

### 3. 生殖・発生毒性

リン酸オセルタミビル生殖・発生毒性を確認するため、ICH ガイドラインを基に、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（Ⅰ試験）、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（Ⅱ試験）、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験（Ⅲ試験）を実施した。

#### 3-1. ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

1 群雌雄各 20 匹の CD ラットに、リン酸オセルタミビルを 0 (溶媒), 50, 250, 1500mg/kg/日の用量で、雄については交配前 28 日間、交配期間中、交配期間終了後 2 週間まで、雌については交配前 14 日間、交配期間中、妊娠 8 日まで経口投与し、妊娠 13 日に帝王切開した。試験方法及び成績は「表ニ-15」に示す。

用量設定は、それまでに得られていたラットの毒性試験を基に、ラットの妊娠 6~17 日まで経口投与による生殖試験の用量設定試験 (50, 250, 1500mg/kg/日) を実施し、母動物の 250mg/kg/日以上群で体重増加量・摂餌量の軽度の減少がみられた以外に変化はみられず、妊娠パラメータ、胎児の外形に薬物関連の作用はみられなかったことから、本試験に用量設定試験と同用量を設定した。

本試験では、1500mg/kg/日群で投与後の流涎が顕著に増加し、被毛の粗剛、着色がみられた。250mg/kg/日群は投与後の流涎が軽度に増加した。1500mg/kg/日群では、雄の投与期間中に体重増加量の減少、雌の妊娠初期の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。雄には 50, 250mg/kg/日群でも投与 5 週以降に体重増加量の減少が認められた。投薬群では雌の交配前の性周期、雌雄の生殖能に影響はみられず、剖検所見に異常はなかった。その他、雄の精巣重量、雌の黄体数、着床数、胚の着床前・後損失率、生存胚数などの子宮内検査に薬物関連の影響はみられなかった。

以上より、親動物の一般毒性の無毒性量は雄で 50mg/kg/日、雌で 250mg/kg/日と推定された。雄 50mg/kg/日では体重が軽度に減少したが、統計学的に有意差のみられたのは最終週のみであり、ラットの 6 ヶ月間反復投与試験における体重では最高用量 1000mg/kg/日まで影響を受けておらず、無毒性量は 50mg/kg/日と評価された結果を考慮し、本生殖試験の雄の一般毒性としての無毒性量は 50mg/kg/日としても問題ないものと判断した。

なお、生殖能に対する雌雄親動物の無毒性量は 1500mg/kg/日、胚の無毒性量は 1500mg/kg/日と推定された。

#### 3-2. ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験については、以下に詳述する 3 試験を総合して考察し、無毒性量は母動物・出生児ともに 500mg/kg/日と評価した。

##### 3-2-1. ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

1 群 23~25 匹の CD ラットの妊娠雌に、リン酸オセルタミビルを 0 (溶媒), 50, 250, 1500mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日~分娩後 20 日まで経口投与した。試験方法及び成績は「表ニ-16」に示す。

用量設定は、ラットの妊娠 6~17 日まで経口投与による生殖試験の用量設定試験 (50, 250, 1500mg/kg/日) を実施し、母動物の 250mg/kg/日以上群で体重増加量・摂餌量の軽度の減少がみられた以外に変化はみられず、妊娠パラメータ、胎児の外形に薬物関連の作用はみられなかったことから、本試験に用量設定試験と同用量を設定した。

本試験では、1500mg/kg/日で妊娠末期または出産日(分娩中)に母動物 25 例中の 3 例が死亡、6 例が瀕死屠殺された。1500mg/kg/日群の母動物では投与初期及び分娩後から 4 日目まで体重増加量が減少し、

投与期間中に摂餌量の減少がみられ、妊娠期間に影響はないものの、分娩時間の延長が明らかであった。1500mg/kg/日の出生児では4日までの生存率及び哺育率が減少し、離乳以降の体重増加量も軽度抑制された。250mg/kg/日群では、分娩時間の延長(有意ではない)が認められたが、その他のパラメータに悪影響はみられなかった。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は250mg/kg/日と推定された。

生殖能に対する母動物の無毒性量は250mg/kg/日、出生児の無毒性量は250mg/kg/日と推定された。

### 3-2-2. ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(追加試験)

1群12～16匹のWistar系ラットの妊娠雌に、リン酸オセルタミビルを0(溶媒)、50, 500, 1500mg/kg/日の用量で妊娠6日～分娩後21日まで経口投与した。TK試験群等を別途設けた。この試験の目的は、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(初回試験)における母動物死亡、分娩時間延長、出生児生存率低下などの影響の再現性の有無、及び生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査を加えることにより、考えられる作用メカニズムを調べることである。試験方法及び成績は「表ニ-17」に示す。

用量設定は、高用量及び低用量は前述試験と同様各々1500mg/kg/日、50mg/kg/日を設定し、中間用量は初回試験の2倍の500mg/kg/日を設定した。なお、1500mg/kg/日群については、妊娠6日～分娩後21日まで連日投与する群と、周産期の影響を考慮して妊娠6～19日までの投与群との2群を設けた。

高用量の1500mg/kg/日群(連日投与)では、初回試験でみられたような母動物の死亡は再現されなかったが、分娩時間の軽度延長、親動物の哺育状態悪化で出生児生存率減少、出生児体重増加量の減少、発育分化の軽度遅延が認められた。この群では母動物の腎所見(尿細管の髄外鉍質化、塩基性尿細管の増加)を伴っていた。なお、1500mg/kg/日群で妊娠末期投与を中止した群では、ほとんどの毒性がみられなかった。生化学的検査では分娩や出生児生存率に影響するような明確な変化はなかった。初回試験と追加試験では、ラットの系統と一腹児数に差(追加; 7例, 初回; 12例)があるが、追加試験では分娩末期の負荷が少なかったものと考えられた。500mg/kg/日では尿Na, Clの増加以外に特記すべき毒性はみられなかった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

生殖能に対する母動物の無毒性量は500mg/kg/日、出生児の無毒性量は500mg/kg/日と推定された。

### 3-2-3. ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(確認調査試験)

1群18～20匹(対照群は30匹)のCDラットの妊娠雌に、リン酸オセルタミビルを0(溶媒)、500, 1500-A, B, C, D(投与期間または方法が異なる)mg/kg/日の用量で基本的に妊娠6日～分娩後21日まで経口投与した。TK試験群等を別途設けた。この試験の目的は、初回試験の母動物死亡を追加試験で確認できなかったため計画された。試験方法及び成績は「表ニ-18」に示す。

