タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.6.6 毒性試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 6
2.6.6.3　反復投与毒性試験 7
2.6.6.4　遺伝毒性試験 12
2.6.6.5　がん原性試験 14
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 14
2.6.6.7　考察及び結論 15
2.6.6.8　図表 17
2.6.6.9　参考文献 18

表

表 2.6.6-1　再評価に用いた毒性文献情報の要約 4
表 2.6.6-2　再評価終了後に実施した毒性試験の一覧 5
表 2.6.6-3　ラット血漿中タウリン濃度　推移 7
表 2.6.6-4　ラット血漿中タウリン濃度　TK パラメーター 7
表 2.6.6-5　イヌ 52 週間反復投与毒性試験における血清中タウリン濃度（投与後 2 時間） 8
表 2.6.6-6　ウサギ 4 週間反復投与毒性試験における血漿中タウリン濃度 9
表 2.6.6-7　毒性試験の曝露量とヒトにおける曝露量の比較 16

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{2h}	2-hour serum concentration	投与後 2 時間の血清中濃度
C_{6h}	6-hour plasma concentration	投与後 6 時間の血漿中濃度
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
SD	Sprague-Dawley	ー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

本申請では、医薬品戦略相談（平成 25 年 6 月 14 日・戦 P60）（以下、戦略相談）における助言に基づき、TK に関するデータ、非げっ歯類の高用量長期投与毒性試験及び胚・胎児毒性試験を資料として加えた。また、げっ歯類の高用量長期投与毒性試験及びラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）についても本申請資料に加えた。そのほか、ウサギ及びサルの短期反復投与毒性試験においてラット及びイヌと比較し強い毒性が認められたことから、これらの試験結果も本申請資料に加えた。さらに、これまで本薬の遺伝毒性は評価されていないことから、再評価終了後に実施した遺伝毒性試験の結果も本申請資料とした。タウリンの再評価に用いた毒性文献の要約を表 2.6.6-1 に、再評価終了後に実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6-2 に示した。

表 2.6.6-1　再評価に用いた毒性文献情報の要約

試験の種類及び期間	投与方法	投与量/処理用量	主たる試験結果
単回投与毒性試験			
マウス	腹腔内	1000～5000 mg/kg	概略の致死量 >5000 mg/kg
マウス	経口、皮下、筋肉内、静脈内	7000 mg/kg	概略の致死量 >7000 mg/kg
ウサギ	静脈内	1000 mg/kg	概略の致死量 >1000 mg/kg
反復投与毒性試験			
マウス 10 及び 14 週間	混餌	5%	体重又は各種器官重量に異常なし
ラット 6～7 週間	混餌	1～10%	各種器官の病理組織学的検査に異常なし
ラット 8 週間	混餌	4%	各種器官の病理組織学的検査に異常なし
ラット 20 週間	混餌（低蛋白食）	1%	肝臓及び総胆管の病理組織学的検査に異常なし
ラット 18 箇月間	混餌	0.5、5%	5%：体重増加抑制、総胆管のわずかな拡張
ウサギ 20 日間	皮下	10%、5 mL	体重、病理組織学的検査に異常なし
ウサギ 9 週間	混餌	2%	体重、病理組織学的検査に異常なし
ウサギ 6 箇月間	筋肉内	0.5、1、2 g/匹	AST、ALT、コレステロールのわずかな減少
イヌ 8 日間	静脈内	312.5 mg/kg	心電図に異常なし
生殖発生毒性試験			
マウス胎児・新生児に対する影響	経口	4000 mg/kg	胎児、新生児に影響なし
マウス 3 世代試験	混餌	5%	成長、繁殖能力に影響なし

表 2.6.6-2　再評価終了後に実施した毒性試験の一覧

試験の種類及び期間	投与方法	投与量/処理用量	主たる試験結果	評価/参考
単回投与毒性試験				
ラット	経口	0、2000 mg/kg	2000 mg/kg：一過性の軟便 概略の致死量　＞2000 mg/kg	－
ラット	静脈内	0、1000 mg/kg	1000 mg/kg：一過性の活動性の低下 概略の致死量　＞1000 mg/kg	－
イヌ	経口	2000 mg/kg	2000 mg/kg：嘔吐及び軟便等 概略の致死量　＞2000 mg/kg	－
ラット （単回投与 TK 試験）	経口	300、1000、2000 mg/kg	TK 測定	参考
反復投与毒性試験				
ラット 13 週間	経口	0、125、500、2000 mg/kg	明らかな毒性所見なし 無毒性量　雌雄：2000 mg/kg	－
ラット 52 週間	経口	0、125、500、2000 mg/kg	2000 mg/kg（雄のみ）： ALT、AST、ビリルビン増加、肝臓の凝固壊死巣、胆管過形成、尿量増加及び腎重量増加等の肝臓及び腎臓への影響 休薬（8 週間）： 全変化について軽減又は消失。 無毒性量　雄：500 mg/kg 雌：2000 mg/kg	参考
イヌ 52 週間	経口	0、125、500、2000 mg/kg	明らかな毒性所見なし 無毒性量　雌雄：2000 mg/kg	評価
ウサギ 4 週間	経口	0、50、125、300 mg/kg	300 mg/kg：胸腺の萎縮、骨格筋の壊死 無毒性量　雌：125 mg/kg	参考
ウサギ 2 週間 （高用量追加）	経口	0、500、1000 mg/kg	500 mg/kg 以上：死亡／切迫剖検 無毒性量　雌：＜500 mg/kg	参考
サル 2 週間	経口	0、200、2000/1200 mg/kg	2000/1200 mg/kg：切迫剖検、下痢、体重減少等、腎毒性を示唆する病理組織学的変化 200 mg/kg：下痢及び軟便 無毒性量　雄：＜200 mg/kg	参考
サル 4 週間	経口	400/600 mg/kg	400/600 mg/kg：軟便又は水様便、体重減少、摂餌量減少等	参考
サル 13 週間 （投与 28 日で終了）	経口	0、50、175、600 mg/kg	600 mg/kg：一般状態悪化、血清カリウム減少、尿蛋白増加等 ≥ 175 mg/kg：体重減少、下痢 ≥ 50 mg/kg：黒色便、便潜血反応陽性 無毒性量　雌雄：50 mg/kg	参考

表 2.6.6-2　再評価終了後に実施した毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び期間	投与方法	投与量/処理用量	主たる試験結果	評価/参考
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）	*in vitro*	50～5000 μg /plate	陰性	評価
染色体異常試験（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞）	*in vitro*	312.5～5000 μg /mL	陰性	評価
ラット骨髄小核試験	経口	250、500、1000、2000 mg/kg	陰性	評価
生殖発生毒性試験				
ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）	経口	0、500、1000 mg/kg	親動物、胎児及び出生児； 明らかな毒性所見なし 無毒性量 親動物、胎児、出生児：1000 mg/kg	評価
ウサギ胚・胎児発生予備試験	経口	0、300、1000、3000 mg/kg	母動物；1000 mg/kg 以上：死亡 300 mg/kg：軟便、水様便、体重減少等 胎児：明らかな毒性所見なし	－
ウサギ胚・胎児発生試験	経口	0、50、130、340 mg/kg	母動物；340 mg/kg：死亡／切迫剖検 130 mg/kg 以上：軟便又は水様便等 胎児；340 mg/kg：胎児体重減少、骨化遅延 無毒性量　母動物：50 mg/kg 生殖能：340 mg/kg 胎児：130 mg/kg	評価

－：該当なし

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラット単回投与 TK 試験

資料番号 4.2.3.1-01（参考）

タウリンの一般薬理試験における投与量設定のため、タウリン（300、1000 及び 2000 mg/kg）を雄性 SD ラット（1 群各 3 例）に経口投与したときの血漿中タウリン濃度を測定した。血漿中タウリン濃度は経口投与後約 1 時間で最高に達し、各用量で、C_{max} は 272.55、651.31 及び 613.69 μg/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ は 571.52、1286.83 及び 1811.38 μg·h/mL であった。

表 2.6.6-3　ラット血漿中タウリン濃度　推移

用量（mg/kg）	血漿中タウリン濃度（μg/mL）					
	投与前	投与後時間（時間）				
		1	2	3	4	8
300	21.44±4.64	272.55±8.78	77.93±31.17	58.42±18.93	41.76±6.56	23.75±3.30
1000	34.14±8.77	651.31±61.80	256.38±33.03	93.44±29.25	76.49±12.32	38.71±10.08
2000	19.09±4.05	591.25±112.45	429.97±101.88	239.91±78.59	154.42±67.43	77.33±15.51

平均値±標準偏差 (n=3)

表 2.6.6-4　ラット血漿中タウリン濃度　TK パラメーター

用量（mg/kg）	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}8h}$（μg·h/mL）
300	272.55 ± 8.78	571.52 ± 78.41
1000	651.31 ± 61.80	1286.83 ± 49.28
2000	613.69 ± 78.72	1811.38 ± 237.08

平均値±標準偏差 (n=3)

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　イヌ 52 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-01

タウリン［0（空カプセル）、125、500 及び 2000 mg/kg］を雌雄ビーグル犬（1 群雌雄各 4 例）に 52 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 2000 mg/kg については 4 週間の回復群（1 群雌雄各 1 例）を設けた。

一般状態観察では、全ての被験物質投与群に嘔吐、2000 mg/kg の雌雄及び 500 mg/kg の雄に流涎、125 mg/kg の雌に検体様便が投与期間中に認められた。嘔吐及び流涎は対照群にも認められており、高用量群でこれらの変化の発生頻度が増加したことについては、投与した被験物質の量が大量であったためと考えられた。

血液生化学的検査において、500 mg/kg 以上又は 2000 mg/kg の雄及び/又は雌に総コレステロール、トリグリセリド及びリン脂質の有意な減少が投与期間中の複数の検査日において認められた。これらの変化は主に雄において認められた。これら脂質の変化は肝臓における脂質代謝の変化を反映したもの、又は栄養不良による二次的な影響であると考えられたが、肝障害を示唆するような、肝臓関連パラメーターの変化及び組織変化は認められなかった。

体重、摂餌量、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、被験物質投与の影響は認められなかった。

投与期間中、血清中タウリン濃度（投与後 2 時間）はいずれの測定日においても投与量に応じた増加を示した。

回復性試験（4 週間休薬）では、2000 mg/kg の雄 1 例が休薬 2 週に死亡したが、原因は特定できなかったが、明らかに健康な動物に見られたことなどの理由から、本薬投与とは関連のない死

亡と考えられた。2000 mg/kg の雌の血液生化学的検査において、総コレステロール及びリン脂質の値は投与前検査時と同程度に回復した。一方、トリグリセリドは投与期間終了時と同様、低値のままであった。投与期間中に認められた一般状態の変化は、休薬期間中、認められなかった。

以上のように、一般状態観察及び血液生化学的検査において被験物質投与による影響が認められたものの、それらは投与処置による変化又は器質的変化を伴わない変化であったことから、本試験の無毒性量は雌雄ともに 2000 mg/kg であると考えられた。

表 2.6.6-5　イヌ 52 週間反復投与毒性試験における血清中タウリン濃度（投与後 2 時間）

投与量（mg/kg）		投与前 2 週間	投与 4 週	投与 26 週	投与 52 週
		C_{2h}（μg/mL（上段）、μmol/L（下段））			
0	雄	22.1（8.01～33.4） 177（64～267）	26.4（18.8～32.5） 211（150～260）	35.1（22.8～56.2） 280（182～449）	28.0（15.9～44.1） 224（127～352）
	雌	22.8（19.4～31.7） 182（131～253）	24.5（16.0～30.0） 196（128～240）	27.2（23.8～30.9） 217（190～247）	34.0（18.0～67.3） 271（144～538）
125	雄	19.4（6.63～30.3） 155（53～242）	73.8（53.3～103） 590（426～825）	128（81.8～169） 1020（654～1350）	142（118～176） 1140（941～1406）
	雌	15.5（11.8～23.0） 124（94～184）	93.4（70.7～120） 746（565～960）	156（111～237） 1240（886～1896）	130（82.1～175） 1040（656～1395）
500	雄	18.1（6.88～23.8） 144（55～190）	6570（3654～8423） 52500（29200～67300）	609（403～793） 4870（3220～6337）	489（148～762） 3900（1181～6090）
	雌	15.1（10.1～20.5） 121（81～164）	4460（3755～4987） 35600（30000～39850）	463（68.8～597） 3700（550～4769）	604（493～728） 4820（3940～5819）
2000	雄	16.5（6.76～23.0） 132（54～184）	9020（217～13328） 72100（1734～106500）	960（836～1252） 7670（6682～>10000）	941（400～1548） 7520（3195～12368）
	雌	14.3（10.9～21.8） 114（87～174）	15500（3755～30649） 124000（30000～244900）	944（651～1252） 7540（5198～>10000）	1050（716～1364） 8400（5723～10895）

