


府食第182号
平成18年 3月 9日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年8月1日付け厚生労働省発食安第0801009号をもって貴省から当委員会に対して求められたツラスロマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

ツラスロマイシンの1日摂取許容量を0.015mg/kg体重/日と設定する。

(別添)

動物用医薬品評価書

ツラスロマイシンの食品健康影響評価について

2006年3月

食品安全委員会

目次

	頁
<目次>	1
<審議の経緯>	
<食品安全委員会委員名簿>	
<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>	2
<ツラスロマイシンの食品健康影響評価について>	
1. 薬剤の概要	3
2. 毒性試験の概要	
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	
(1) 吸収・排泄	4
(2) 代謝	5
2-2. 毒性試験	
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	7
(3) 慢性毒性試験	8
(4) 発がん性試験	9
(5) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	9
(6) 遺伝毒性試験	10
(7) その他特殊試験	11
(8) 微生物学的影響に関する特殊試験	12
(9) ヒトにおける知見について	14
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	19

〈審議の経緯〉

平成17年8月1日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年8月4日	第106回食品安全委員会(要望事項説明)
平成17年9月26日	第35回動物用医薬品専門調査会
平成17年10月19日	第38回動物用医薬品専門調査会
平成17年11月9日	第40回動物用医薬品専門調査会
平成17年12月16日	第42回動物用医薬品専門調査会
平成17年12月22日	
— 平成18年1月18日	国民からの意見情報の募集
平成18年2月24日	第47回動物用医薬品専門調査会
平成18年3月8日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成18年3月9日	第134回食品安全委員会(報告)
	同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森 国敏	津田 洋幸
座長代理	井上 松久	寺本 昭二
	青木 宙	長尾 美奈子
	明石 博臣	中村 政幸
	江馬 眞	林 眞
	大野 泰雄	藤田 正一
	菅野 純	
	嶋田 甚五郎	
	鈴木 勝士	

H17. 10. 1から

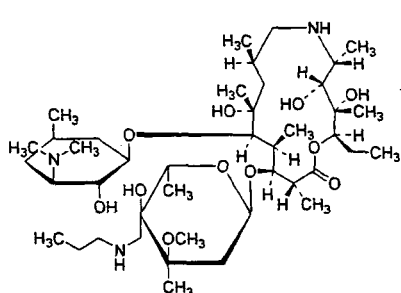
座長	三森 国敏	津田 修治
座長代理	井上 松久	寺本 昭二
	青木 宙	長尾 美奈子
	明石 博臣	中村 政幸
	江馬 眞	林 眞
	大野 泰雄	藤田 正一
	小川 久美子	吉田 緑
	渋谷 淳	
	嶋田 甚五郎	
	鈴木 勝士	

ツラスロマイシンの食品健康影響評価について

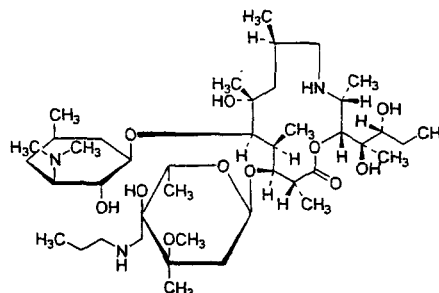
1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾

ツラスロマイシン(Tulathromycin)



217500-96-4



280755-12-6

分子式 : $C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

分子量 : 806.08

常温における性状 : 白色の結晶性粉末

融点 : 190~192°C

溶解度 : >380 mg/mL (pH <8.3)、330 mg/mL (pH 8.6)

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果⁽¹⁾

ツラスロマイシンは半合成のマクロライド系抗生物質で2種の構造異性体(Cas. No. 217500-96-4 および 280755-12-6)の平衡混合物である。溶液中で動的に平衡している場合の異性体比は約9:1とされている。

ツラスロマイシンの作用機序は、他のマクロライド系抗生物質と同様に、細菌細胞のリボソームの50Sサブユニットに結合してたんぱく質合成を阻害するものであり、静菌的に作用すると考えられている。

ウシあるいはブタの肺炎の起因菌に対して有効性が認められていることから、動物用医薬品としては、これらの肺炎の治療薬として用いられている。

(3) その他⁽¹⁾

本剤は、国内における承認はないが、米国、EU等でウシ、ブタの細菌性肺炎の治療を目的として使用されている。米国、EUにおける用法・用量は、ツラスロマイシンとして2.5 mg/kgの用量をウシには皮下、ブタには筋肉内への単回投与である。休薬期間は米国ではウシ:18日、ブタ:5日、EUではウシ:49日、ブタ:33日である。なお、FDA(2005年)、EMA(2003年)においてすでに評価されており、それぞれ15、10.97 µg/kg 体重/日のADIが設定されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 吸収・排泄