用量設定は、上記2試験を基に、高用量には母動物毒性の更なる確認調査のために1500mg/kg/日を、追加試験の中間量として使用された500mg/kg/日を本試験の安全域を増すために設定した。なお、高用量は母動物死亡を想定し、操作上の構成要素を考慮した試験を計画した。すなわち、1500-Amg/kg/日は妊娠6日～分娩後21日まで最新体重換算(C, Dも同様)で投与、1500-Bmg/kg/日群は妊娠6日～分娩後21日までの投与のうち妊娠14～21日の期間を妊娠14日の体重で投与、1500-Cmg/kg/日群は妊娠6日から分娩後21日の投薬に加え、妊娠21日の午後2時に10%グルコン酸カルシウム溶液を1mL静脈内注射、1500-Dmg/kg/日群は妊娠6～17日までの投与とした。

本試験は、初回試験と同施設で、同系ラットを用いたが、初回試験に使用した飼料(齧歯類用固形飼料 SQC Rat and Mouse No.3; Special Diet Services 社製)が同腹児損失総数の多くの例に関連(1 腹児数が10~60%減少)することが、同時期の多くの英国の試験施設で報告されたため、安全を見込んで動物生産所(齧歯類用固形飼料 UAR CRUK/VRF1; Charles River 社製)と同様の飼料を使用して実施した。

1500mg/kg/日の A, B, C, D の4群では、母動物の体重減少が投与開始初期に摂餌量抑制を伴ってみられた。母動物の1例に分娩後死亡がみられたが、初回試験でみられたような分娩の前日または分娩中の母動物死亡(9/25例; 3例死亡, 6例瀕死屠殺)は認められなかった。これは、初回試験の飼育環境の疫学的調査から飼料に関連することが示唆された。また、1500-A, B, Cmg/kg/日群に分娩時間の延長は認められたが、出生児の生存率や体重に影響はみられなかった。1500-Dmg/kg/日群は妊娠17日に投与終了のため分娩時間に影響なく対照群と同様であった。1500-Cmg/kg/日群のグルコン酸カルシウム注射は分娩時間に影響しなかった。従って、グルコン酸カルシウム注射の効果はなかった。血漿中及び尿中の P 値増加は投与薬物の高い P 含有量(P イオン 24%)のためと考えられる。腎臓の Ca 維持・再吸収の増加は、胎児の骨格発達で要求の高い母体レベル維持のための妊娠動物に関連した正常な作用と考えられる。500mg/kg/日群では哺育率の低下がみられた以外に、対照群と差はみられなかった。一般毒性に対する無毒性量は 500mg/kg/日と推定された。また、哺育率の低下については、2例の母動物で出生後1日までの全児損失が、数値に影響したものと考えられ、さらに背景値データの範囲であったことから 500mg/kg/日は生殖能に対して毒性はないものと考えられた。

生殖能に対する母動物の無毒性量は 500mg/kg/日、出生児の無毒性量は 500mg/kg/日と推定された。

以上3試験の結果より、ラットにおける本薬 1500mg/kg/日投与は初回試験の死亡の原因ではないが、分娩時間の延長に影響したと考えられた。なお、1500mg/kg/日はその血中濃度(AUC) から、活性体として臨床用量(1日2回 75mg) の150倍、本薬として1000倍の高用量に相当する。さらに 500mg/kg/日群はその血中濃度(AUC) から、活性体として臨床用量の30~40倍に相当するが、追加試験、確認調査試験の2試験において死亡例は認められなかった。

分娩時間の延長については、カルシウム拮抗剤、非ステロイド抗炎症剤、イミダゾール系抗真菌剤でも知られている作用であり、これらの薬物はプロスタグランジン合成の抑制による分娩困難によるもので、動物実験では難産による母動物死亡、分娩所要時間の延長、妊娠期間の延長、出産率の減少、出生児の哺育低下などが報告されている。本薬では 500mg/kg/日(AUC で臨床用量の30~40倍)まで投与しても分娩時間の延長はみられず、妊娠期間にも影響なく、1500mg/kg/日(AUC で臨床用量の150倍)でみられた分娩時間の延長も、妊娠期間には影響を来すほどの作用はなく、毒作用の程度は低いものと推察された。

1500mg/kg/日群のF1出生児の4日生存率及び哺育率の減少は、母動物の分娩時間の延長により状態が悪化したため、母動物の哺育行動の欠如したことによる二次的作用と考えられる。確認のために続いて実施された追加試験及び確認調査試験におけるトキシコキネティクスにおいて母動物を介してみられたこの4日生存率及び哺育率の低下は、リン酸オセルタミビルの活性体 Ro64-0802 の臨床用量でみられた曝露量の100倍以上であった。

高用量 1500mg/kg/日群ではF1出生児の離乳後の体重に低値が認められ、発育の遅れ(雄での陰茎亀頭と包皮の分離が軽度遅延)がみられたが、通常、低体重の動物に陰茎亀頭と包皮の分離の遅延、または膣開口遅延は良くみられるものであることから、母動物の哺育行動が悪かったための二次的作用と考えられた。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 における 1500mg/kg/日のF1 出生児（少なくとも 12 週齢）の雄動物の腎臓重量の低値は、離乳後の体重に顕著な低値がみられたことによる。絶対重量に低値がみられたが、相対%（体重に対する腎臓重量）では有意でなかった。追加試験においては 1500mg/kg/日の連投群に出生児 F1（22 日齢）の絶対重量低値がみられたが、相対%では有意差はみられなかった。従って、母動物への毒性（分娩延長による哺育状態の悪化）の二次的影響による出生児 F1 の体重低値が原因で腎臓絶対重量の低値を及ぼしたと考えられた。1500mg/kg/日であっても分娩から授乳期投与を休業した群では、出生児 F1 の体重に影響はなかったため、腎臓重量に对照群と大差なかったものと考えられる。