平均値、括弧内は個体値の幅で記載

2.6.6.3.2　ウサギ 4 週間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-02（参考）

タウリン［0（精製水）、50、125 及び 300 mg/kg］を雌性ニュージーランドホワイト種ウサギ（50、125 及び 300 mg/kg 群各 6 例、対照群 4 例）に 4 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。また、投与最終日の投与直前及び投与 6 時間後に採血を行い、血漿中タウリン濃度を測定した。

被験物質投与に起因した死亡は認められなかった。300 mg/kg（6 例中 1 例）及び 50 mg/kg（6 例中 1 例）において死亡が認められたが、いずれも被験物質投与に関連しない死亡であった。

一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量において、被験物質投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、300 mg/kg で胸腺の萎縮及び骨格筋のマクロファージ浸潤を伴う筋線維の壊死が認められた。

血漿中タウリン濃度は、全投与群で対照群に比較してタウリン濃度が高い傾向が認められたが、用量反応性及び投与前後の差は明らかではなかった。

以上のように、300 mg/kg で骨格筋の壊死及び胸腺の萎縮が観察されたことから、本試験の無毒性量は 125 mg/kg であると考えられた。

表 2.6.6-6　ウサギ 4 週間反復投与毒性試験における血漿中タウリン濃度

投与量（mg/kg）	投与前（μg/mL（上段）、μmol/L（下段））	C_{6h}（μg/mL（上段）、μmol/L（下段））
0	8.1 ± 1.9 64.5 ± 14.79	8.1 ± 1.7 64.5 ± 13.22
50	11.5 ± 1.1 91.6 ± 8.90	13.7 ± 2.6 109.6 ± 20.94
125	14.7 ± 5.7 117.3 ± 45.33	10.9 ± 2.9 87.0 ± 23.13
300	12.0 ± 1.0 96.2 ± 8.13	16.1 ± 5.0 128.8 ± 39.99

平均値±標準偏差

2.6.6.3.3　ウサギ 2 週間反復投与毒性試験（高用量における追加試験）

資料番号 4.2.3.2-03（参考）

4 週間毒性試験では、300 mg/kg で骨格筋の壊死及び胸腺の萎縮が認められたが、そのほかに明らかな毒性所見は認められなかった。より明確な毒性を見出すため、タウリン［0（1%カルボキシメチルセルロース水溶液）、500 及び 1000 mg/kg］を雌性ニュージーランドホワイト種ウサギ（1 群各 6 例）に 2 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。

500 mg/kg の 6 例中 3 例が投与 10、11 及び 14 日に死亡し、1000 mg/kg の 6 例中 3 例が投与 2、6 及び 10 日に死亡した。また、投与 14 日に 500 mg/kg の生存例 3 例中 1 例が、投与 8、11 及び 12 日に 1000 mg/kg の生存例 3 例が、衰弱のため切迫剖検された。

一般状態において、500 及び 1000 mg/kg の全例で、下痢又は軟便が投与翌日から認められた。これらの変化は、投与 4～5 日に消失し、そのほかには一般状態の変化は認められなかった。

体重及び摂餌量において、死亡・切迫剖検例含む 500 mg/kg の 6 例中 5 例及び 1000 mg/kg 全例で減少及び著しい減少が投与 3 日から認められた。

血液学的検査において、切迫剖検例を含む 500 及び 1000 mg/kg で好中球数及び血小板数の増加が認められた。500 mg/kg では好塩基球の増加、1000 mg/kg では、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められた。

血液生化学的検査において、切迫剖検例を含む 500 及び 1000 mg/kg で総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、AST、ALT、リン脂質及び無機リンの増加が認められた。

尿検査及び器官重量において、被験物質投与の影響は認められなかった。

剖検では、500 及び 1000 mg/kg の死亡及び切迫剖検例のほぼ全例にわたって、胃及び十二指腸の出血、肝小葉の明瞭化及び胆汁貯留による胆嚢の膨満が認められた。

病理組織学的検査では、500 及び 1000 mg/kg で消化管の出血、肝細胞における脂肪沈着の増加、骨格筋における筋線維の壊死及び胸腺の萎縮が認められた。また、1000 mg/kg で胃体部のびらん、肝臓の小葉周辺領域の肝細胞の壊死及び脾臓のリンパ濾胞の萎縮が認められた。

以上のように、500 mg/kg から死亡が認められたことから、本試験における無毒性量は 500 mg/kg 未満であると考えられた。

2.6.6.3.4　サル 2 週間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-04（参考）

タウリン［0（蒸留水）、200 及び 2000/1200 mg/kg］を雄カニクイザル（1 群各 2 例）に 2 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。2000 mg/kg については明らかな毒性が認められたことから、投与 6 日より 1200 mg/kg まで投与量を減量して評価した。

2000/1200 mg/kg において投与 2 日以降に持続的な下痢又は軟便、摂餌低下、体重減少、嘔吐、円背位及び活動性低下が認められたため、投与 11 及び 12 日に全例切迫剖検を実施した。切迫剖検前に採血を実施した 1 例の血液学的検査では、脱水に伴う赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加が認められた。同個体の血液生化学的検査では尿素窒素、クレアチニン及び無機リンの上昇が認められた。切迫剖検した 2 例の病理組織学的検査では尿細管上皮の空胞化、壊死及び再生や顆粒円柱等、腎毒性を示唆する変化が認められた。

200 mg/kg では投与 2 日以降頻繁に下痢又は軟便が認められた。

以上より、200 mg/kg では下痢及び軟便が認められたものの、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

2.6.6.3.5　サル 4 週間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-05（参考）

タウリン（400 及び 600 mg/kg）を雌雄カニクイザル（各 1 例）に 4 週間反復経口投与し、その毒性を評価するとともに、続く 13 週間反復投与毒性試験の用量設定のための参考資料とした。1 及び 2 週は 400 mg/kg、3 及び 4 週は 600 mg/kg に用量を増量して試験を実施した。

いずれの用量においても死亡は認められなかった。

一般状態観察において軟便又は水様便が雌雄いずれの個体及び用量において認められた。

体重では投与 1 週（400 mg/kg）に雌で減少が認められ、雄では軽度に認められた。同様に投与 3 週（600 mg/kg）にも体重減少が両個体で認められたが、投与 4 週には増加した。

摂餌量は 400 mg/kg 投与初期に両個体で減少し、特に雌でその程度は強かった。雌はそれ以後投与期間を通して投与前と比較して低値を示した。雄は投与 2～4 週にかけて投与前の水準と同程度に推移した。

病理組織学的検査では両個体の肝臓において空胞化肝細胞巣/領域、及び腎臓において軽微な皮質尿細管の拡張が認められた。

その他、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び器官重量において被験物質投与による影響は認められなかった。

本試験の結果より、サル 13 週間反復投与毒性試験の用量を 0、50、175 及び 600 mg/kg と定めた。

2.6.6.3.6　サル 13 週間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-06（参考）

13 週間反復投与試験として、タウリン［0（水）、50、175 及び 600 mg/kg］を雌雄カニクイザル（1 群雌雄各 4 例又は 3 例）に反復経口投与した。しかし、一般状態の悪化（下痢、体重減少、摂餌量低下）が 600 mg/kg の 3/8 例で認められたことから、それらの個体について投与 25 日以降の投与を中止し、さらに、残りの動物についても投与は 28 日までとし、その後に全例剖検した。

いずれの用量においても、死亡は認められなかった。

一般状態観察では 175 及び 600 mg/kg で下痢、活動性低下、うずくまり姿勢、粗毛が認められた。50 mg/kg から黒色便が認められ、その頻度は用量に応じて増加した。黒色便が認められたことから便潜血反応検査を追加したところ、被験物質投与全群で陽性反応が認められたものの、黒色便との関連性は明確には認められなかった。

体重では、600 mg/kg において減少が認められた（3 例、9～23%）。175 mg/kg では 1 例に減少が認められた。

摂餌量では、600 mg/kg において減少が認められた。

血液生化学的検査では 600 mg/kg において対照群と比較してカリウムの減少が認められた。また、600 mg/kg の雌 1 例で一過性の電解質不均衡が認められた。

尿検査では 600 mg/kg において対照群と比較して尿蛋白の増加が認められた。

その他、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、骨髄検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査では被験物質投与に関連した変化又は毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

以上より、本試験における毒性用量は 175 mg/kg 以上であり、50 mg/kg では被験物質投与に関連すると考えられる黒色便及び便潜血陽性反応が認められた。

2.6.6.3.7　ラット 52 週間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-07（参考）

タウリン［0（蒸留水）、125、500 及び 2000 mg/kg］を雌雄 SD ラット（1 群雌雄各 15～21 例）に 52 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 2000 mg/kg 投与群については 8 週間の回復群を設けた。

被験物質投与に起因した死亡は認められなかった。対照群（雄 5 例、雌 2 例）、125（雄 1 例、雌 2 例）及び 2000 mg/kg（雌雄各 2 例）の群において死亡が認められたが、いずれも被験物質投与に関連しない死亡であった。

血液学的検査において、500 mg/kg 以上の雄に好中球数の有意な増加、2000 mg/kg の雄に白血球数の有意な増加が認められた。

血液生化学的検査において、2000 mg/kg の雄に AST、ALT、ALP 及び総ビリルビンの有意な増加、クロライドの軽度な減少が認められた。

尿検査において、2000 mg/kg の雄に尿量の増加、雌に尿比重の増加及び pH の低下が認められた。

器官重量において、2000 mg/kg の雄に腎臓の相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査において、2000 mg/kg の雄に肝臓の凝固壊死巣、小葉周辺性色素沈着マクロファージ及び胆管過形成が認められた。

一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査及び剖検において、被験物質投与の影響は認められなかった。

回復性試験（8 週間休薬）では、上記の変化のうち、2000 mg/kg の雄に、白血球数の増加傾向、肝臓の凝固壊死巣、小葉周辺性色素沈着マクロファージが認められたが、その他の変化は消失した。

以上の結果から、2000 mg/kg の雄において肝酵素、総ビリルビン、白血球及び好中球の増加を伴った肝臓の病理組織学的変化及び腎臓重量の増加を伴った尿量の増加が認められたことから、無毒性量は雄で 500 mg/kg、雌で 2000 mg/kg と判断した。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　*in vitro* 試験

(1)　細菌を用いる復帰突然変異試験

資料番号 4.2.3.3.1-01

タウリンの遺伝子突然変異誘発性を評価するために、ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌の WP2 及び WP2*uvrA* の 6 菌株を用いて、プレート法により、代謝活性化の非存在下及び存在下で細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。TA98 及び WP2*uvrA* の 2 菌株を用いた予備試験結果を基に、本試験においては 6 菌株について代謝活性化の非存在下及び存在下における 50～5000 μg/plate の濃度範囲について試験を実施した。

その結果、全ての試験菌株において、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性対照群の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。5000 μg/plate において全ての試験菌株で代謝活性化の有無にかかわらず、背景細菌叢における軽度な生育阻害が認められた。

なお、復帰変異コロニー数の明らかな増加が全ての試験菌株の陽性対照物質処理によって認められたことから、本試験の妥当性が確認された。

以上より、タウリンは細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用は示さないと判断した。

(2)　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

資料番号 4.2.3.3.1-02

タウリンの染色体異常誘発の有無を評価するため、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いて、染色体異常試験を実施した。連続処理法は、代謝活性化の非存在下において 24 時間及び 48 時間処理の条件で、短時間処理法は代謝活性化の非存在下及び存在下で 6 時間処理後、18 時間の回復培養の処理条件で実施した。