【ウシにおける投与試験】

ウシ(約 6-8 カ月齢雌及び去勢雄計 42 頭^a)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下投与し、最長 360 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について、12、24、72、144、240、360 時間後に各 6 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。血漿中の T_{max} は 0.5-1.8 時間、 C_{max} は 0.36-1.3 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 58-99 時間であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 4.1 μ g/g、 $T_{1/2}$ は 184 時間であった。⁽²⁾

ウシ(約 5-6 カ月齢雌及び去勢雄計 18 頭^b)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下あるいは静脈内投与し、最長 144 時間あるいは 336 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について 168、360 時間後に各 4 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。皮下投与時の血漿中の T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.41 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 92 時間であった。静脈投与時の血漿中の T_{max} は投与直後、 C_{max} ^c は 2.0 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 65 時間であった。一方、肺組織中の濃度は 168 時間後に皮下投与で 2.4 μ g/g、静脈内投与で 2.2 μ g/g、360 時間後に皮下投与で 1.2 μ g/g、静脈内投与で 0.7 μ g/g であった。⁽³⁾

ウシ(約 4-7 週齢の雌雄計 18 頭^d)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下あるいは静脈内投与し、最長 168 時間あるいは 336 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について 168、336 時間後に雌雄各 2 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。皮下投与時の血漿中の T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.41 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 87 時間であった。静脈投与時の血漿中の T_{max} は投与直後、 C_{max} ^e は 5.98 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 96 時間であった。一方、肺組織中の濃度は 168 時間後に皮下投与で 1.7 μ g/g、静脈内投与で 1.5 μ g/g、360 時間後に皮下投与で 0.9 μ g/g、静脈内投与で 0.8 μ g/g であった。⁽⁴⁾

ウシ(約 5-7 カ月齢の雌及び去勢雄計 10 頭^f)に ¹⁴C 標識ツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回皮下投与し、1-4 及び 14、24、35、47 日^gに尿及び糞が採取され、総放射活性の測定が実施されている。排泄物中の総放射活性はいずれも 24 時間以内にピークとなった。また、5 日以内に尿から投与量の約 24.1%、糞から約 23.7%、合計約 47.8%が排泄され、35 日後では尿と糞を併せて約 62.8%、47 日後では約 68.7%が排泄された。⁽⁵⁾

【ブタにおける投与試験】

ブタ(約 2-3 カ月齢雌雄各 21 頭^h)にツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、最長 360 時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について、12、24、72、144、240、360 時間後に雌雄各 3 頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。血漿中の T_{max} は 0.5 時間、 C_{max} は 0.58 μ g/mL、 $T_{1/2}$ は 91 時間であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 3.47 μ g/g、 $T_{1/2}$ は 142 時間であった。⁽⁶⁾

^a 未処理対照群 6 頭を含む

^b 未処理対照群 2 頭を含む

^c C_0

^d 未処理対照群 2 頭を含む

^e C_0

^f 未処理対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む

^g 投与群は 35 日までは 8 頭、47 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取。

^h 未処理対照群 3 頭を含む

ブタ(約2-3カ月齢雌雄各11頭)にツラスロマイシン2.5mg/kg体重を単回筋肉内あるいは静脈内投与し、最長168時間あるいは360時間後までの血漿、及び最も高濃度の残留が想定されている肺について168時間後に雌雄各2頭、360時間後に雌雄各3頭から組織が採取され薬物動態が検討されている。筋肉内投与時の血漿中の T_{max} は0.25時間、 C_{max} は0.616 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は75.6時間であった。静脈投与時の血漿中の T_{max} は投与直後、 C_{max} は9.68 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は67.5時間であった。一方、肺組織中の濃度は168時間後に筋肉内投与で1.38 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で1.44 $\mu\text{g/g}$ 、360時間後に筋肉内投与で0.78 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で0.77 $\mu\text{g/g}$ であった。⁽⁷⁾