### 3-3. 胚・胎児発生に関する試験

#### 3-3-1. ラットの胚・胎児発生に関する試験

1 群 20～22 匹の CD ラットの妊娠雌に、リン酸オセルタミビルを 0（溶媒）、50、250、1500mg/kg/日の用量で、胎児の器官形成期（妊娠 6～17 日）に経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した。試験方法及び成績は「表ニ-19」に示す。

用量設定は、ラットの妊娠 6～17 日まで経口投与による生殖試験の用量設定試験（50、250、1500mg/kg/日）を実施し、母動物の 250mg/kg/日以上群で体重増加量・摂餌量の軽度の減少がみられた以外に変化はみられず、妊娠パラメータ、胎児の外形に薬物関連の作用はみられなかったことから、本試験に用量設定試験と同用量を設定した。

本試験では、死亡例はみられなかった。1500mg/kg/日群で投与期間中に母動物の体重増加量・摂餌量が減少した。また、1500mg/kg/日群では胎児の第 3 胸骨骨化遅延が有意に増加したが、同腹児で他の骨化遅延のみられた例であり、この第 3 胸骨骨化遅延については毒性学的有意性と判断しがたい。その他、薬物に関連すると考えられる影響は見られなかった。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は 250mg/kg/日と推察された。

生殖能に対する母動物の無毒性量は 250mg/kg/日、胎児の無毒性量は 1500mg/kg/日と推定された。

#### 3-3-2. ウサギの胚・胎児発生に関する試験

1 群 19～23 匹のニュージーランド白色ウサギの妊娠雌に、リン酸オセルタミビルを 0（溶媒）、50、150、500mg/kg/日の用量で、器官形成期（妊娠 6～18 日）に経口投与した。TK 試験群を別途設けた。試験方法及び成績は「表ニ-20」に示す。

用量設定は、以下の 2 試験を基に設定した。

- ① 1 群 3 匹を用いた非妊娠雌ウサギの 10 日間経口投与試験（耐薬性試験；0、50、250、1500mg/kg/日）において、1500mg/kg/日群で毒性が強かったため、さらに 500、750mg/kg/日（7 日間投与）を追加した結果、750mg/kg/日以上群で死亡が発現、用量相関性の体重・摂餌量減少、1500mg/kg/日群では胃腸障害がみられた。
- ② ①の結果を基に、胚・胎児発生に関する試験の予備試験として、1 群 6 匹を用いた妊娠雌ウサギの胚・胎児発生に関する試験（0、50、250、500mg/kg/日；TK 測定用に投薬群に 1 群各 2 匹を追加）を実施した。500mg/kg/日群で投与初期の体重増加量・摂餌量減少及び糞便の減少がみられた他には、500mg/kg/日群の 1 例に流産がみられ屠殺した例があったのみであり、帝王切開所見（着床前・後損失率、着床数、生存胎児数）及び胎児所見（体重、胎盤重量、性比、奇形）に薬物関連の作用は認められなかった。従って、発生毒性試験の高用量には、親動物に死亡はないが毒性の明確な量として 500mg/kg/日を設定し、以下公比約 3 で 150、50mg/kg/日を設定した。

本試験では、投薬群に糞便量の減少が用量相関性にみられた。高用量 500mg/kg/日群で 2 例に一般状態の悪化がみられ、瀕死屠殺(妊娠 19, 20 日)した。この 2 例は妊娠していたが、胎児は全吸収であった。さらに 500mg/kg/日群では 5 例を流産兆候後に屠殺したが、子宮内は死亡胎児または吸収であった。500mg/kg/日群には投与期間中の特に投与初期に著しい体重減少がみられ、摂餌量も投薬期間中は低下し、着床後損失率の増加がみられた。150mg/kg/日以下の群では流産兆候はみられず、150mg/kg/日群で投与期間中に体重増加量の抑制、軽度の摂餌量減少がみられたのみであった。また、胎児に関しては重大な奇形はみられなかったが、軽度な内臓異常として 500mg/kg/日では左総頸動脈の無名動脈(腕頭動脈)からの起始異常が増加(正常の場合、右総頸動脈及び右鎖骨下動脈は大動脈から無名動脈を介して分岐し、左総頸動脈及び左鎖骨下動脈は大動脈から直接分岐しているが、本異常は、左総頸動脈が無名動脈を介して分岐している。)、150mg/kg/日以上群で骨格変異(胸椎の増加、尾椎の減少、過剰 13 肋骨、13 肋骨痕)の頻度増加がみられた。しかし、これらは母動物毒性に関連するもので、本薬の胎児に対する直接作用ではないと考えられ、催奇形性はないものと判断された。なお、これらの変化は、胎児発育に対して薬物の一時的な(短期間の)作用があったことを示唆していると考えられる。

母動物の一般毒性に対する無毒性量は 50mg/kg/日未満と推定された。

生殖能に対する母動物の無毒性量は 50mg/kg/日、胎児の無毒性量は 150mg/kg/日と推定された。

なお、本試験で軽度な内臓異常としてとられた「左総頸動脈の無名動脈(腕頭動脈)からの起始異常」に関しては、本邦の教科書的な成書(毒性試験講座 11; 地人書館、家畜比較解剖図説; 養賢堂、実験用動物解剖学一兎編; 金原出版)を参照すると正常と記載されている。一方、本試験の実施施設である英国

社(GLP 適合施設))におけるウサギ胎児の左総頸動脈の無名動脈からの分岐の背景値データは 1.9~40.5%であることから、当施設では 1999 年 1 月まで異常として評価してきた。その後は、左総頸動脈の無名動脈からの分岐を変異として評価している。