用量設定のために実施した細胞増殖抑制試験結果を基に、本試験では全ての処理条件において試験用量を 312.5～5000 μg/mL に設定して実施した。

その結果、いずれの処理条件においても、タウリン群で染色体の数的異常及び構造異常を有する細胞の出現率の増加は認められなかった。

なお、各処理法で用いたいずれの陽性対照物質も明らかな陽性結果を示し、陰性対照及び陽性対照における染色体異常誘発率は、試験実施施設のほぼ背景値範囲内を示し、試験系に影響した他の要因がなかったことから、本試験の妥当性が確認された。

以上より、タウリンはチャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞において、染色体異常誘発作用を示さないと判断した。

2.6.6.4.2　*in vivo* 試験

(1)　ラットを用いる小核試験

資料番号 4.2.3.3.2-01

タウリンの生体における染色体異常誘発性の有無を評価するため、ラットの骨髄を用いた小核試験を実施した。雄性ラットにタウリン 250、500、1000 及び 2000 mg/kg を単回経口投与した予備試験結果を基に、本試験については同用量を雄性ラット（1 群 6 例）に単回あるいは 2 回投与を行い、それぞれの投与後 24 時間における骨髄塗沫標本の観察を行った。

その結果、単回投与及び 2 回投与のいずれの投与群においても死亡例は認められなかった。いずれの投与群においても陰性対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球の出現頻度及び全赤

血球に対する網状赤血球の出現頻度の有意な差は認められず、用量に伴った小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加及び網状赤血球の出現頻度の減少も認められなかった。

なお、陽性対照物質であるマイトマイシン C の 2 mg/kg 単回腹腔内投与群では、陰性対照群と比較して小核を有する多染性赤血球の出現頻度は有意に増加し、網状赤血球の出現頻度は有意に減少した。

以上より、タウリンはラット骨髄細胞において染色体異常誘発性を示さないと判断した。

2.6.6.5　がん原性試験

該当資料なし。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.2-01

予備試験において 1000 mg/kg 以上で死亡、300 mg/kg において軟便及び水様便の発現、投与初期の体重減少及び投与期間を通した体重増加抑制が認められたことから、本試験の投与量は 0（蒸留水）、50、130 及び 340 mg/kg と設定し、雌性妊娠ニュージーランドホワイト種ウサギ（1 群各 12～15 例）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 6 日～18 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）経口投与した。

340 mg/kg の 14 例中 4 例が死亡した（切迫剖検を含む）。死亡例では、死亡前に著しい体重減少が認められ、剖検では、胃腸管内の内容物減少が認められた。なお、50 mg/kg の 1 例が絞扼性臍帯ヘルニアで死亡したが、被験物質投与による死亡ではなかった。

50、130 及び 340 mg/kg の各 1 例が流産し、対照群においても 15 例中 2 例が流産した。また、50 mg/kg の 1 例に妊娠 29 日に全胚吸収が認められた。群間の発現頻度及び剖検所見に共通性がないことから、認められた流産及び全胚吸収はタウリン投与には関連のない変化と考えられた。

生存例では、130 mg/kg 以上で排糞量の減少、軟便又は水様便が認められた。加えて、340 mg/kg では、投与初期に体重減少及び摂餌量減少が認められた。

帝王切開では、340 mg/kg で着床後死亡率の軽度な増加、胎児体重の低値が認められた。いずれも有意差は見られなかったことに加えて、着床後死亡率の変化は背景値の範囲内の変化であった。胎児体重の低値は、主に試験期間中体重減少が認められた母動物 1 例の胎児に起因した変化と考えられた。生存胎児数及び胎盤重量に被験物質の影響は認められなかった。骨格検査において、340 mg/kg で骨化遅延が認められた。しかし、胎児体重の低値を示した母動物 1 例の胎児に起因する変化であり、同群の他の母動物の胎児には、同様の傾向は認められなかった。その他、胎児の剖検、骨格検査及び頭部検査で各種所見が散見されたが、所見の大部分が同施設で同系統のウサギに認められた所見と一致することから、被験物質の投与による影響ではない変化と考えられた。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 50 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 340 mg/kg、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 130 mg/kg と判断した。

2.6.6.6.2　ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）

資料番号 4.2.3.5.3-01

タウリン［0（対照）、500 及び 1000 mg/kg］を雌雄 SD ラット（1 群各 20 例）の交配前（雄：交配前 4 週間、雌：交配前 2 週間）及び交配期間中、さらに雄性ラットには解剖前日まで、雌性ラットについては、帝王切開群は妊娠 19 日まで、自然分娩群は分娩後 20 日（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）まで経口投与し、雌雄の授（受）胎能、妊娠及び授乳期の雌動物、胎児及び出生児の発生に及ぼす影響を検討した。

親動物において、雌雄ともに死亡例は認められなかった。

雄親動物において、一般状態、体重及び摂餌量に影響はみられず、500 mg/kg で精嚢の体重比重量の有意な増加がみられたが、用量反応性のない体重比重量のみの変化のため、被験物質と関連のない変化と考えられた。雌親動物において、1000 mg/kg で妊娠 0～4 日及び 11～18 日の摂餌量の有意な増加が認められた。

生殖能検査では、交尾率及び授（受）胎率には影響は見られず、精子検査及び性周期検査の各項目にも影響は見られなかった。また、黄体数、着床数、出産率及び分娩にも影響は認められなかった。500 及び 1000 mg/kg の各 1 例に全哺育児死亡が認められ、このうち 1000 mg/kg の 1 例の剖検では乳腺の発達不良が認められた。

胎児において、生存胎児数、胚・胎児死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量及び骨化進行度に影響は見られなかった。外表検査、内臓検査及び骨格検査おいては、各種所見が散見されたが、所見の発現率に有意な差は認められず、被験物質の投与による影響ではない変化と考えられた。また、500 mg/kg の内臓異常の発現率に有意な低値が認められたが、用量相関性のない変化であった。

出生児において、1000 mg/kg の雌で生後 7 日から 28 日の体重に有意な低値が認められたが、施設背景値の範囲内の変化であることから、被験物質の投与による影響ではない変化と考えられた。なお、生後 28 日以降は、対照群と同様の推移を示した。また、軟 X 線検査では、500 mg/kg の雄で骨格変異の発現率の有意な低値が認められたが、用量反応性のない変化であった。その他、いずれの項目についても、被験物質の影響は認められなかった。

以上より、雌雄親動物共に一般毒性に対する無毒性量は 1000 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 1000 mg/kg、胚・胎児及び出生児に対する無毒性量は 1000 mg/kg と判断した。

2.6.6.7　考察及び結論

本薬の再評価終了後に実施した毒性試験の中から、TK、非げっ歯類に高用量で長期間投与したときの安全性及び胚・胎児毒性に関する知見などについて考察する。

TK はラット、イヌ及びウサギで検討した。その結果、ラット及びイヌに比較してウサギの血漿中タウリン濃度は顕著に低く、明らかな種差が認められた。健康成人においては 4 g を単回経口投与したときの血漿中タウリン濃度が報告されており、C_{max} 86.1 μg/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ 206.3 μg·h/mL と

いう結果が得られている。したがって、ヒトに 1 日 12 g を 3 回に分けて投与したとき、4g を単回経口投与したときと比べ、C_{max} は変わらず、AUC は 3 倍になると仮定すれば、ヒトにおいて 12 g/日で投与したときの曝露量は C_{max} 86.1 μg/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ 619 μg·h/mL と推定される（表 2.6.6-7）。また、MELAS 患者にタウリン 12 g/日又は 9 g/日を 4 週間投与したときの血中濃度は 88.1～224.2 μg/mL であった。ラットの 300 mg/kg では、C_{max} 272.55 μg/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ 571.52 μg·h/mL であった。雄ラットの 52 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 500 mg/kg であるが、このときの TK は実施していないため、上記単回 TK 試験の 300 mg/kg の TK データと同等以上と仮定すれば、健康成人に 4 g を 3 回投与時の C_{max} に対して 3.2 倍以上、AUC では同等以上の曝露量であったと考えられる。イヌ 52 週間反復投与試験においては血清中未変化体濃度を測定しており、52 週時の投与 2 時間後の血清中濃度は無毒性量である 2000 mg/kg の雄で 941 μg/mL（400～1548 μg/mL）、雌で 1050 μg/mL（716～1364 μg/mL）であった。ヒト 4 週間投与時の最高濃度と比較すると、雄では 1.8～6.9 倍、雌では 3.2～6.1 倍あった。一方、ウサギ 4 週間反復投与試験においては 300 mg/kg で 16.1 μg/mL との結果を得ており、ヒト 4 週間投与時の最高濃度との比較では、明らかに曝露量が低かった。サルにおいては血中濃度を測定しておらず、ヒトとの曝露量の比較はできなかった。

表 2.6.6-7　毒性試験の曝露量とヒトにおける曝露量の比較

動物種	投与期間	投与量	曝露量	ヒトとの比較	
				C_{max} [a)]	AUC
健康成人	1 日	4 g×3 回	C_{max}：86.1 μg/mL[b)] $AUC_{0\text{-}8h}$：619 μg·h/mL[b)]		
MELAS 患者	52 週間	4 g×3 回/日	704.1～1791.5 nmol/mL（88.1～224.2 μg/mL）[c)]		
雄ラット	52 週間	500 mg/kg	C_{max}：≥ 272.55 μg/mL[d)] $AUC_{0\text{-}8h}$：≥ 571.52 μg·h/mL[d)]	> 3.2 倍[e)]	> 0.9 倍[e)]
イヌ	52 週間	2000 mg/kg	C_{2h}：雄；3195～12368 μmol/L（400～1548 μg/mL） C_{2h}：雌；5723～10895 μmol/L（716～1364 μg/mL）	雄：1.8～6.9 倍[f)] 雌：3.2～6.1 倍[f)]	―
ウサギ	2 週間	500 mg/kg	C_{6h}：≥ 128.8 μmol/L[g)]（≥ 16.1 μg/mL）[g)]	0.07 倍[f)]	―

a) C_{2h}、C_{6h} を含む
b) 健康成人 4 g 単回投与時の結果（資料番号：5.3.3.1-01）からの推定値。1 日に 4 g を 3 回投与した場合、C_{max} は変わらず、AUC は 3 倍になると仮定した。
c) MELAS 患者 12 g/日（6 人）又は 9 g/日（4 人）、投与 4 週に 1 ポイント（服用後 1～4 時間）のみ測定（資料番号：5.3.5.2-01）
d) ラット単回投与 TK 試験（資料番号：4.2.3.1-01）における 300 mg/kg 投与時の結果から推定
e) 健康成人 4 g×3 回の推定濃度との比較
f) MELAS 患者の最高濃度 224.2 μg /mL（資料番号：5.3.5.2-01）との比較
g) ウサギ 4 週間反復投与試験（資料番号：4.2.3.2-02）における 300 mg/kg の結果

非げっ歯類の高用量長期投与毒性試験としては、イヌ 52 週間反復経口投与試験が該当する。本試験では、2000 mg/kg まで明らかな毒性所見は認められなかった。この結果は、再評価に用いたマウス及びラットの毒性試験結果と同様であった。

一方、ウサギ及びサルの反復経口投与試験においては、死亡を含む強い毒性が発現した。再評価資料では、ウサギを用いた毒性試験として、筋肉内投与で実施された 6 箇月毒性試験において、2000 mg/匹でも肝酵素及びコレステロールのわずかな減少以外に異常は認められなかった。したがって、ウサギでは投与経路の違いにより毒性発現の程度が大きく異なり、経口投与時に毒性が強く発現した。タウリンの主な代謝としては、体内における胆汁酸の抱合[1,2]やイセチオン酸[3,4,5]の生成のほか、腸内細菌により代謝[6,7]を受けることが知られており、腸内細菌による代謝は筋肉内投与よりも経口投与時に受けやすいと考えられる。したがって、ウサギにタウリンを反復経口投与した場合に発現した毒性は、腸内細菌により生成した分解物（アンモニア、亜硫酸、無機硫酸等）に由来する可能性が推察された。ウサギは消化管におけるタウリンの吸収に関与するアミノ酸トランスポーターの一つである PAT-1 の発現量がヒトに比べて低い[8]ことから、腸内細菌に接触する機会が高まることに起因していると推察している。一方、ヒトは PAT-1 の発現が比較的多いことから、腸内細菌との接触機会はウサギより少ないと推察される。したがって、ウサギで認められた毒性所見がそのままヒトで認められる可能性は低いと考えられたことから、外挿性の乏しい変化と判断した。