ブタ(雑種;体重36.0kg計14頭)を用いて、対照群2頭、ツラスロマイシン投与群には2.5mg/kgを各6頭に単回強制経口または筋肉内投与し、最長168時間までの血漿及び最も高濃度の残留が想定されている肺について組織が採取され薬物動態が検討されている。筋肉内投与時の血漿中の T_{max} は0.917時間、 C_{max} は711ng/mL、 $T_{1/2}$ は61.5時間、AUCは14.0 $\mu\text{g/h/mL}$ であった。経口投与時の各パラメーターは暴露量が低く、変動も大きいと測定できなかつたとされているが、測定された血漿試料中濃度の比較からは経口吸収率は10%以下と推定されている。一方、肺組織中の濃度は168時間後に筋肉内投与で1.58 $\mu\text{g/g}$ であった。経口投与では3頭(3/6)で検出され0.13 $\mu\text{g/g}$ であった。⁽⁸⁾

ブタ(雑種;体重36.0kg計6頭)を用いて、対照群2頭、ツラスロマイシン投与群には2.5mg/kgを4頭に単回強制経口し、最長336時間までの尿及び糞を採取した。また、336時間後に最も高濃度の残留が想定されている肺について組織が採取された。尿中の排泄は24時間までの分画が最も高く平均濃度は0.45 $\mu\text{g/mL}$ であり、糞中の排泄は24-48時間までの分画が最も高く平均濃度は68.7 $\mu\text{g/g}$ であった。尿及び糞中からの未変化体回収率は約30-50%であった。肺組織中の濃度は336時間後では2頭(2/4)で検出され、0.09 $\mu\text{g/g}$ であった。⁽⁸⁾

ブタ(雌及び去勢雄計18頭^m)に¹⁴C標識ツラスロマイシン2.5mg/kg体重を単回筋肉内投与し、1-5及び12、23、35日ⁿの尿及び糞が採取され、総放射活性の測定が実施されている。排泄物中の放射活性は尿中で24時間以内、糞中で3日以内にピークを示した。また、5日以内に尿から投与量の約27.5%、糞から約43.5%、合計で約71.0%が排泄され、35日までに尿と糞を併せ約95.8%以上が排泄された。⁽⁹⁾

(2) 代謝

【ウシにおける体内分布】⁽¹⁰⁾

ウシ(約5-7カ月齢の雌及び去勢雄計26頭^o)に¹⁴C標識ツラスロマイシン2.5mg/kg体重を単回皮下投与し、投与後36または48日までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織が採取され、総放射活性、未変化体、残留マーカ^pが測定された。組織中濃度は注射部位を除き調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、36日の時点で筋肉、48日の時点で脂肪で検出限界未満となった。48日での肝及び腎での残留量は1.2mg eq/gであった。投与

ⁱ 未処理対照群各1頭を含む

^j C_0

^k 3頭の定量下限値以下の値を0として計算

^l 2頭の定量下限値以下の値を0として計算

^m 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む

ⁿ 投与群は23日までは8頭、35日は4頭について、対照群は雌雄各1頭の2頭について採取。

^o 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む

^p 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカ^pとしている

0.5 から 48 日までの間に摘出した組織中の未変化体と総残留物の比率の平均は肝が 0.40、腎臓が 0.62、投与部位が 0.77、筋肉が 0.71、残留マーカ―と総残留物の比率は順に肝が 0.61、腎臓が 0.78、脂肪が 0.46、筋肉が 0.79 であった。注射部位については投与直後(0.5 日)の時点では最も高い残留が認められたが、5 日目を以降は肝臓より低くなり、その後経時的に減少した。

【ブタにおける体内分布】⁽¹¹⁾

ブタ(約 2-3 カ月齢の雌及び去勢雄計 18 頭⁹⁾)に ¹⁴C 標識ツラスロマイシン 2.5mg/kg 体重を単回筋肉内投与し、最長 36 日までの筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織が採取され、総放射活性、未変化体、残留マーカ―[†]の測定が実施されている。組織中濃度は注射部位を除き調査されたいずれの時点においても腎臓で最も高く、ついで肝臓、皮膚/脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、皮膚/脂肪、筋肉については 36 日の時点で検出限界未満となったが、腎臓及び肝臓ではそれぞれ未変化体が 0.255 mg/kg 及び 0.210 mg/kg 残留していた。未変化体と総残留物の比率は順に肝が 0.96、腎臓が 1.02、筋肉が 0.96、皮膚/脂肪が 0.18、残留マーカ―と総残留物の比率は順に肝が 0.94、腎臓が 0.83、筋肉が 0.86、皮膚/脂肪が 0.28 であった。注射部位については 4 日の時点を除き最も高い残留が認められたが、経時的に減少した。