表ニ-15 ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告者（実施施設）		（ ，イギリス国）			
試験方法	動物	CD ラット，雄 9 週齢，雌 7 週齢，体重：雄 301～325 g，雌 176～200 g			
	薬物				
投与経路・期間	投与経路・期間	リン酸オセルタミビル（溶媒：酢酸緩衝液，pH 4.0） 経口投与（強制） 雄：交配前 28 日，交配期間（最長 10 日），交配期間終了後 2 週間まで 雌：交配前 14 日，交配期間（最長 10 日），妊娠 8 日まで 帝王切開日：妊娠 13 日（交配確認日：妊娠 0 日）			
	投与量				
親動物雄	投与量(mg/kg/日)	0	50	250	1500
	動物数	20	20	20	20
	死亡	1 例(投与 20 日； 投与時の外傷による死亡)	0	0	1 例(投与 24 日；投与時の外傷による死亡)
	一般症状	—	—	投与後の流涎(低頻度)	投与後の流涎，被毛の着色(茶)及び粗剛
	体重 (g)	増加量 ↓ (最終週のみ)			
	1 日	372±11	367±12	370±11	369±11
	29 日	471±30	459±20	459±23	452±23*
	57 日	541±36	522±26*	522±30*	504±29***
	摂餌量	—	—	—	—
	交尾率 (%)	100	100	100	100
	授精率 (%)	100	90	95	100
	剖検	—	—	—	—
	精巣重量	—	—	—	—
親動物雌	動物数	20	20	20	20
	妊娠雌数	20	18	19	20
	死亡	—	—	—	—
	一般症状	—	—	—	—
	体重 (交配前)	—	—	—	—
	体重 (g; 妊娠中)	—	—	—	増加量 ↓ (妊娠初期)
	0 日	256±15	261±16	262±16	260±19
	10 日	304±19	305±21	307±19	297±24
	摂餌量	—	—	—	↓ (妊娠初期のみ)
	性周期	—	—	—	—
	交尾率 (%)	100	100	100	100
	妊娠率 (%)	100	90	95	100
	黄体数	16.9±3.7	16.0±1.5	15.9±1.8	16.1±3.0
	着床数	15.6±2.4	14.6±3.9	14.8±2.4	15.1±4.2
	生存胚数	15.0±2.7	13.8±3.7	14.2±2.2	14.2±3.9
	早期死亡胚数	12	13	11	18
	着床率 (%)	95.8	95.4	96.4	94.6
	着床前損失率 (%)	6.2	9.7	7.0	8.1
	着床後損失率 (%)	4.2	4.6	3.6	5.4
	剖検	—	—	—	—
無毒性量		一般毒性に対する無毒性量：親動物雄 50 mg/kg/日，親動物雌 250 mg/kg/日 生殖能に対する雌雄親動物の無毒性量：1500 mg/kg/日， 胚の無毒性量：1500 mg/kg/日			

—：特記すべき所見なし ↓：減少

(平均値±S.D.)

統計学的処理：ANOVA+Levene 検定，Williams 検定または Kruskal-Wallis-ANOVA 検定，Williams-Shirley 検定（体重，体重増加量，摂餌量，性周期，交配期間，黄体数，生存胚数，着床数，着床前損失率，着床後損失率，精巣重量），Cochran-Armitage 検定+ Fisher's exact 検定（交尾率，生殖指数）\*：p<0.05，\*\*：p<0.01，\*\*\*：p<0.001

表二-16 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告者 (実施施設)		( , イギリス国)			
試験方法	動物	CD ラット, 雌 8~10 週齢, 体重: 201~225g, 1 群各 25 匹			
	薬物	リン酸オセルタミビル (溶媒: 酢酸緩衝液, pH 4.0)			
投与経路・期間	投与経路・期間	経口投与 (強制)			
	投与量	妊娠 6 日~分娩後 20 日 (剖検: 分娩後 21 日)			
投与量	投与量	0 (溶媒), 50, 250, 1500 mg/kg/日, 投与容量 10 mL/kg			
	飼料	齧歯類用固形飼料: SQC Rat and Mouse No.3 (Special Diet Services 社製)			
母動物	投与量 (mg/kg/日)	0	50 (38)	250 (190)	1500 (1142) (71-1本)
	交尾確認動物数	25	25	25	25
	妊娠動物数	24	23	23	25
	分娩動物数	24	23	23	16
	死亡	0	0	0	9 例 (周産期の死亡 3 例, 屠殺 6 例)
	一般症状	—	—	—	投与後の流涎, 瀕死例 8 例に痙攣, 自発運動低下, 呼吸異常, 体温低下, 眼瞼一部閉鎖
	体重 (g)	—	—	—	増加量 ↓ (投与初期, 分娩後 1~4 日)
	妊娠 6 日	254 ± 16	251 ± 21	255 ± 15	249 ± 16
	妊娠 20 日	369 ± 26	368 ± 31	381 ± 33	362 ± 31
	分娩 1 日	256 ± 27	258 ± 25	265 ± 23	261 ± 26
出生児	分娩 4 日	286 ± 22	287 ± 27	296 ± 22	277 ± 32
	分娩 21 日	321 ± 19	317 ± 22	328 ± 22	325 ± 28
	摂餌量	—	—	—	↓ (投与期間中)
	妊娠期間 (日)	21.7 ± 0.4	21.6 ± 0.2	21.8 ± 0.4	21.8 ± 0.4
	分娩時間 (分)	125.2 ± 44.1	125.7 ± 64.8	153.1 ± 74.0	181.7 ± 86.9*
	剖検	—	—	—	瀕死屠殺または死亡例の 4/9 例に胃腸管にガス膨満
	腎臓重量 (g)	—	—	—	↑
		2.53 ± 0.18 (24)	2.59 ± 0.22 (22)	2.56 ± 0.22 (21)	2.76 ± 0.29** (15)
	出生児数	12.6 ± 2.3	13.3 ± 1.8	13.1 ± 2.6	12.5 ± 2.3
	出生日生存率 (%)	97.6	96.1	96.2	93.5
F <sub>1</sub>	4 日生存率 (%)	98.7	94.0 ↓	90.9 ↓↓	86.0 ↓↓↓
	哺育率 <sup>a)</sup> (%)	95.8	89.6 ↓	87.2 ↓↓	81.4* ↓↓↓
	性比 (%) (雄: 雌)	48.3 : 51.7	51.3 : 48.7	49.3 : 50.7	54.0 : 46.0
	体重 (g)				
	0 日				
	雄	6.1 ± 0.5	5.9 ± 0.4	6.3 ± 0.7	6.1 ± 0.6
	雌	5.8 ± 0.5	5.6 ± 0.4	6.0 ± 0.7	5.7 ± 0.5
	4 日				
	雄	9.0 ± 1.6	8.7 ± 0.9	9.4 ± 1.4	8.4 ± 1.5
	雌	8.5 ± 1.4	8.2 ± 1.1	8.9 ± 1.2	7.9 ± 1.5
F <sub>1</sub>	21 日				
	雄	49.0 ± 4.9	48.4 ± 4.1	51.5 ± 5.3	44.9 ± 5.9*
	雌	47.3 ± 5.2	46.0 ± 4.1	49.3 ± 5.5	44.1 ± 5.8
	発育分化	—	—	—	—
					陰茎亀頭と包皮の分離軽度遅延傾向 (低体重の雄)

—: 特記すべき所見なし a): 出生時からの哺育率 ↑: 増加 ↓: 減少 (平均値 ± S. D.)