サルにタウリン 2000/1200 mg/kg を 2 週間投与した時、脱水に至る下痢、全身状態の悪化及び尿細管上皮の壊死等の腎への影響が認められた。下痢は大量のタウリン投与による消化管の高浸透圧状態に起因したものと考えられ、全身状態の悪化は、この下痢に関連して生じた変化であると推察している。400→600 mg/kg の 4 週間投与（各 2 週間投与）及び 600 mg/kg の 4 週間投与でも軟便又は下痢が発現したが、脱水には至らず、腎臓への影響は軽微であった。腎臓への影響は、血中から糸球体濾過されたタウリンが近位尿細管で大量に再吸収され高浸透圧状態になったことに起因する可能性が考えられる。2000/1200 mg/kg に認められた尿細管の壊死は、脱水状態により、さらに高浸透圧状態が亢進したことで発現したものと考えられた。したがって、サルにおける全身状態の悪化及び腎臓への影響は、いずれも脱水に至るような重度な下痢に起因した所見と考えられる。ヒトにおいても下痢及び頻尿の発現が認められているが、全身状態の悪化や腎機能障害は報告されていないことから、外挿性に乏しい変化と考えられた。

非げっ歯類を用いた胚・胎児毒性に関する試験としては、ウサギ胚・胎児発生試験が該当する。母動物に対する毒性発現及びそれに起因する胎児の骨化遅延が認められたが、催奇形性は認められず、再評価に用いたマウスの結果と同様であった。

その他、本薬に遺伝毒性は認められなかった。

2.6.6.8　図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.6.9 参考文献

1 穂下剛彦. 動物の進化と胆汁酸. 胆道, 1994; 8: 311-23.

2 Minato A, Hirose S, Ogiso T, et al. Distribution of radioactivity after administration of taurine-^{35}S in rats. Chem Pharm Bull. 1969;17:1498-504.

3 岩田平太郎, 栗山欣弥, 青柳忠雄, 他. ^{35}S標識Taurineのラットにおける吸収、分布および排泄. 応用薬理. 1978;16:179-87.

4 Boquet PL, Fromageot P. Renewal of tissue taurine in rats. Biochim Biophys Acta. 1965;97:222-32.

5 Wainer A, King JS, Goodman HO, et al. ^{35}S taurine metabolism in normal and mongoloid individuals. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;121:212-6.

6 Baron EJ, Summanen P, Downes J, et al. Bilophila wadsworthia, gen.nov., and sp. nov., a unique Gram-negative anaerobic rod recovered from appendicitis specimens and human faeces. J Gen Microbiol. 1989;135:3405-11.

7 Denger K, Laue H, Cook AM. Thiosulfate as a metabolic product: the bacterial fermentation of taurine. Arch Microbiol. 1997;168:297-301.

8 Anderson CM, Grenade DS, Boll M, et al. H /Amino Acid Transporter 1 (PAT1) Is the Imino Acid Carrier: An Intestinal Nutrient/Drug Transporter in Human and Rat. Gastroenterology. 2004;127(5):1410-22.

タウリン散 98%「大正」

- MELAS における脳卒中様発作の再発抑制 -

CTD 第 2 部

2.6.7 毒性試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表 7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 13
2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験 17
2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験 23
2.6.7.10 がん原性試験 24
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 25

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{2h}	2-hour serum concentration	投与後 2 時間の血清中濃度
C_{6h}	6-hour plasma concentration	投与後 6 時間の血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」及び「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MELAS	Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト種
SD	Sprague-Dawley	ー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：タウリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a)]	GLP適用	実施施設*	試験番号	資料番号
単回投与 TK 試験	ラット / SD	経口	単回	300、1000、2000	非適用	[redacted]	[redacted]0002	4.2.3.1-01（参考）
反復投与毒性試験	イヌ /ビーグル	経口	52 週間	0（空カプセル）、125、500、2000	適用**	[redacted]	[redacted]2455-112	4.2.3.2-01
	ウサギ/NZW	経口	4 週間	0（精製水）、50、125、300	非適用	大正製薬	T4042	4.2.3.2-02（参考）
	ウサギ/NZW	経口	2 週間	0（1%CMC 水溶液）、500、1000	非適用	大正製薬	T4044	4.2.3.2-03（参考）
	サル /カニクイザル	経口	2 週間	0（蒸留水）、200、2000/1200	適用	[redacted]	[redacted]2455-117	4.2.3.2-04（参考）
	サル /カニクイザル	経口	4 週間	400→600	非適用	[redacted]	[redacted]33-G[redacted]808	4.2.3.2-05（参考）
	サル /カニクイザル	経口	13 週間（投与 28 日で終了）	0、50、175、600	適用	[redacted]	[redacted]35 [redacted]1092	4.2.3.2-06（参考）
	ラット /SD	経口	52 週間	0（蒸留水）、125、500、2000	適用	[redacted]	[redacted]450373	4.2.3.2 -07（参考）

*：[redacted]、[redacted]、[redacted]

**：血清中タウリン濃度測定のみ非適用

a)：反復投与毒性試験の下線は無毒性量を示す

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：タウリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設*	試験番号	資料番号
遺伝毒性試験	*S. typhimurium* *E. coli*	*in vitro*	－	0、50、158、500、1580 及び 5000 μg/plate（TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2 及び WP2*uvrA*）	適用	[redacted]	[redacted]/0404	4.2.3.3.1-01
	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	*in vitro*	－	0、9.8、19.5、39.1、78.1、156.3、312.5、625、1250、2500、及び 5000 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]0119	4.2.3.3.1-02
	雄性ラット/Crj:CD(SD)IGS	経口	単回及び2 日間	250、500、1000 及び 2000	適用	[redacted]	[redacted]0219	4.2.3.3.2-01
生殖発生毒性試験	ウサギ/ NZW	経口	妊娠 6～18 日	0（蒸留水）、50、130、340	適用	[redacted]	[redacted]010/0541	4.2.3.5.2-01
	ラット/Crj:CD(SD)IGS	経口	雄：交配前 4 週間～解剖前日 雌： 帝王切開群；交配前 2 週間～妊娠 19 日 自然分娩群；交配前 2 週間～分娩後 20 日	0（蒸留水）、500、1000	適用	[redacted]	[redacted]038	4.2.3.5.3-01

*：[redacted]

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：タウリン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	資料番号
単回投与 TK 試験						
ラット単回 TK 試験	ラット/SD	経口	300、1000、2000	非適用	[redacted]0002	4.2.3.1-01（参考）
反復投与毒性試験						
52 週間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	経口	0（空カプセル）、125、500、2000	非適用	[redacted]2455-112	4.2.3.2-01
4 週間反復投与毒性試験	ウサギ/NZW	経口	0（精製水）、50、125、300	非適用	T4042	4.2.3.2-02（参考）

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質：タウリン

血漿/血清中濃度					
1 日投与量 (mg/kg)	ラット [a)]		イヌ		ウサギ
	雄		雄	雌	雌
	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}8h}$（μg·h/mL）	C_{2h}（μg/mL）	C_{2h}（μg/mL）	C_{6h}（μg/mL）
0			22.1（8.01～33.4） [b)] 26.4（18.8～32.5） [c)] 35.1（22.8～56.2） [d)] 28.0（15.9～44.1） [e)]	22.8（19.4～31.7） [b)] 24.5（16.0～30.0 ） [c)] 27.2（23.8～30.9） [d)] 34.0（18.0～67.3） [e)]	8.07 [f)]
50					13.7 [f)]
125			19.4（6.63～30.3） [b)] 73.8（53.3～103） [c)] 128（81.8～169） [d)] 142（118～176） [e)]	15.5（11.8～23.0） [b)] 93.4（70.7～120） [c)] 156（111～237） [d)] 130（82.1～175） [e)]	10.9 [f)]
300	272.55	571.52			16.1 [f)]
500			18.1（6.88～23.8） [b)] 6570（3654～8423） [c)] 609（403～793） [d)] 489（148～762） [e)]	15.1（10.1～20.5） [b)] 4460（3755～4987） [c)] 463（68.8～597） [d)] 604（493～728） [e)]	
1000	651.31	1286.83			
2000	613.69	1811.38	16.5（6.76～23.0） [b)] 9020（217～13328） [c)] 960（836～1252） [d)] 941（400～1548） [e)]	14.3（10.9～21.8） [b)] 15500（3755～30649） [c)] 944（651～1252） [d)] 1050（716～1364） [e)]	

数値は平均（イヌのみ、平均値及び個体値の幅で記載）
空欄は測定データなし

a)　：ラットにおける単回 TK 試験（試験番号 [redacted]0002）　単回投与日
b)　：イヌにおける 52 週間反復経口毒性試験（試験番号 [redacted]2455-112）　投与前 2 週間
c)　：イヌにおける 52 週間反復経口毒性試験（試験番号 [redacted]2455-112）　投与 4 週
d)　：イヌにおける 52 週間反復経口毒性試験（試験番号 [redacted]2455-112）　投与 26 週
e)　：イヌにおける 52 週間反復経口毒性試験（試験番号 [redacted]2455-112）　投与 52 週
f)　：ウサギにおける 4 週間反復経口毒性試験（試験番号 T4042）　最終投与日

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表

ロット番号	含量（%）	試験番号	試験の種類
規格	99.0～101.0		
[redacted]	100.4	[redacted]0002	ラット単回投与 TK 試験
[redacted]	99.7	[redacted]2455-112	イヌ 52 週間反復投与毒性試験
		T4042	ウサギ 4 週間反復経口投与毒性試験
		T4044	ウサギ 2 週間反復経口投与毒性試験
		[redacted]2455-117	サル 2 週間反復投与毒性試験
		[redacted]/0541	ウサギ胚・胎児発生試験
		[redacted]/0404	細菌を用いる復帰突然変異試験
[redacted]	99.7	[redacted]33-G/[redacted]808	サル 4 週間反復投与毒性試験
		[redacted]450373	ラット 52 週間反復投与毒性試験
[redacted]	100.1	[redacted]35/[redacted]1092	サル 13 週間反復投与毒性試験
[redacted]	99.3	[redacted]0119	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
		[redacted]0219	ラット小核試験
		[redacted]038	ラット妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：タウリン

動物種/ 系統	投与方法/溶媒	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び 資料番号
ラット/SD	経口/注射用水	300、1000、 2000	雄 3	C_{max}　300 mg/kg：272.55 μg/mL 1000 mg/kg：651.31 μg/mL 2000 mg/kg：613.69 μg/mL $AUC_{0\text{-}8h}$　300 mg/kg：571.52 μg·h/mL 1000 mg/kg：1286.83 μg·h/mL 2000 mg/kg：1811.38 μg·h/mL	[redacted]0002 4.2.3.1-01

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：タウリン

動物種/系統	投与方法/溶媒	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
ウサギ/NZW	経口/精製水	4 週間	0、50、125、300	雌 6 例（対照群のみ 4 例）	300 mg/kg：胸腺の萎縮及び骨格筋のマクロファージ浸潤を伴う筋線維の壊死 血漿中濃度結果 投与前 0 mg/kg で 64.5 µmol/L（8.1 µg/mL）、50 mg/kg で 91.6 µmol/L（11.5 µg/mL）、125 mg/kg で 117.3 µmol/L （14.7 µg/mL）、300 mg/kg で 96.2 µmol/L （12.0 µg/mL）であった。 最終投与後 6 時間 0 mg/kg で 64.5 µmol/L （8.1 µg/mL）、50 mg/kg で 109.6 µmol/L（13.7 µg/mL）、125 mg/kg で 87.0 µmol/L（10.9 µg/mL）、300 mg/kg で 128.8 µmol/L （16.1 µg/mL）であった。 無毒性量：125 mg/kg	T4042 4.2.3.2-02 （参考）
ウサギ/NZW	経口/1%CMC 水溶液	2 週間	0、500、1000	雌 6 例	死亡：500 mg/kg の 3/6 例、1000 mg/kg の 3/6 例 切迫剖検（衰弱による）：500 mg/kg の生存例 1/3 例、1000 mg/kg の生存例 3/3 例 500 又は 1000 mg/kg：下痢又は軟便、体重減少、摂餌量減少、好中球数、好塩基球数、血小板数、総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、AST、ALT、リン脂質及び無機リンの増加、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少、胃及び十二指腸の出血、胃体部のびらん、肝小葉の明瞭化、肝細胞の脂肪沈着の増加及び壊死、胆嚢の膨満、骨格筋の筋線維の壊死、胸腺及び脾臓のリンパ濾胞の萎縮 無毒性量：500 mg/kg 以下	T4044 4.2.3.2-03 （参考）