【ウシにおける代謝物】⁽¹²⁾

体内分布試験⁽⁵⁾、⁽¹⁰⁾で検討された各組織及び胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定が実施されている。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、筋肉、肝臓で約 66%、腎臓で約 77%、脂肪では約 36%を占めた。主な代謝物はツラスロマイシンの脱クラディノース環体であったが、その含有量は最大で糞中の約 8.76%であった。胆汁中で認められたツラスロマイシンの脱プロピル体(約 16.3%)を除き、その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

【ブタにおける代謝物】⁽¹²⁾

体内分布試験⁽⁹⁾、⁽¹¹⁾で検討された各組織及び胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定が実施されている。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、6-9 割を占めた。その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

Sprague-Dawley 系ラット(雌雄各 3 匹/群)を用いた試験において、経口投与では 2000 mg/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかった。静脈内投与では 11.3 mg/kg 体重では単回投与で死亡は認められなかったが、33.8 mg/kg 体重では全例が死亡した。⁽¹³⁾

ビーグル犬(雌雄各 2 匹/群)を用いた試験において、経口投与では 1000 mg/kg 体重まで、静脈内投与では 30 mg/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかった。⁽¹⁴⁾

⁹ 未処理対照群 2 頭を含む

[†] 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカ―としている

⁵ 構造異性体 Cas. No. 217500-96-4 を投与

¹³ 30mg/kg 体重の静脈投与については 1 頭

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた1ヵ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁵⁾

Sprague-Dawley 系ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた強制経口(0、10、50、200 mg/kg 体重/日)投与^uにおける1ヵ月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。対照群にはクエン酸緩衝水が投与された。なお、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、体重変化、摂餌量では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査では、200mg 投与群で単球及び好酸球の増加が認められた。

臓器重量では、200mg 投与群の雄で相対臓器重量の低値が認められた。

血液生化学的検査では、200mg 投与群の雄で AST、ALT の高値が認められた。

尿検査、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 50mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁶⁾

Sprague-Dawley 系ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いた強制経口(0、5、15、100mg/kg 体重/日)投与における3ヵ月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。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水が投与された。なお、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、体重変化、摂餌量、血液学的検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、15mg 投与群雄で AST、ALT、の高値、100mg 投与群の雌雄で AST、ALT、雌でコハク酸脱水素酵素(SDH)の高値、雄で総たん白質、アルブミン及びグロブリンの低値が認められた。

尿検査、眼検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因した異常は認められなかった。100mg 投与群について8種類の肝チトクロム P450 系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。

本試験における NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。

また、本試験の衛星群^vを用いて、肺組織中のツラスロマイシン濃度が測定されている。肺組織中のツラスロマイシン濃度は高投与量でより高い値が認められた。経時的には投与開始後 30 日までの増加率が高く、その後試験終了時までの増加は緩やかであった。

【イヌを用いた1ヵ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁷⁾

ビーグル犬(雌雄各4頭/群)を用いた強制経口投与(0、5、15、50mg/kg 体重/日)による1ヵ月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。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水が投与された。

一般的な臨床症状観察では、対照群を含めて軟便が認められたが、50 mg 投与群の3頭で頻度が高かった。

体重変化、摂餌量、血液学的検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、50 mg 投与群の雌雄で ALT、雄で AST の上昇が認められ、雄では総たん白質、グロブリンの軽度な低値が認められた。

^u 構造異性体 Cas. No. 217500-96-4 を投与

^v 予備的に本試験群と平行して同様に被験物質処理された群。

尿検査には特に異常は認められなかった。

臓器重量では、50 mg 投与群の雌で絶対及び相対腎臓重量に高値が認められた。

血圧が 50 mg 投与群の雌で低下した。

心拍数、呼吸数、体温、心電図、眼検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 15 mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】⁽¹⁸⁾

ビーグル犬 (雌雄各4頭/群)を用いた強制経口投与(0、5.7、17.0、56.7 mg/kg 体重/日)による3ヶ月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、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水が投与された。

試験期間中、56.7mg 投与群の1頭が誤投与により死亡した他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、対照群を含めて軟便が認められたが、56.7 mg 投与群の雌雄で頻度が高かった。

体重変化、摂餌量、血液学的検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、17mg 投与群の雌1頭で AST、56.7 mg 投与群の雌雄で ALT、AST の上昇が認められた。