4日生存率 > 38mg/kg でも有意に低下  
哺育率 (1本表面積換算 6mg/kg 相当)

(つづき)

出生児 F <sub>1</sub>	投与量 (mg/kg/日)		0	50	250	1500
	外形・内臓検査		—	—	—	—
	腎盂拡張		7/148	10/134	10/124	2/80
	精巣縮小		2/148	0/134	0/124	0/80
	横隔膜ヘルニア		1/148	3/134	0/124	0/80
	離乳後体重 (g)		—	—	—	↓ (♂顕著)
	4 週齢	雄	74±10	77±8	79±11	68±10*
		雌	71±10	69±9	70±10	64±9*
	9 週齢	雄	356±38	346±32	358±40	322±39**
		雌	228±24	216±23	225±23	224±22
	学習試験 (28 日齢)		—	—	—	—
	眼検査 (35 日齢)		—	—	—	—
	聴覚検査 (36 日齢)		—	—	—	—
	生殖能試験		—	—	—	—
	交尾率 (%) (雄/雌)		100/95	100/100	95/100	95/95.0
	授精率 (%)		94.7	90.0	94.7	100
	妊娠率 (%)		94.7	90.0	95.0	100
	黄体数		15.4±1.8	15.2±1.6	15.0±2.2	15.5±2.1
	着床数		14.8±1.8	14.2±2.6	13.6±3.4	14.2±1.8
	生存胎児数		14.6±1.9	13.2±3.0	13.2±3.3	13.8±2.0
	着床前損失率 (%)		3.5	6.9	9.6	7.5
	着床後損失率 (%)		1.9	7.6	2.8	2.8
無毒性量	剖検		—	—	—	—
	腎臓重量 (g)		—	—	—	♂: ↓
	雄	雌	3.75±0.55 2.44±0.36	3.49±0.40 2.39±0.28	3.62±0.45 2.44±0.32	3.38±0.46* 2.45±0.28
無毒性量			母動物の一般毒性に対する無毒性量: 250 mg/kg/日 生殖能に対する母動物の無毒性量: 250 mg/kg/日, 出生児の無毒性量: 250 mg/kg/日			

—: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少

(平均値±S.D.)

統計学的処理: ANOVA+Levene 検定, Williams 検定 (母動物体重・増加量, 摂餌量, 黄体数, 着床数, 生存胎児数, 生存児数, 生存児体重・増加量, 分娩時間, 妊娠率, 雄胎児率, 着床前損失率, 学習試験, 腎臓重量), Kruskal-Wallis 検定+Shirley 検定 (着床後損失率, 生後発達観察, 生存率, 妊娠期間), Dunnett's multiple comparison 検定 (E-maze 走行時間, 聴覚機能検査), Fisher's exact 検定 (生殖指数, 交尾指数), Cochran Armitage 検定 (生殖指数, 交尾指数, E-maze 評価) \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

着床 ... 損失率

前+後 (%) 5.4

14.5 12.4 ↑ 10.3 ↑



表二-17 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（追加試験）

報告者（実施施設）		（スイス・）				
試験方法	動物 薬物 投与経路・期間  投与量	Wistar(RORO)ラット, 体重:178~252g, 1群21匹(他の検査用 <sup>a)</sup> に8匹追加) リン酸オセルタミビル（溶媒:酢酸緩衝液, pH 4.0) 経口投与（強制） 妊娠6日～分娩後21日（剖検:分娩後22日）, 周産期以降休薬高用量群:妊娠6日～妊娠19日 0(溶媒), 50, 500, 1500, 1500(妊娠19日まで投与) mg/kg/日, 投与容量 10 mL/kg				
	投与量 (mg/kg/日)	0	50	500	1500(連投)	1500(休薬)
母動物	使用雌動物数	21	21	21	21	21
	不妊動物数	9	5	8	8	9
	妊娠動物数	12	16	13	13	12
	全吸収 <sup>#</sup>	1	1	2	1	0
	生存胎児なし	1	2	0	0	3
	分娩母動物数	10	13	10	12	8
	死亡	薬物関連の死亡なし				
	妊娠期間中	0	0	1例(投与過誤)	0	1例(投与過誤:不妊例)
	分娩中	0	0	0	0	1例(多胎児による分娩困難で屠殺)
	一般症状	—	—	投与後の流涎（用量相関性）		
動物	体重（g）	—	—	—	増加量↓(妊娠期間中)	
	妊娠0日	199±9.3	205±11.4	209±14.6	203±11.9	206±8.4
	妊娠21日	283±29.6	284±19.5	299±17.6	280±23.1	271±19.5
	分娩1日	247±9.8	243±13.0	247±18.7	228±23.5	237±9.7
	分娩22日	236±10.8	238±10.1	241±17.2	227±13.0	245±6.2
	摂餌量	—	—	—	↓(投与期間中)	
	血液生化学的検査	薬物関連なし:Ca・P↓(妊娠21日,分娩1日),Na・Cl↑(分娩1日), 尿素↑(妊娠21日,分娩1日)				
	尿検査	—	—	Na・Cl↑	尿量↑,クレアチン・Ca・Mg↓, P・Na・Cl・Mg排泄↑	
	臓器重量	—	/	/	腎↑,心臓↓(軽度),副腎↑	—
	病理組織学的検査	—	—	—	腎尿細管鉍質化・好塩基性変化に増加傾向	
出生児	腎尿細管好塩基性(強度) <sup>c)</sup>	14/21(1.1)	13/21(1.1)	20/22(1.1)	18/21(1.6)	17/21(1.5)
	腎尿細管鉍質化(強度) <sup>c)</sup>	21/21(1.3)	14/21(1.4)	20/22(1.4)	19/21(1.8)	18/21(1.5)
	妊娠期間（日）	22.3±0.6	22.2±0.6	22.3±0.4	22.3±0.4	22.3±0.4
	分娩時間（分）	119±47	151±64	133±63	188±90↑(軽度)	135±83
	着床痕数	8.2±4.39	8.2±4.06	8.8±2.78	10.2±3.41	8.4±4.27
	剖検	—	—	—	—	—
	出産率（%）	75	81.3	76.9	92.3	66.7
	出生児数	6.2±3.68	6.7±4.03	7.4±2.63	7.5±3.53	6.1±3.09
	出生日生存率（%）	98.4	100.0	100.0	100.0	91.8
	4日生存率（%）	100.0	97.7 ↓	95.9 ↓↓	57.8*** ↓↓↓	84.4**
F <sub>1</sub>	哺育率 <sup>b)</sup> （%）	96.7	96.6	94.6	56.7***	71.1***
	性比(%) (雄:雌)22日	59.3:40.7	52.4:47.6	50.0:50.0	51.0:49.0	53.1:46.9