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：タウリン

動物種/系統	投与方法/溶媒	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
サル/カニクイザル	経口/蒸留水	2 週間	200、2000/1200	雄 2	2000/1200 mg/kg : 切迫剖検、持続的な下痢または軟便、摂餌低下、体重減少、嘔吐、円背位及び活動性低下、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加、尿素窒素、クレアチニン及び無機リン上昇、尿細管上皮の空胞化、壊死及び再生や白血球円柱等、腎毒性を示唆する変化 200 mg/kg：下痢、軟便	[redacted]2455-117 4.2.3.2-04 （参考）
サル/カニクイザル	経口/水	4 週間	400→600	雄 1 雌 1	1 週（400 mg/kg）：軟便又は水様便、体重減少、摂餌量の低下 3 週（600 mg/kg）：軟便又は水様便、体重減少、摂餌量の低下（雌のみ） 病理組織学的検査：肝臓の空胞化肝細胞巣/領域、腎臓の皮質尿細管拡張（軽微）	[redacted]33-G[redacted]808 4.2.3.2-05 （参考）
サル/カニクイザル	経口/水	13 週間（投与 28 日で終了）	50、175、600	雄 4 又は 3 雌 4 又は 3	600 mg/kg：下痢、活動性低下、うずくまり姿勢、粗毛、黒色便、便潜血反応陽性、体重減少、摂餌量減少、血中カリウム減少、一過性の電解質不均衡、尿蛋白の増加 175 mg/kg：下痢、活動性低下、うずくまり姿勢、粗毛 、黒色便、便潜血反応陽性、体重減少 50 mg/kg：黒色便、便潜血反応陽性 なお、一般状態の悪化（下痢、体重減少、摂餌量低下）が 600 mg/kg の 3/8 例で認められたことから、それらの個体について投与 25 日以降の投与を中止し、さらに、残りの動物についても投与は 28 日までとし、その後に全例剖検した。	[redacted]35[redacted]1092 4.2.3.2-06 （参考）

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：タウリン

動物種/系統	投与方法/溶媒	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
ラット/SD	経口/蒸留水	52 週間（休薬：8 週間）	125、500、2000	対照、2000 mg/kg：雌雄 21 例（うち休薬 6 例） 125、500 mg/kg：雌雄 15 例	死亡：被験物質に関連した死亡なし。 （被験物質に関連しない死亡：対照群（雄 5 例、雌 2 例）、125 mg/kg（雄 1 例、雌 2 例）及び 2000 mg/kg（雌雄各 2 例）） 2000 mg/kg：好中球数、白血球数、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、尿量の増加、血中クロライド、尿比重の減少、腎臓の相対重量増加、肝臓の凝固壊死巣、小葉周辺性色素沈着マクロファージ及び胆管過形成（雄のみ）、尿比重の増加、尿 pH の低下（雌のみ） 500 mg/kg：好中球数の増加（雄のみ） 回復期間（8 週間休薬） 2000 mg/kg：白血球数の増加傾向、肝臓の凝固壊死巣、小葉周辺性色素沈着マクロファージ（雄のみ） 無毒性量 雄：500 mg/kg、雌 2000 mg/kg	[redacted]450373 4.2.3.2-07 （参考）

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　イヌにおける 52 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

報告書の題名：52-Week Chronic Oral Toxicity Study in Dogs
動物種/系統：イヌ/ビーグル
投与開始週齢：4 箇月齢
初回投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：52 週間
休薬期間：4 週間
投与方法：強制経口
媒体/投与形態：カプセル/粉末

被験物質：タウリン
試験番号：[redacted]2455-112
資料番号：4.2.3.2-01
GLP 適用：適用
（血清中タウリン濃度測定は非適用）

特記事項：なし
無毒性量：雌雄ともに 2000 mg/kg

投与量（mg/kg）	0（空カプセル）		125		500		2000	
動物数（休薬例数）	雄：5（1）	雌：5（1）	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5（1）	雌：5（1）
血清中タウリン濃度例数（μmol/L（括弧内はμg/mL）、投与後 2 時間）	5	5	4	4	4	4	5	5
投与前 2 週								
平均値	177（22.1）	182（22.8）	155（19.4）	124（15.5）	144（18.1）	121（15.1）	132（16.5）	114（14.3）
動物番号								
#1	64（8.01）	253（31.7）	242（30.3）	115（14.4）	184（23.0）	81（10.1）	137（17.1）	94（11.8）
#2	207（25.9）	155（19.4）	130（16.3）	94（11.8）	190（23.8）	125（15.6）	54（6.76）	111（13.9）
#3	164（20.5）	163（20.4）	53（6.63）	184（23.0）	55（6.88）	164（20.5）	184（23.0）	105（13.1）
#4	182（22.8）	131（16.4）	195（24.4）	101（12.6）	148（18.5）	114（14.3）	106（13.3）	87（10.9）
#5	267（33.4）	208（26.0）		.			177（22.2）	174（21.8）
投与 4 週								
平均値	211（26.4）	196（24.5）	590（73.8）	746（93.4）	52500（6570）	35600（4460）	72100（9020）	124000（15500）
動物番号								
#1	150（18.8）	240（30.0）	825（103）	820（103）	67300（8423）	39850（4987）	91500（11451）	103021（12893）
#2	260（32.5）	155（19.4）	584（73.1）	960（120）	53750（6727）	33800（4230）	106500（13328）	123600（15469）
#3	205（25.7）	240（30.0）	525（65.7）	640（80.1）	59800（7484）	30000（3755）	103200（12915）	30000（3755）
#4	255（31.9）	218（16.0）	426（53.3）	565（70.7）	29200（3654）	38819（4858）	57500（7196）	244900（30649）
#5	185（23.2）	215（26.9）					1734（217）	117650（14724）

表中の数字は測定値（個体値）

2.6.7.7.1　イヌにおける 52 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg）	0（空カプセル）		125		500		2000	
動物数（休薬例数）	雄：5（1）	雌：5（1）	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5（1）	雌：5（1）
血清中タウリン濃度例数（μmol/L（括弧内はμg/mL）、投与後 2 時間）	5	5	4	4	4	4	5	5
投与 26 週								
平均値	280（35.1）	217（27.2）	1020（128）	1240（156）	4870（609）	3700（463）	7670（960）	7540（944）
動物番号								
#1	227（28.4）	229（28.7）	1350（169）	947（119）	5234（655）	550（69）	7170（897）	5285（661）
#2	284（35.5）	207（25.9）	985（123）	1896（237）	4676（585）	4762（596）	7798（976）	7750（970）
#3	182（22.8）	247（30.9）	1090（136）	1247（156）	3220（403）	4714（590）	6698（838）	>10000（1252）
#4	259（32.4）	212（26.5）	654（81.8）	886（111）	6337（793）	4769（597）	>10000（1252）	9484（1187）
#5	449（56.2）	190（23.8）					6682（836）	5198（651）
投与 52 週								
平均値	224（28.0）	271（34.0）	1140（142）	1040（130）	3900（489）	4820（604）	7520（941）	8400（1050）
動物番号								
#1	352（44.1）	206（25.8）[a]	1406（176）	884（111）	4425（554）	3940（493）	No test[b]	10895（1364）
#2	127（15.9）	193（24.2）	941（118）	1395（175）	6090（762）	4057（508）	8666（1085）	9112（1140）
#3	164（20.5）[a]	276（34.5）	No test[b]	1218（152）	1181（148）	5483（686）	5843（731）	7596（951）
#4	177（22.2）	538（67.3）	1058（132）	656（82.1）	3923（491）	5819（728）	12368（1548）	5723（716）
#5	300（37.5）	144（18.0）					3195（400）	8684（1087）
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	1（休薬 2 週）	0
一般状態								
嘔吐	2	5	4	3	4	3	5	5
検体様便	0	0	0	1	0	0	0	0
流涎	1	0	0	0	1	0	5	4
体重	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—

表中の数字は測定値（個体値又は平均±標準偏差）又は発現例数　　—：特記すべき所見なし

a：補正値　　b：欠損値

統計学的処理：Dunnet’s test

2.6.7.7.1　イヌにおける 52 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg）	0（空カプセル）		125		500		2000	
動物数（休薬例数）	雄：5（1）	雌：5（1）	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：5（1）	雌：5（1）
血液生化学的検査 投与前 2 週								
総コレステロール（mg/dL）	172±11.1	193±43.4	192±23.7	178±29.3	180±15.7	182±24.3	177±22.9	169±28.6
トリグリセリド（mg/dL）	42±5.8	41±7.3	43±6.9	42±7.0	42±9.3	46±2.5	41±4.3	41±9.0
リン脂質（mg/dL）	332±12.6	358±50.6	361±25.7	340±28.2	339±37.5	350±30.4	330±28.9	337±25.5
血液生化学的検査 投与 4 週								
総コレステロール（mg/dL）	182±39.3	185±27.9	173±21.2	141±28.5	148±14.2	140±21.3	122±27.6*	137±37.3
トリグリセリド（mg/dL）	42±14.4	36±2.9	34±5.7	42±6.0	32±5.7	34±6.7	27±5.8	31±7.2
リン脂質（mg/dL）	342±40.9	355±33.5	341±26.9	300±47.9	301±22.6	296±25.8	255±44.9*	280±47.2
血液生化学的検査 投与 13 週								
総コレステロール（mg/dL）	158±20.1	168±26.4	175±16.9	138±19.5	129±16.8	126±14.1*	122±27.2*	120±14.3*
トリグリセリド（mg/dL）	32±9.6	31±5.1	33±7.0	40±7.6	30±8.0	31±7.3	23±5.8	27±6.6
リン脂質（mg/dL）	327±31.4	343±42.1	358±20.9	314±24.0	289±27.4	285±20.5*	278±47.8	281±20.5*
血液生化学的検査 投与 26 週								
総コレステロール（mg/dL）	156±8.2	183±42.9	151±24.2	152±14.5	117±10.2*	148±8.8	99±19.7*	134±30.1
トリグリセリド（mg/dL）	35±6.1	37±10.8	30±1.7	44±14.1	34±15.8	30±1.9	26±3.3	28±5.8
リン脂質（mg/dL）	327±22.7	356±48.5	321±40.3	315±18.3	256±13.4*	292±16.4	231±34.0*	283±45.9*
血液生化学的検査 投与 52 週								
総コレステロール（mg/dL）	143±6.8	156±33.2	134±25.3	145±14.5	113±6.1*	145±58.2	102±28.0*	111±19.9
トリグリセリド（mg/dL）	36±4.1	27±5.3	27±6.1	37±13.2	22±6.2*	30±19.6	24±5.4*	20±2.5
リン脂質（mg/dL）	301±16.1	319±56.1	290±43.1	296±29.1	249±4.1*	287±79.2	229±55.0*	237±34.0
尿検査	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）　　－：特記すべき所見なし

統計学的処理：Dunnet’s test（*p<0.05 vs control value）

2.6.7.7.1　イヌにおける 52 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（続き）

投与量（mg/kg）	0		125		500		2000	
4 週間回復性試験								
動物数	雄：1	雌：1	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：1	雌：1
死亡動物数	0	0	/	/	/	/	1（休薬 2 週）	0
一般状態								
嘔吐	0	0	/	/	/	/	1	0
軟便	1	0	/	/	/	/	1	0
流涎	0	0	/	/	/	/	1	0
振戦	0	0	/	/	/	/	1	0
腹臥位	0	0	/	/	/	/	1	0
瞳孔散大	0	0	/	/	/	/	1	0
自咬[c]	0	0	/	/	/	/	1	0
体重	―	―	/	/	/	/	/	―
摂餌量	―	―	/	/	/	/	/	―
心電図検査	―	―	/	/	/	/	/	―
眼科学的検査	―	―	/	/	/	/	/	―
血液学的検査	―	―	/	/	/	/	/	―
血液生化学的検査 休薬 4 週								
総コレステロール（mg/dL）	127	380	/	/	/	/	/	175
トリグリセリド（mg/dL）	17	63	/	/	/	/	/	20
リン脂質（mg/dL）	279	547	/	/	/	/	/	367
剖検	―	―	/	/	/	/	―	―
器官重量	―	―	/	/	/	/	―	―
病理組織学的検査	―	―	/	/	/	/	―	―