尿検査には特に異常は認められなかった。

心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図に特に投与に起因した異常は認められなかった。

眼検査では 17mg 投与群の雌雄各1例で、限局性で片側性の小さな銀色点が複数、網膜の壁紙(タペタム)結合部付近に認められた。この所見に対応する病理組織学的異常は認められなかった。また、この変化は対照群を含め、他の投与群では認められなかった。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因した異常は認められなかった。投与終了後、9種類の肝チトクロム P450 系酵素の活性が測定されたが、いずれも対照群と差は認められなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、高用量群でより高かった。

本試験における NOAEL は 5.7mg/kg 体重/日であった。

(3)慢性毒性試験

【イヌを用いた1年間慢性毒性試験】⁽¹⁹⁾

ビーグル犬 (雌雄各4頭/群)を用いた強制経口投与(0、2、5、25 mg/kg 体重/日)による1年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。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水が投与された。なお、試験期間中により死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、投与群で散発的な流涎が認められたが、5 mg 以上投与群でわずかに頻度が高く、特に雌で顕著であった。

体重変化、摂餌量、血液学的検査では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査は投与12、31、85、176、273、357日目に行われており、25 mg 投与群の雌で ALT、AST の上昇が認められた。雄においては AST が 85 日目以降に上昇傾向を示し、176 日目で有意であった。

尿検査には特に異常は認められなかった。

心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図、眼検査に特に投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では 25mg 投与群で精巣の絶対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では特に投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOEL は 2mg/kg 体重/日であった。

なお、25mg 投与群の初回投与及び 1 年間の投与終了後 24 時間の AUC の比較では、1 年間の投与終了時で 6 倍程度高い値が認められ、長期投与による蓄積が認められたが、2mg 投与群では初回及び 1 年間の投与終了後の血漿中濃度はともに低く、蓄積は確認されなかった。投与終了時の肺組織中のツラスロマイシン濃度は、投与量順に 0.75、4.02、321µg/g で高投与量群でより高かったが、先の 3 カ月間亜急性毒性試験の知見と比較してさらなる蓄積は認められなかった。

(4)発がん性試験

発がん性試験については実施されていなかった。

(5)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた 2 世代繁殖試験】⁽²⁰⁾

Sprague-Dawley 系ラットを用いた強制経口 (0、15、50、100 mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F₀ 世代では、雌雄各 30 匹/群に交配開始前に最低 70 日投与し、さらに交配、妊娠、ほ育期間を通じ、F₁ 離乳後の剖検時まで投与した。F₁ 世代は離乳時に雌雄各 30 匹/群を交配のため選抜した。F₁ 動物には F₀ と同様に交配開始前に最低 70 日投与し、さらに交配、妊娠、ほ育期間を通じ、F₂ 離乳後の剖検時まで投与した。F₂ 児動物は離乳時に剖検された。

一般的な臨床症状観察では、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。体重増加抑制が F₀ および F₁ 世代の 100 mg 投与群の雄で散発的に認められ、雌では F₁ 世代の 50mg 投与群で妊娠 0-4 日、100mg 投与群で妊娠 0-20 日に認められた。摂餌量は F₀ および F₁ 世代の 100 mg 投与群の雄で散発的に低下が認められた。血液生化学的検査は F₀ 世代の 9 週と 18 週で実施されたが、総たん白質の低値が 50mg 以上投与群の雄の 9 及び 18 週、AST の高値が 50mg 以上投与群の雄の 18 週、及び BUN の低値が 50mg 以上投与群の雄の 9 週と雌の 18 週及び 15mg 以上の全投与群の雄の 18 週で認められた。肝臓の絶対及び相対重量の減少が F₀ 世代雌雄の 15mg 以上の全投与群にみられ、F₁ 世代においても相対重量が雄の 15mg 以上の全投与群と雌の 50mg 以上投与群で減少した。病理組織学的検査では、肝臓を含め検査したいずれの臓器にも異常は認められなかった。

繁殖に関する影響のパラメーター(受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率、発情周期)には、F₀、F₁ ともに投与の影響は認められなかった。

F₁ 及び F₂ 新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率、性成熟までの日数に被験物質投与の影響は認められなかった。離乳時の F₁、F₂ 児の剖検及び臓器重量に被験物質の投与による影響は認められなかった。

本試験における親動物の一般毒性に対する LOAEL は 15 mg/kg 体重/日であり、生殖発生毒性に対する NOAEL は 100mg/kg 体重/日以上であった。

【ラットを用いた催奇形性試験】⁽²¹⁾

Sprague-Dawley 系ラット(22 匹/群)を用いた強制経口 (0、15、100、200mg/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 17 日の間行い、