—: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少 # : 子宮染色により妊娠判定 (平均値±S.D.)

a) : 血液生化学的検査, 尿検査, 臓器重量, 病理組織学的検査, 薬物血中濃度測定 (TK)

b) : 出生時からの哺育率 c) : グレード 1 (軽微), 2 (軽度), 3 (中等度), 4 (重度) の変化の平均値 次ページにつづく

(つづき)

出生児	投与量 (mg/kg/日)		0	50	500	1500(連投)	1500(休薬)	
	体重(g)	0 日	雄+雌	6.1±0.46	6.0±0.61	6.0±0.45	5.8±0.66	6.2±0.44
		4 日	雄+雌	8.4±0.62	7.7±1.08	7.7±0.84	7.1±0.81**	7.5±1.68
		22 日	雄+雌	41.9±4.07	38.1±4.03	38.1±5.28	32.6±9.16*	37.7±4.54
	発育分化		検査初日に投薬群で遅延傾向がみられるが、それ以降全て達成した。検査時の体重も小さいので薬物の影響とは考えがたい。					
F <sub>1</sub>	剖検		—	—	—	—	—	
	腎臓重量	絶対(g)	0.48±0.05	0.43±0.04	0.44±0.06	0.38±0.09**	0.44±0.04	
		相対(%)	1.15±0.05	1.13±0.05	1.15±0.04	1.21±0.14	1.17±0.07	
母動物	TK 試験		活性体(Ro64-0802)の血中濃度					
	AUC <sub>0-21h</sub> (μg・h/mL)	妊娠 6 日	11	212	855	/		
		妊娠 21 日	16	171	637	/		
		授乳 21 日	12	186	1110	/		
無毒性量		母動物の一般毒性に対する無毒性量：50 mg/kg/日 生殖能に対する母動物の無毒性量：500 mg/kg/日， 出生児の無毒性量：500 mg/kg/日						

—：特記すべき所見なし /：実施せず

(平均値±S.D.)

統計学的処理：ANOVA+Dunnett 検定（母動物体重・増加量，摂餌量，出生児数，着床数，生存児体重・増加量），  
Chi-square 検定+Fisher's exact 検定（生殖指数，交尾指数，黄体数，着床数，生存児数，死亡児数，妊娠率，性  
比，生後発達観察，学習試験，腎臓重量），Jonkheere 検定，U 検定（臨床検査，妊娠期間，分娩時間，臓器重量）

\*：p&lt;0.05，\*\*：p&lt;0.01，\*\*\*：p&lt;0.001

表ニ-18 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（確認調査試験）

報告者（実施施設）		（イギリス国）					
試験方法	動物	CD ラット、雌 8～10 週齢、体重：201～225g					
	薬物 投与経路・期間	1 群交尾雌各 20 匹（対照群 30 匹）、他の検査用 <sup>a)</sup> に 1 群 25 匹追加（1500-C 群のみ 10 匹） リン酸オセルタミビル（溶媒：酢酸緩衝液、pH 4.0） 経口投与（強制） 0 mg/kg 群：妊娠 6 日～分娩後 21 日；追加 10 例に妊娠 21 日にグルコン酸カルシウム <sup>b)</sup> 静注 500 mg/kg 群：妊娠 6 日～分娩後 21 日 1500 mg/kg A 群：妊娠 6 日～分娩後 21 日 B 群：妊娠 6 日～分娩後 21 日（妊娠 14～21 日のみ妊娠 14 日の体重を基に一定量投与） C 群：妊娠 6 日～分娩後 21 日；妊娠 21 日にグルコン酸カルシウム <sup>b)</sup> 静脈内注射 D 群：妊娠 6～17 日					
	投与量 飼料	0（溶媒）、500、1500 mg/kg/日（1500 mg/kg/日には A, B, C, D の 4 群）、投与容量 10 mL/kg 齧歯類用固形飼料；UAR CRUK/VRF1（Charles River 社製）					
母	投与量(mg/kg/日)	0	500	1500-A	1500-B	1500-C	1500-D
	妊娠動物数	30	18	19	20	18	19
動	分娩動物数	30	18	19	20	18	19
	死亡	0	0	1 例：分娩後 2 日（投与過誤）	0	1 例：分娩後 2 日， 1 例：分娩後 17 日 屠殺（投与過誤）	0
物	一般症状	—	—	投与後の流産（投与期間中）			
	体重（g）	—	—	体重増加量 ↓（妊娠 6～9 日）			
	妊娠 6 日	257±20	267±15	266±16	267±17	265±14	266±15
	妊娠 9 日	272±21	282±15	273±16	273±19	275±16	273±14
	妊娠 20 日	381±35	388±24	379±25	379±35	383±20	382±26
	分娩後 1 日	300±23	309±20	295±20	294±30	296±17	302±23
	分娩後 21 日	308±24	317±21	314±19	316±26	314±22	309±23
	摂餌量	—	—	↓（妊娠 6～12 日）			
	妊娠期間（日）	21.8±0.4	21.8±0.6	21.9±0.5	21.9±0.3	21.9±0.3	21.8±0.4
	分娩時間（分）	128.3±48.2	121.4±62.5	170.8±46.3**	165.3±61.9*	186.1±74.6**	137.1±43.7
	剖検	—	—	—	—	—	—
	血液生化学的検査	—	—	P ↑，K ↓（軽度；妊娠期間の妊娠期間中～分娩直後まで）， 1500-A, B 群では分娩後 21 日で P ↑（軽度）			
	尿検査	—	—	尿 Ca クリアランス ↓・尿 P クリアランス ↑（妊娠期間中のみ），尿量 ↑			
出生	出生児数	12.5±3.0	10.5±3.7	12.5±3.1	12.1±2.8	13.3±1.6	12.4±2.0
	出生日生存率（%）	99.5	95.9	99.3	95.8	100.0	98.7
	4 日生存率（%）	99.1	92.2 ↓↓	90.1 ↓↓	84.9 ↓↓	91.9 ↓↓	97.1
	哺育率 <sup>c)</sup>	97.8	85.3 ↓↓	90.3 ↓↓	81.5 ↓↓	85.2 ↓↓	95.3
性比	性比（%）（雄：雌）	48.1:51.9	49.5:50.5	53.8:46.2	47.5:52.5	53.6:46.4	46.4:53.6
	発育分化	—	—	—	—	—	—
F <sub>1</sub>	体重（g）	—	—	—	—	—	—
	0 日	雄	6.5±0.7	6.7±0.8	6.4±0.3	6.6±0.5	6.3±0.4
	雌	6.1±0.6	6.3±0.8	6.1±0.5	6.2±0.5	6.1±0.3	6.3±0.5
	21 日	雄	39.7±6.7	43.2±5.6	37.1±6.2	37.7±4.9	37.1±5.3
	雌	38.1±6.4	41.7±6.3	35.9±6.5	36.0±4.3	36.0±5.9	40.1±6.7
母動物	TK 試験	妊娠 6 日	186	630	572	/	524
	Ro64-0802:AUC <sub>0-24h</sub> （μg・h/mL）	妊娠 21 日	240	1040	975	/	779（妊娠 17 日）
		授乳 21 日	338	763	485	/	/
	無毒性量	母動物の一般毒性に対する無毒性量：500 mg/kg/日 生殖能に対する母動物の無毒性量：500 mg/kg/日，出生児の無毒性量：500 mg/kg/日					