表中の数字は測定値（平均）又は発現例数　　―：特記すべき所見なし　　/：実施せず

c：舌を咬む

統計学的処理：Dunnet’s test（vs control value）

2.6.7.8　*in vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：　Taurine: Assessment of Mutagenic Potential in Amino-acid Auxotrophs of *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* (the Ames Test)

被験物質：タウリン

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験回数：2　　試験番号：[redacted]/0404

菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*　　プレート数：3（予備試験）、3（本試験）　　資料番号：4.2.3.3.1-01

代謝活性化系：アロクロール 1254 で誘導したラット肝 S9　　GLP 適用：適用

溶媒：被験物質；蒸留水

陽性対照；ジメチルスルホキシド（アジ化ナトリウムのみ蒸留水）

処理：プレート法、48 時間　　試験開始年月：[redacted] 年[redacted] 月

細胞毒性：5000 µg/plate において、全ての試験菌株で代謝活性化の有無にかかわらず、背景細菌叢の軽度な生育阻害が認められた。

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	予備試験：復帰変異コロニー数（平均値±標準偏差）	
			TA98	WP2*uvrA*
代謝活性化 なし	タウリン	0	36±2	27±1
		0 (溶媒 0.2 mL)	37±3	29±1
		2.5	39±1	28±1
		5	34±1	25±1
		25	36±1	26±1
		50	34±3	26±3
		250	36±2	27±1
		500	31±2	26±2
		2500	36±1	24±1
		5000	31±2[a)]	15±2[a)]

a)：軽度な生育阻害が認められた
溶媒：蒸留水

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験（1 回目）：復帰変異コロニー数（平均値±標準偏差）					
			TA100	TA1535	WP2	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	タウリン	5000	117±5[b)]	17±1[b)]	15±2[b)]	18±1[b)]	27±1[b)]	6±1[b)]
		1580	124±2	17±2	17±1	20±1	31±1	7±1
		500	125±3	16±1	19±1	18±2	33±1	8±1
		158	121±4	17±1	19±1	17±0	32±1	8±1
		50	122±1	15±1	20±1	22±1	31±1	8±1
		0	119±2	18±2	21±2	21±1	32±1	9±1
	2-Nitrofluorene	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	217±6	N.A.
	Sodium azide	0.5	977±23	904±9	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	9-Aminoacridine	50	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	182±3
	ENNG[a)]	2	N.A.	N.A.	N.A.	199±8	N.A.	N.A.
		20	N.A.	N.A.	1044±61	N.A.	N.A.	N.A.
代謝活性化あり	タウリン	5000	129±1[b)]	16±2[b)]	16±1[b)]	18±1[b)]	33±4[b)]	9±1[b)]
		1580	121±3	17±1	18±1	20±1	36±1	8±1
		500	126±2	18±1	17±1	20±1	39±1	8±1
		158	127±2	15±1	18±1	17±1	35±1	8±2
		50	125±3	16±1	20±1	21±2	37±1	10±1
		0	117±4	18±1	21±1	20±2	37±1	9±0
	Benzo[a]pyrene	5	1036±52	N.A.	N.A.	N.A.	436±21	231±10
	2-Aminoanthracene	2	N.A.	517±4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		5	N.A.	N.A.	N.A.	261±6	N.A.	N.A.
		20	N.A.	NA.	78±8	N.A.	N.A.	N.A.

a)：N-Ethyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine
b)：軽度な生育阻害が認められた
溶媒：蒸留水（Sodium azide 以外の陽性対照はジメチルスルホキシド）
N.A.：該当せず

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験（2 回目）：復帰変異コロニー数（平均値±標準偏差）					
			TA100	TA1535	WP2	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	タウリン	5000	114±1[b)]	16±1[b)]	19±1[b)]	16±1[b)]	19±1[b)]	7±1[b)]
		1580	114±1	18±2	20±1	15±1	32±1	7±1
		500	115±1	18±1	21±1	15±1	32±1	8±1
		158	115±0	17±1	23±2	16±1	31±2	8±0
		50	114±3	17±1	22±1	15±1	34±2	7±1
		0	117±3	19±1	22±2	17±1	35±1	8±1
	2-Nitrofluorene	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	219±7	N.A.
	Sodium azide	0.5	885±4	614±5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	9-Aminoacridine	50	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	197±6
	ENNG[a)]	2	N.A.	N.A.	N.A.	325±11	N.A.	N.A.
		20	N.A.	N.A.	1133±16	N.A.	N.A.	N.A.
代謝活性化あり	タウリン	5000	117±1[b)]	16±1[b)]	20±1[b)]	16±1[b)]	32±1[b)]	8±1[b)]
		1580	114±1	18±1	21±1	14±1	31±2	7±1
		500	113±2	18±1	22±1	14±1	30±1	7±2
		158	115±2	17±1	22±2	14±1	34±2	8±1
		50	118±1	17±0	21±0	15±0	32±1	9±1
		0	118±2	18±1	22±1	17±3	36±1	8±0
	Benzo[a]pyrene	5	557±9	N.A.	N.A.	N.A.	649±4	242±7
	2-Aminoanthracene	2	N.A.	412±14	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		5	N.A.	N.A.	N.A.	163±9	N.A.	N.A.
		20	N.A.	N.A.	62±8	N.A.	N.A.	N.A.

a)：N-Ethyl-N’-nitro-N-nitrosoguanidine
b)：軽度な生育阻害が認められた
溶媒：蒸留水（Sodium azide 以外の陽性対照はジメチルスルホキシド）
N.A.：該当せず

2.6.7.8.2　　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：　タウリンの哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：タウリン

試験の種類：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　　独立して実施した試験回数：1　　試験番号：[redacted]0119

試験系：チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞　プレート数：1（予備試験）、3（本試験）　　資料番号：4.2.3.3.1-02

代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9、5%　　GLP 適用：適用

溶媒：被験物質；生理食塩液

陽性対照；生理食塩液

処理：直接法；S9 非存在下での 24 時間及び 48 時間処理

代謝活性化法；S9 存在下又は非存在下で 6 時間処理後、S9 非存在下で 18 時間の回復培養

試験開始年月：[redacted] 年[redacted] 月

細胞毒性：あらかじめ実施した細胞増殖抑制試験において、連続処理法の 24 時間及び 48 時間処理、短時間処理法 6 時間処理の S9 存在下及び非存在下とも最高用量の 5000 μg/mL で細胞毒性は認められず、50%細胞増殖抑制濃度はいずれの系列も 5000 μg/mL 以上であった。

遺伝毒性：なし

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）

予備試験（細胞増殖抑制試験）

被験物質	濃度（μg/mL）	連続処理法：S9 非存在下		短時間処理法：S9 存在下	短時間処理法：S9 非存在下
		細胞生存率（%）		細胞生存率（%）	
		24 時間	48 時間	6 時間	
タウリン	0	100	100	100	100
	9.8	101	97	97	98
	19.5	100	99	100	95
	39.1	97	99	99	95
	78.1	97	99	97	94
	156.3	100	96	100	100
	312.5	100	101	97	92
	625	97	97	99	95
	1250	99	97	99	95
	2500	99	98	101	95
	5000	99	95	94	97
IC_{50}値（μg/mL）		5000<	5000<	5000<	5000<

溶媒：生理食塩液

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）

本試験

代謝活性化	被験物質	処理時間-回復時間（h）	濃度（μg/mL）	構造異常			数的異常	
				TAG （%）	TA（%）	判定	倍数体（%）	判定
代謝活性化なし	タウリン	24-0	0	0	0	－	0.5	－
			312.5	0.5	0.5	－	1.0	－
			625	0	0	－	1.0	－
			1250	0.5	0.5	－	0.5	－
			2500	1.0	0	－	0	－
			5000	0.5	0.5	－	1.0	－
	Mitomycin C		0.1	52.0	52.0	＋	0	－
代謝活性化なし	タウリン	48-0	0	0	0	－	0	－
			312.5	1.5	1.0	－	0	－
			625	0	0	－	1.0	－
			1250	1.5	1.5	－	0.5	－
			2500	0	0	－	0	－
			5000	0.5	0	－	0.5	－
	Mitomycin C		0.1	91.0	91.0	＋	0	－
代謝活性化あり	タウリン	6-18	0	0.5	0	－	0.5	－
			312.5	0	0	－	1.5	－
			625	0	0	－	0	－
			1250	0.5	0.5	－	1.0	－
			2500	0.5	0.5	－	0.5	－
			5000	0	0	－	0.5	－
	Dimethylnitrosamine		1000	86.5	86.5	＋	0	－
代謝活性化なし	タウリン	6-18	0	0	0	－	0	－
			312.5	0.5	0.5	－	0	－
			625	0.5	0.5	－	0.5	－
			1250	0.5	0	－	0	－
			2500	0.5	0.5	－	0.5	－
			5000	0.5	0	－	0	－
	Dimethylnitrosamine		1000	1.0	0.5	－	0	－

溶媒：生理食塩液　　TAG：ギャップを含む総異常細胞　　TA：ギャップを含まない総異常細胞
判定基準　5.0%未満：－、10%以上：＋

2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 小核試験

報告書の題名： タウリンの経口投与によるラットを用いる小核試験

被験物質：タウリン

試験の種類：ラット小核試験　　処理計画：単回及び 2 日間　　試験番号：[redacted]0219

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)IGS　　計測時間：最終投与より 24 時間　　資料番号：4.2.3.3.2-01

投与開始週齢：8 週齢　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

評価した細胞：多染性赤血球　　媒体/投与形態：注射用水

分析細胞数/動物：1000　　試験開始年月：[redacted] 年 [redacted] 月

特記事項：予備試験における 250、500、1000 及び 2000 mg/kg の単回投与で死亡例はなく、単回投与後 24、48、72 時間後に採取した骨髄細胞の全例において、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加及び網状赤血球の減少は共に認められなかった。したがって、同用量での単回及び 2 回投与の試験にて評価した。

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

被験物質	投与量 (mg/kg)	投与回数	動物数	性	MNPCE 出現頻度 (%)	全赤血球中の PCE の割合 (%)
溶媒 a)	0	1	6	雄	0.12±0.10	77.60±3.12
	0	2	6		0.13±0.12	71.92±5.03
タウリン	250	1	6		0.10±0.15	79.12±2.85
	500	1	6		0.12±0.08	80.12±5.95
	1000	1	6		0.10±0.11	80.87±4.53
	2000	1	6		0.10±0.11	76.05±3.17
	250	2	6		0.15±0.08	70.80±4.95
	500	2	6		0.15±0.08	73.87±5.53
	1000	2	6		0.13±0.12	73.03±5.16
	2000	2	6		0.13±0.08	76.43±4.62
Mitomycin C	2	1	6		3.28±0.70**	58.30±3.67##

a)：注射用水

MNPCE：小核を有する多染性赤血球　　PCE：多染性赤血球

**：Kastenbaum and Bowman method　p<0.01

##：Student’s t-test　p<0.01

2.6.7.10　がん原性試験

該当資料なし。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験

2.6.7.11.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Taurine: Teratology study in the rabbit

被験物質：タウリン

試験計画 ICH4.1.3 準拠：適　　投与期間：妊娠 6 日から 18 日（13 日間）　　試験番号：[redacted]/[redacted]010/0541

動物種/系統：ウサギ/NZW　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-01

入手時週齢：16～24 週齢　　帝王切開日：妊娠 29 日　　GLP 適用：適用

試験開始日：[redacted] 年[redacted] 月　　投与方法：経口投与　　媒体/投与形態：蒸留水

無毒性量：母動物（F_0）；一般毒性 50 mg/kg　　生殖能 340 mg/kg

胎児（F_1）　；130 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	50	130	340
母動物（F_0）	妊娠動物数	15	12	15	14
	死亡	0	0	0	1（妊娠 20 日）
	切迫屠殺例	0	1（妊娠 28 日）[1)]	0	3（妊娠 17、22、25 日）
	流産例	2	1	1	1
	全胚死亡例	0	1	0	0
	一般状態				
	排糞量の減少	6	3	8	10
	軟便／水様便	0	0	2	7
	体重（kg）				
	妊娠 8 日	4.36 ± 0.36	4.27 ± 0.19	4.30 ± 0.22	4.23 ± 0.33*
	妊娠 10 日	4.43 ± 0.36	4.31 ± 0.19	4.35 ± 0.22	4.27 ± 0.37**
	妊娠 20 日	4.54 ± 0.38	4.45 ± 0.17	4.43 ± 0.34	4.38 ± 0.32
	摂餌量（g/日）				
	妊娠 7 日	185 ± 37	172 ± 32	191 ± 22	170 ± 63
	妊娠 12 日	185 ± 32	162 ± 37	187 ± 20	167 ± 35
	妊娠 19 日	182 ± 47	188 ± 35	152 ± 75	115 ± 93
	剖検	—	—	—	—

2.6.7.11.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	50	130	340
母動物（F_0）	黄体数	14.3 ± 2.8	11.9 ± 2.4	11.4 ± 2.8	12.8 ± 2.5
	着床数	8.2 ± 4.4	8.4 ± 3.6	9.9 ± 2.5	10.6 ± 1.8
	着床前死亡率（%）[a]	43.0	29.0	13.2	17.4
胎児（F_1）	評価母動物数	15	10	15	9
	生存胎児数	7.4 ± 4.1	7.3 ± 3.0	8.8 ± 2.8	8.7 ± 2.0
	胚・胎児死亡率（%）[b] 早期吸収数 後期吸収数	9.4 0.1 ± 0.3 0.7 ± 0.8	13.2 0.3 ± 0.6 0.8 ± 0.9	10.9 0.3 ± 0.5 0.8 ± 0.9	17.9 1.1 ± 1.1 0.8 ± 0.9
	生存胎児体重（g）	42.8 ± 2.8	46.7 ± 1.8	41.0 ± 1.9	38.6 ± 1.5
	胎盤重量（g）	5.9 ± 0.4	6.1 ± 0.3	5.6 ± 0.3	5.3 ± 0.3
	剖検（%）[c]				
	複合所見[2]	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	複合所見[3]	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	胎児（全器官含む）蒼白	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.8 (1)
	複合所見[4]	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	両眼中央部オレンジ領域	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	大動脈拡張、動脈の管減少	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	肺中葉、左腎臓の無形成	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	腹腔内血塊	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	右側肝葉蒼白	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	胆のう変異	6.3 (4)	6.1 (3)	8.9 (6)	2.6 (2)
	胃内ガス貯留	4.2 (2)	3.0 (2)	2.4 (2)	2.6 (2)
	膀胱内血塊	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)
	胎児矮小	26.0 (6)	6.1 (2)	17.9 (9)	24.4 (5)
	胎盤クリーム状沈降	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	胎盤の蒼白領域、硬質化	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)
	乳白色羊水	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	骨格検査（%）[c]				
	大泉門小型化	27.3 (9)	42.2 (8)	23.8 (7)	24.1 (6)
	大泉門大型化	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	14.8 (2)
	小泉門拡張	13.6 (6)	4.4 (1)	6.0 (3)	13.0 (2)
	上後頭骨不完全骨化	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	13.0 (1)
	頭頂間骨不完全骨化	1.5 (1)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)

2.6.7.11.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	50	130	340
胎児（F_1）	頭頂間骨異常（亀裂、減少）	3.0 (1)	0.0 (0)	1.2 (1)	1.9 (1)
	頭頂骨未骨化領域小分離	0.0 (0)	2.2 (1)	1.2 (1)	0.0 (0)
	頭頂骨過剰縫合	1.5 (1)	2.2 (1)	1.2 (1)	0.0 (0)
	頭頂骨過剰裂	0.0 (0)	0.0 (0)	1.2 (1)	0.0 (0)
	前頭縫合骨化異常	9.1 (4)	2.2 (1)	2.4 (2)	1.9 (1)
	前鼻骨結合部前部縫合拡張	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.7 (1)
	単眼症併発耳頭症	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	前頭蓋骨癒合及び減少	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	全頭蓋骨斑状骨化	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (1)
	舌骨体未骨化	31.8 (8)	26.7 (6)	35.7 (8)	53.7 (9)
	第 1 頸椎体不完全骨化	1.5 (1)	2.2 (1)	0.0 (0)	1.9 (1)
	胸骨分節核不完全骨化（1 個）	35.4 (10)	39.4 (9)	34.1 (13)	34.6 (9)
	胸骨分節核不完全骨化（2 個）	2.1 (2)	1.5 (1)	3.3 (4)	11.5 (4)
	胸骨分節核不完全骨化（3 個）	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)
	胸骨分節核不完全骨化（4 個）	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
	胸骨分節核不整合	0.0 (0)	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	胸骨分節核癒合	1.0 (1)	3.0 (2)	0.8 (1)	1.3 (1)
	過剰肋骨（片側）	12.5 (8)	9.1 (6)	14.6 (11)	20.5 (6)
	過剰肋骨（両側）	43.8 (10)	24.2 (7)	14.6 (10)	37.2 (8)
	第 13 肋骨短小	26.0 (11)	13.6 (6)	8.1 (7)	17.9 (6)
	第 13 肋骨不連続	4.2 (3)	7.6 (2)	4.1 (5)	10.3 (6)
	第 13 肋骨未発達	0.0 (0)	1.5 (1)	2.4 (3)	1.3 (1)
	未発達第 13 肋骨不連続	3.1 (3)	6.1 (4)	4.9 (5)	9.0 (3)
	肋軟骨結合部肥厚	3.1 (3)	7.6 (3)	7.3 (5)	3.8 (3)
	頸肋	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (1)	0.0 (0)
	胸郭及び椎柱の異常	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
	第 1 腰椎体不完全骨化	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
	未骨化又は非対称仙椎前縁体	12.5 (6)	3.0 (2)	1.6 (1)	10.3 (4)
	尾椎体不整合及び曲尾	3.1 (3)	1.5 (1)	0.8 (1)	0.0 (0)

2.6.7.11.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	50	130	340
胎児（F_1）	尾椎体不完全骨化（＜16 個）	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)
	仙椎体前椎体数 27	11.5 (5)	3.0 (1)	3.3 (4)	15.4 (7)
	長骨頭部不完全骨化	79.2 (13)	59.1 (8)	60.2 (14)	59.0 (8)
	中心骨未骨化	2.1 (1)	1.5 (1)	0.8 (1)	12.8 (1)
	中手骨及び／又は指節骨不完全骨化	26.0 (5)	7.6 (2)	11.4 (8)	26.9 (6)
	前肢湾曲異常	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	肩峰突起伸長	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	肩甲骨棘斑状骨化	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (1)
	恥骨未骨化	1.0 (1)	1.5 (1)	0.0 (0)	12.8 (1)
	仙椎骨異常に伴う骨盤及び腸骨の不整合	9.4 (6)	3.0 (2)	1.6 (1)	3.8 (3)
	両側の仙尾椎骨に伴う骨盤及び腸骨の二重結合	5.2 (4)	0.0 (0)	0.8 (1)	2.6 (1)
	頭部検査（%）				
	歯芽萌出	63.3 (10)	71.4 (8)	84.6 (13)	54.2 (6)
	下側歯牙萌出	20.0 (5)	19.0 (3)	12.8 (4)	20.8 (4)
	歯芽未萌出	16.7 (4)	9.5 (2)	2.6 (1)	25.0 (3)
	眼窩洞拡張（軽微、片側）	0.0 (0)	4.8 (1)	10.3 (3)	0.0 (0)
	眼窩洞拡張（軽微、両側）	3.3 (1)	0.0 (0)	7.7 (3)	4.2 (1)
	網膜ひだ（軽微、片側）	16.7 (5)	28.6 (6)	10.3 (2)	12.5 (3)
	網膜ひだ（軽微、両側）	6.7 (2)	0.0 (0)	10.3 (2)	4.2 (1)
	網膜ひだ（中等度、両側）	0.0 (0)	4.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	鼻皮下出血	0.0 (0)	4.8 (1)	0.0 (0)	8.3 (2)
	鼻咽頭出血	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)
	側脳室拡張	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.2 (1)
	脳領域嚢胞性拡張（延髄以外）	13.3 (3)	14.3 (3)	2.6 (1)	16.7 (3)

2.6.7.11.1　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	50	130	340
胎児（F_1）	延髄嚢胞性拡張	13.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
	蝸牛内出血	26.7 (5)	9.5 (2)	10.3 (4)	25.0 (3)
	頭部異常	0.0 (0)	4.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現率（発現例数）　　－：特記すべき所見なし
統計学的処理：Bartlett's test + Dunnett's test 又は Bartlett's test + Dunnett's type test（* $p<0.05$、** $p<0.01$）
1)：被験物質投与とは関連のない死亡（絞扼性臍帯ヘルニア）
2)：ドーム状頭部、眼及び鼻孔欠損、下顎及び上顎未発達、上顎皮膚の突出（推定眼部位の突出を伴う）、未開口
3)：吻部未発達、異常な伸展を伴う前肢湾曲（両側）、大動脈下降分岐欠損、腹部液体貯留、肝臓顆粒状、胃及び左腎臓周囲のゲル状物質
4)：ドーム状頭部、眉弓、頭頂部軟化、上顎短小
a)：（黄体数－着床数）／黄体数×100
b)：（着床数－生存胎児数）／着床数×100
c)：括弧内は動物数

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）

報告書の題名：タウリンのラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期経口投与試験－単一試験－

被験物質：タウリン

試験計画 ICH4.2 準拠：適　　投与期間：雄；交配前 4 週間から解剖前日まで（57～59 日間）

雌；帝王切開群；交配前 2 週間から妊娠 19 日まで　　試験番号：[redacted]038

自然分娩群；交配前 2 週間から分娩後 20 日まで　　資料番号：4.2.3.5.3-01

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)IGS　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　分娩完了日：生後 0 日起算

投与開始週齢：雄；10 週齢、雌；11 週齢　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：雄；[redacted] 年 [redacted] 月　　投与方法：経口投与　　媒体/投与形態：蒸留水

雌　[redacted] 年 [redacted] 月　　同腹児の調整/非調整：調整

特記事項：交配が成立した雌は妊娠 20 日に帝王切開を実施または分娩後 21 日に剖検、雄は交尾能観察終了後に剖検を実施。

無毒性量：親動物（F_0）　；一般毒性 1000 mg/kg　生殖能 1000 mg/kg

胚・胎児（F_1）　；1000 mg/kg　出生児（F_1）　；1000 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	500	1000
雄（F_0）	評価動物数	20	20	20
	死亡及び切迫屠殺例	0	0	0
	一般状態	－	－	－
	体重（g） 投与 57 日	517 ± 30	502 ± 29	517 ± 22
	摂餌量（g/日） 投与 25～29 日	29.4 ± 2.2	28.3 ± 1.4	29.9 ± 2.4
	剖検	－	－	－

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	500	1000
雄（F_0）	器官重量			
	精嚢（g）	2.30 ± 0.29	2.45 ± 0.19	2.47 ± 0.26
	（g%）	0.449 ± 0.056	0.491 ± 0.048*	0.481 ± 0.050
	精子検査			
	精子頸部の形態異常発現数	4	1	0
	発現率（%）	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0*
	交尾率（%） [a)]	100.0	100.0	100.0
	授胎率（%） [b)]	100.0	100.0	100.0
雌（F_0）	評価動物数			
	交配前	40	40	40
	妊娠期間	40	39	37
	授乳期間	20	20	18
	一般状態	—	—	—
	体重（g）			
	投与 15 日（交配前）	279 ± 11	279 ± 12	278 ± 12
	妊娠 20 日	426 ± 18	427 ± 18	434 ± 22
	分娩後 21 日	339 ± 12	340 ± 11	343 ± 15