—：特記すべき所見なし      ↑：増加      ↓：減少      /：測定せず<sup>d)</sup>      （平均値±S.D.）  
a)：血液生化学的検査，尿検査に 10 匹，TK 測定に 15 匹使用      b)：10%（w/v）液 1mL を午後 2 時に 2 分以上かけて静脈内注射  
c)：出生時からの哺育率  
統計学的処理：ANOVA+Levene 検定，Williams 検定（母動物体重・増加量，摂餌量，出生児数，生存児体重，妊娠期間，分娩時間，  
妊娠率，血液生化学的検査，尿検査），Kruskal-Wallis 検定+Shirley 検定（生存率），Fisher's exact 検定（生殖指数，交尾指  
数），Cochran Armitage 検定（生殖指数，交尾指数，E-maze 評価）      \*：p<0.05，\*\*：p<0.01，<sup>+</sup>：Shirley 検定，p<0.05

表二-19 ラットの胚・胎児発生に関する試験

報告者 (実施施設)		( , イギリス国)			
試験方法	動物	CD ラット, 妊娠雌 10~12 週齡, 体重: 201~287g (妊娠 5 日), 1 群交尾雌各 22 匹 (TK 用に投薬群のみ 3 匹追加)			
	薬物	リン酸オセルタミビル (溶媒: 酢酸緩衝液, pH 4.0)			
	投与経路・期間	経口投与 (強制), 妊娠 6~17 日 (交配確認日: 妊娠 0 日), 帝王切開: 妊娠 20 日			
	投与量	0 (溶媒), 50, 250, 1500 mg/kg/日, 投与容量 10 mL/kg			
母動物	投与量 (mg/kg/日)	0	50	250	1500
	妊娠動物数	22	20	21	21
	死亡	0	0	0	0
	一般症状	—	—	—	—
	体重 (g; 妊娠中)	—	—	—	増加量 ↓ (投与期間)
	5 日	245 ± 19	245 ± 13	245 ± 14	249 ± 17
	6 日	247 ± 19	249 ± 15	248 ± 15	251 ± 15
	17 日	328 ± 28	327 ± 22	329 ± 24	323 ± 21
	20 日	362 ± 31	365 ± 29	367 ± 28	367 ± 22
	摂餌量	—	—	—	↓ (投与期間)
	黄体数	14.0 ± 2.3	15.0 ± 2.1	14.0 ± 2.1	14.6 ± 2.5
	着床数	13.5 ± 1.9	14.0 ± 1.3	13.0 ± 1.6	13.6 ± 1.7
	着床率 (%)	95.3	97.2	97.0	94.7
胎児	剖検	—	—	—	—
	生存胎児数	13.0 ± 2.2	13.6 ± 1.4	12.6 ± 1.8	12.9 ± 1.9
	死亡胎児数	0	0	0	0
	早期死亡胚数	13	8	8	15
	着床前損失率 (%)	2.9	5.9	7.2	5.7
	着床後損失率 (%)	4.7	2.8	3.0	5.3
	性比 (雄/雌)	145/140	143/128	134/130	131/139
	体重 (g)	雄 3.68 ± 0.28 雌 3.46 ± 0.27	雄 3.61 ± 0.20 雌 3.44 ± 0.25	雄 3.79 ± 0.24 雌 3.55 ± 0.23	雄 3.72 ± 0.24 雌 3.56 ± 0.19
	胎盤重量 (g)	0.57 ± 0.14	0.55 ± 0.04	0.57 ± 0.06	0.54 ± 0.06
	外形及び内臓検査	薬物関連の異常は認められなかった			
	無眼球症	0/285	0/271	0/264	1/270
	胸腔無名動脈欠損	0/285	1/271	0/264	0/270
	腹部出血	1/285	1/271	0/264	0/270
	骨格検査	薬物関連の異常は認められなかった			
	頰弓骨化遅延	1/147	3/141	2/137	1/138
	側頭鱗骨化遅延	14/147	6/141	3/137	6/138
	胸椎骨中心未骨化	1/147	0/141	2/137	1/138
	胸椎骨中心二分	1/147	7/141	4/137	0/138
	第 7 腰椎骨	0/147	0/141	1/137	0/138
	仙椎骨神経弓未骨化	0/147	0/141	2/137	1/138
	仙椎骨神経弓骨化遅延	34/147	47/141	28/137	26/138
	14 肋骨	0/147	1/141	0/137	0/138
	14 肋骨痕	17/147	15/141	9/137	14/138
	第 3 胸骨骨化遅延	0/147	0/141	3/137	8/138* D**
母動物	TK 試験	活性体 (Ro64-0802) は用量相関性の増加を示し, ラット 1 ヶ月試験結果と相関した			
	Cmax (ng/mL)	妊娠 17 日	3770	13300	63600
	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)	妊娠 17 日	13.4	101	825
無毒性量		母動物の一般毒性に対する無毒性量: 250 mg/kg/日 生殖能に対する母動物の無毒性量: 250 mg/kg/日, 胎児の無毒性量: 1500 mg/kg/日			