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）			0（対照）	500	1000
雌（F_0）		摂餌量（g/日）			
		投与 11～15 日（交配前）	22.4 ± 1.7	22.7 ± 1.5	23.4 ± 4.1
		妊娠 0～4 日	24.6 ± 3.6	25.9 ± 2.2	26.1 ± 2.2*
		妊娠 11～14 日	27.8 ± 2.2	28.3 ± 2.6	29.2 ± 2.5*
		妊娠 14～18 日	29.1 ± 2.7	29.3 ± 2.1	30.6 ± 3.4*
		妊娠 18～20 日	29.8 ± 2.8	29.6 ± 2.4	31.0 ± 4.2
		分娩後 18～21 日	73.0 ± 7.3	70.6 ± 9.3	70.4 ± 4.0
		剖検	—	—	—
		性周期	—	—	—
雌（F_0）	帝王切開群	評価動物数	20	20	20
		妊娠動物数	20	20	19
		死亡及び切迫屠殺例	0	0	0
		交尾率（%）[a]	100.0	100.0	100.0
		受胎率（%）[b]	100.0	95.0	95.0
		黄体数	16.6 ± 1.9	16.9 ± 2.4	17.8 ± 2.6
		着床数	14.7 ± 2.0	15.6 ± 2.0	15.7 ± 2.1
		着床率（%）[c]	89.5 ± 14.5	92.4 ± 7.0	88.6 ± 11.7

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）			0（対照）	500	1000
雌（F_0）	自然分娩群	評価母動物数	20	20	18
		死亡例	0	0	0
		切迫屠殺例			
		哺育不良	0	0	1
		全出生児死亡	0	1	1
		交尾率（%）[a]	100.0	100.0	100.0
		受胎率（%）[b]	100.0	100.0	90.0
		出産率（%）[d]	100.0	100.0	100.0
		妊娠期間（日）	21.9 ± 0.4	21.9 ± 0.4	21.8 ± 0.4
		着床痕数	15.2 ± 2.0	15.7 ± 1.6	15.9 ± 1.7
胎児（F_1）		評価母動物数	20	19	19
		生存胎児数	14.1 ± 2.3	14.6 ± 2.0	14.8 ± 1.8
		胚・胎児死亡率（%）[e]	4.7 ± 6.1	5.9 ±7.4	5.0 ± 5.2
		早期吸収胚	4.7 ± 6.1	5.9 ±7.4	5.0 ± 5.2
		後期吸収胚	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
		生存胎児体重（g）　雄	4.26 ± 0.29	4.18 ± 0.24	4.26 ± 0.20
		雌	4.00 ± 0.27	3.98 ± 0.21	4.02 ± 0.22
		性比（%）[f]	50.3 ± 15.6	46.7 ± 11.5	51.2 ± 12.3
		胎盤重量（mg）	508 ± 46	510 ± 50	495 ± 51
		外表異常頻度（%）[g]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 1.4[1)]
		胎盤異常	—	—	—
		内臓異常頻度（%）[g]	10.0 ± 11.6	4.0 ± 9.4*	5.1 ± 9.9
		左臍動脈残存（%）[g]	3.1 ± 6.4	0.6 ± 2.5	0.7 ± 2.9

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	500	1000
胎児（F_1）	心室中隔欠損（%）[g]	0.7 ± 3.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	胸腺頚部残留（%）[g]	4.9 ± 10.6	3.4 ± 9.3	3.7 ± 9.5
	副脾（%）[g]	1.3 ± 4.1	0.0 ± 0.0	0.8 ± 3.3
	腎盂拡張（%）[g]	0.7 ± 3.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	骨格異常頻度（%）[g]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 3.3
	尾椎の低形成（%）[g]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.8 ± 3.3
	骨格変異頻度（%）[g]	16.6 ± 23.0	20.4 ± 22.9	24.7 ± 18.6
	頸肋骨（%）[g]	1.3 ± 4.1	2.3 ± 5.4	4.0 ± 8.5
	胸椎体の分離（%）[g]	0.7 ± 3.2	0.6 ± 2.5	1.2 ± 3.7
	腰肋骨（%）[g]	14.6 ± 22.0	16.9 ± 23.1	19.4 ± 19.5
	腰椎数 7（%）[g]	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.0 ± 8.6
	波状肋骨（%）[g]	0.0 ± 0.0	0.7 ± 2.9	0.0 ± 0.0
	胸骨核の分離（%）[g]	0.6 ± 2.5	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	胸骨核の非対称（%）[g]	1.3 ± 5.6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	骨化進行度			
	仙尾椎骨	8.7 ± 0.5	8.9 ± 0.5	8.6 ± 0.5
	胸骨核	5.9 ± 0.1	6.0 ± 0.1	6.0 ± 0.1
	中手骨	7.9 ± 0.2	7.8 ± 0.3	7.9 ± 0.3
	前指骨（近位）	2.3 ± 1.2	2.7 ± 1.2	2.3 ± 1.1
	前指骨（遠位）	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0
	中足骨	8.0 ± 0.1	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.1
	後趾骨（遠位）	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）				0（対照）	500	1000
出生児（F_1）	離乳前	評価母動物数		20	20	18
		出生児数		14.3 ± 2.4	15.0 ± 1.8	14.8 ± 2.3
		出生時生存児数		14.2 ± 2.3	14.1 ± 2.2	14.5 ± 2.5
		死産児数（総数）		2	18	6
		出生率（%） [h)]		92.7 ± 6.6	90.1 ± 12.6	91.1 ± 11.6
		生後 4 日生存率 [i)]		99.3 ± 2.1	89.8 ± 26.9	93.8 ± 23.5
		離乳率 [j)]		100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
		出生児体重（g）				
		出生時	雄	6.48 ± 0.57	6.33 ± 0.36	6.38 ± 0.43
			雌	6.17 ± 0.62	5.93 ± 0.41	5.88 ± 0.53
		生後 4 日	雄	10.48 ± 1.36	9.83 ± 1.15	9.81 ± 0.79
		（児数調整後）	雌	10.13 ± 1.42	9.43 ± 0.94	9.29 ± 1.00
		生後 7 日	雄	17.1 ± 1.8	16.1 ± 1.8	16.0 ± 1.2
			雌	16.7 ± 1.9	15.6 ± 1.2	15.3 ± 1.6*
		生後 11 日	雄	27.2 ± 2.4	26.2 ± 2.6	26.0 ± 1.7
			雌	26.7 ± 2.3	25.4 ± 1.7	25.1 ± 2.1*
		生後 14 日	雄	34.7 ± 2.5	33.7 ± 2.8	33.2 ± 1.9
			雌	34.0 ± 2.2	32.5 ± 1.8	32.0 ± 2.2*
		生後 18 日	雄	44.3 ± 3.0	43.2 ± 2.8	42.6 ± 2.3
			雌	43.3 ± 2.8	41.5 ± 2.1	40.9 ± 2.4*
		生後 21 日	雄	55.7 ± 5.2	54.7 ± 3.6	53.3 ± 2.8
			雌	54.5 ± 4.5	52.4 ± 2.7	50.8 ± 3.0**
		性比（%） [f)]		49.5 ± 7.0	51.6 ± 13.4	51.6 ± 12.9
		一般状態		—	—	— [2)]

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）				0（対照）	500	1000
出生児（F_1）	離乳前	外表異常		—	—	—
		発育・分化		—	—	—
		初期行動		—	—	—
		剖検（離乳時）		—	—	—
		軟 X 線検査（離乳時）				
		骨格異常（%）	雄	0.0	0.0	0.0
			雌	0.0	0.0	0.0
		骨格変異（%）	雄	22.5	5.4*	20.6
			雌	10.3	2.9	8.8
		頸肋骨（%）	雄	7.5	0.0	2.9
			雌	5.1	0.0	2.9
		過剰胸骨分節（%）	雄	15.0	5.4	17.6
			雌	5.1	2.9	5.9
出生児（F_1 雄）	離乳後	評価動物数		40	38	34
		死亡		0	0	0
		一般状態		—	—	—

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）			0（対照）	500	1000
出生児	離乳後	体重（g）			
（F_1 雄）		生後 28 日	98 ± 9	96 ± 8	96 ± 6
		生後 35 日	156 ± 14	155 ± 12	155 ± 11
		生後 42 日	220 ± 18	219 ± 15	220 ± 14
		生後 49 日	278 ± 21	280 ± 18	282 ± 18
		生後 56 日	331 ± 23	333 ± 20	335 ± 23
		生後 63 日	373 ± 25	373 ± 23	378 ± 28
		生後 70 日	408 ± 27	409 ± 25	410 ± 33
		行動検査			
		評価動物数	20	19	17
		感覚機能	—	—	—
		オープンフィールドテスト	—	—	—
		条件回避学習能	—	—	—
		剖検（10 週齢）	—	—	—
		生殖機能検査			
		評価動物数	20	19	17
		生殖器の発育分化	—	—	—
		同居動物数	20	18	17
		交尾動物数	19	18	16
		授胎動物数	17	18	16
		交尾率（%）[a]	95.0	100.0	94.1
		授胎率（%）[b]	89.5	100.0	100.0
		剖検（15～16 週齢）	—	—	—

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）			0（対照）	500	1000
出生児（F_1 雌）	離乳後	評価動物数	40	36	34
		死亡	0	0	0
		一般状態	—	—	—
		体重（g）			
		生後 28 日	89 ± 8	87 ± 6	85 ± 7*
		生後 35 日	133 ± 9	132 ± 7	130 ± 10
		生後 42 日	165 ± 9	166 ± 10	162 ± 12
		生後 49 日	188 ± 12	191 ± 12	187 ± 15
		生後 56 日	212 ± 15	215 ± 13	213 ± 17
		生後 63 日	229 ± 15	234 ± 15	230 ± 21
		生後 70 日	243 ± 17	246 ± 17	244 ± 22
		行動検査			
		評価動物数	20	18	17
		感覚機能	—	—	—
		オープンフィールドテスト	—	—	—
		条件回避学習能	—	—	—
		剖検（10 週齢）	—	—	—
		生殖機能検査			
		評価動物数	20	18	17
		生殖器の発育分化	—	—	—
		同居動物数	20	18	17
		交尾動物数	19	18	16
		妊娠動物数	17	18	16

2.6.7.11.2　ラットにおける妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験（単一試験）（続き）

投与量（mg/kg）			0（対照）	500	1000
出生児（F_1 雌）	離乳後	交尾率（%）[a]	95.0	100.0	94.1
		受胎率（%）[b]	89.5	100.0	100.0
		体重 妊娠 0 日 妊娠 14 日	 271 ± 20 341 ± 20	 275 ± 19 346 ± 18	 289 ± 34 354 ± 32
		剖検（妊娠 14 日）	―	―	―
		黄体数	16.9 ± 2.4	15.9 ± 2.1	16.3 ± 1.7
		着床数	14.5 ± 3.9	14.2 ± 3.3	14.9 ± 2.4
		着床率（%）[c]	86.0 ± 23.3	89.6 ± 18.6	91.5 ± 11.7
		生存胚数	13.6 ± 3.7	13.8 ± 3.3	14.1 ± 2.5
		死胚率（%）[e]	5.8 ± 4.8	2.7 ± 4.2	5.4 ± 7.3

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　ー：特記すべき所見なし

統計学的処理：Bartlett’s test + Dunnett’s test 、Bartlett’s test + Dunnett’s type test 又は Kruskal-Wallis H test+Dunnett’s type test（* p<0.05、** p<0.01）

a)：（交尾動物数／同居動物数）× 100　　b)：（授胎動物数又は妊娠動物数／交尾動物数）× 100

c)：（着床数／黄体数）× 100　　d)：（生存児出産雌数／妊娠雌数）× 100

e)：（死亡胚・胎児数／着床数）× 100　　f)：（雄／雄+雌）× 100

g)：（変異又は異常所見を有していた胎児数／観察した胎児数）× 100

h)：（出生時生存児数／着床痕数）× 100　　i)：（生後 4 日生存児数／出生時生存児数）× 100

j)：（離乳時生存児数／生後 4 日の児数調整後の生存児数）× 100

1)：複合異常：鎖肛及び痕跡尾

2)：体温低下（母動物の哺育不良による）