—: 特記すべき所見なし D: 用量相関性 ↓: 減少 (平均値 ± S.D.)  
 統計学的処理: ANOVA + Levene 検定, Williams 検定 (体重, 体重増加量, 摂餌量, 黄体数, 着床数, 生存胎児数, 胎児体重), Kruskal-Wallis 検定 + Shirley 検定 (着床前・後損失率, 雄胎児率), Kruskal-Wallis 検定 + Fisher's exact 検定 (胎児の奇形), \*: p<0.05, \*\*: p<0.01

表二-20 ウサギの胚・胎児発生に関する試験

報告者 (実施施設)		( , イギリス国)			
試験方法	動物	ニュージーランド白色ウサギ, 雌 4 ヲ月齡, 体重: 3~4 kg, 1 群交尾雌各 23 匹(TK 用に投薬群のみ 3 匹追加)			
	薬物	リン酸オセルタミビル (溶媒: 酢酸緩衝液, pH 4.0)			
	投与経路・期間	経口投与 (強制) 妊娠 6~18 日, 帝王切開: 妊娠 28 日			
	投与量	0 (溶媒), 50, 150, 500 mg/kg/日, 投与容量 10 mL/kg			
母動物	投与量 (mg/kg/日)	0	50	150	500
	妊娠動物数	23	20	21	19
	評価妊娠動物数	23	20	21	12
	死亡	—	—	—	2 例: 妊娠 19, 20 日に瀕死屠殺 <sup>a)</sup> , 5 例: 流産兆候後に屠殺
	一般症状	—	糞便 ↓ (用量相関性)		
	体重 (kg)	—	—	増加量 ↓ (投与期間中; 軽度)	↓ (投与期間中)
	妊娠 6 日	3.50 ± 0.32	3.48 ± 0.37	3.56 ± 0.34	3.53 ± 0.29
	妊娠 18 日	3.72 ± 0.32	3.71 ± 0.31	3.71 ± 0.33	3.26 ± 0.38***
	妊娠 28 日	3.88 ± 0.34	3.86 ± 0.32	3.89 ± 0.33	3.68 ± 0.27
	摂餌量	—	—	↓ (投与期間中)	↓ (妊娠 6~22 日)
	黄体数	10.6 ± 2.5	9.7 ± 2.2	10.0 ± 2.6	9.9 ± 2.0
	着床数	8.7 ± 3.6	8.8 ± 2.7	9.6 ± 2.8	8.8 ± 2.4
	生存胎児数	7.9 ± 3.4	8.4 ± 2.6	8.9 ± 2.5	7.7 ± 2.9
	早期胚死亡	6	2	7	3
胎児	後期胚死亡	10	6	8	10
	死亡胎児数	1	0	0	1
	着床前損失率 (%)	18.0	11.0	4.4	12.2
	着床後損失率 (%)	7.9	4.8	6.6	14.1
	性比 (雄/雌)	92/90	78/89	96/91	58/34
	体重 (g)	雄 36.7 ± 5.9 雌 35.0 ± 4.7	雄 36.3 ± 3.4 雌 36.6 ± 4.2	雄 34.9 ± 4.1 雌 34.7 ± 5.1	雄 35.2 ± 3.3 雌 35.2 ± 4.8
	胎盤重量 (g)	4.35 ± 1.30	4.17 ± 0.77	3.95 ± 0.56	4.28 ± 0.69
	外形及び内臓検査	—	—	—	—
	外脳症	1/182	0/167	0/187	0/92
	左総頸動脈起始異常 <sup>≠</sup> (無名動脈より分岐)	25/182	30/167	30/187	33/92 * D* (背景データ範囲内)
	臍ヘルニア	0/182	0/167	1/187	0/92
	骨格検査	異常 — 変異 —	—	—	—
	胸椎 13	71/182	77/167	101/187	53/92
	尾椎 ≤ 14	5/182	9/167	5/187	11/92 * D*
	過剰 13 肋骨	71/182	77/167	101/187	53/92
	13 肋骨痕	18/182	30/167	24/187	14/92
母動物	TK 試験				
	オセルタミビル C <sub>max</sub> (ng/mL)	妊娠 18 日	5750	9310	27900
	オセルタミビル AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)		9.62	20.2	109
	Ro64-0802 C <sub>max</sub> (ng/mL)		7240	17500	73200
	Ro64-0802 AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)		17.0	45.8	306
無毒性量		母動物の一般毒性に対する無毒性量: 50 mg/kg/日未満 生殖能に対する母動物の無毒性量: 50 mg/kg/日, 胎児の無毒性量: 150 mg/kg/日			

—: 特記すべき所見なし ↑: 増加 ↓: 減少 /: 実施せず  
a): 妊娠 20 日屠殺例は流産も推定された TK 測定: 妊娠 18 日  
≠: 左総頸動脈起始異常 (左総頸動脈の無名動脈からの分岐) の実施施設の背景データは 1.9~40.5% である。  
統計学的処理: ANOVA+Levene 検定, Williams 検定 (体重, 体重増加量, 摂餌量, 黄体数, 着床数, 生存胎児数, 胎児体重), Kruskal-Wallis 検定+Shirley 検定 (着床前・後損失率, 雄胎児率), Kruskal-Wallis 検定+Fisher's exact 検定 (胎児の奇形), D: Cochran Armitage 検定 \* : p<0.05, \*\*\*: p<0.001 (平均値±S.D.)