

表 1 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均各組織中濃度 n=4 (µg/g±標準偏差)

組織	残留物	投与後時間 (日)			
		4	12	24	36
肝臓	未変化体	2.47±0.32	1.18±0.23	0.583±0.104	0.210±0.064
	残留マーカー*1	2.54±0.25	1.32±0.24	0.538±0.069	0.192±0.060
	総放射活性*1	2.85±0.42	1.39±0.23	0.565±0.101	0.196±0.056
腎臓	未変化体	6.80±0.65	2.6±0.99	0.84±0.18	0.255±0.078
	残留マーカー*1	5.34±0.64	2.03±0.70	0.698±0.134	0.220±0.068
	総放射活性*1	6.61±0.55	2.50±0.84	0.793±0.160	0.266±0.077
筋肉	未変化体	0.620±0.054	0.135±0.027	0.0464±0.0120	0.0176±0.0048
	残留マーカー*1	0.557±0.037	0.115±0.293	0.0436±0.0121	0.0116±0.0041
	総放射活性*1	0.613±0.039	0.124±0.026	0.058±0.006	<LLOQ
注射部位	未変化体	4.86±0.52	2.40±0.74	1.44±0.21	0.814±0.425
	残留マーカー*1	4.14±0.58	2.14±0.64	1.30±0.18	0.680±0.370
	総放射活性*1	4.73±0.69	2.44±0.61	1.40±0.31	0.76±0.41
皮膚/脂肪	未変化体	0.0991±0.0318	0.0282±0.0168	0.0121±0.0048	0.0206±0.0240
	残留マーカー*1	0.182±0.041	0.0437±0.0249	0.0125±0.0074	0.0042*2±0.0020
	総放射活性*1	0.478±0.058	0.178±0.041	0.100±0.000*3	<LLOQ

残留マーカー：2N HCl による組織の酸消化により生成される共通フラグメント

LLOQ：定量下限値 (12 cpm)

\*1：濃度はツラスロマイシン当量

\*2：検出限界下限値未満の 1 例は除外して平均値を算定

\*3：定量限界下限値未満の 2 例は除外して平均値を算定

肝臓及び腎臓において残留マーカーと未変化体の消失は平行する消失曲線を示した。各組織における主要残留物は未変化体であった。未変化体と総残留物の比率は、肝臓 0.96、腎臓 1.02、筋肉 0.96、皮膚/脂肪 0.18、残留マーカーと総残留物の比率は肝臓 0.94、腎臓 0.83、筋肉 0.86、皮膚/脂肪 0.28 であった。

#### (7) 薬物動態試験 (豚・代謝物) (参照 12)

薬物動態試験 (豚・分布) で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物を同定した。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、60～95% を占めた。その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

皮膚/脂肪では、デンスアミン N-オキシドと同定された代謝物が、残留放射活性の 19.7% を占めたが、皮膚/脂肪における残留放射量は試験期間の全時点で他のいずれの組織よりはるかに低かった。皮膚/脂肪以外のすべての組織で総放射活性の 6.2% を超える代謝物はなかった。

#### (8) 薬物動態試験 (豚・排泄) (参照 13)

豚 (約 3 ヶ月齢、雌及び去勢雄、計 18 頭<sup>19</sup>) に <sup>14</sup>C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1～5 及び 12、23、35 日<sup>20</sup>の尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。排泄物中の放射活性は尿中で投与 24 時間以内、糞中で投与 3 日以内にピークを示した。また、投与 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、投与 35 日までに尿と糞を併せ約 95.8% 以上が排泄された。

各薬物動態試験の結果を表 2～4 にまとめた。

表 2 牛及び豚のツラスロマイシン投与における血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
牛	皮下	2.5	0.5～1.8	0.36～1.3	58～99
			0.25	0.41	92
			0.25	0.41	87
	静脈内		投与直後	2.0	65
			投与直後	5.98	96
			測定不可。吸収率は 10% 以下と推定		
豚	経口	0.5	0.58	91	
	筋肉内	0.25	0.616	75.6	
		0.917	0.711	61.5	
		投与直後	9.68	67.5	
	静脈内				

表 3 牛及び豚のツラスロマイシン投与における肺組織中濃度 (µg(力価)/g)

動物種	投与経路	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	投与後時間 (h)	
			168	360
牛	皮下	2.5	2.4	1.2
			1.7	0.9
	静脈内		2.2	0.7
			1.5	0.8
豚	経口	0.13*		
	筋肉内	1.58		
		1.38	0.78	
	静脈内	1.44	0.77	

\*：3/6 例から検出された

<sup>19</sup> 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

<sup>20</sup> 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。

表 4 牛及び豚の<sup>14</sup>C標識ツラスロマイシン投与における放射活性排泄率 (%)

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試料	投与後時間 (日)		
				5	35	47
牛	皮下	2.5	尿	24.1	62.8	68.7
			糞	23.7		
豚	筋肉内		尿	27.5	95.8	
			糞	43.5		

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚①) (参照 14)

豚 (LWD 系、3~4 ヶ月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群、去勢雄及び雌各 1 頭/対照群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群: 無投与) し、経時的 (投与 2、5、10、15 及び 20 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 5 に示した。

表 5 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=4 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)					
	対照 (n=1)	2	5	10	15	20
筋肉	<0.03	1.14	0.70	0.27	0.16	0.09
脂肪	<0.03	0.54	0.37	0.24	0.15	0.07
肝臓	<0.03	2.21	2.39	1.95	1.15	0.91
腎臓	<0.03	8.64	3.78	3.27	2.10	1.31
小腸	<0.03	0.81	0.67	0.55	0.36	0.27
注射部位筋肉*1	<0.03	31.25	13.74	10.40	6.63	5.38
注射部位周辺筋肉*2	<0.03	5.41	1.74	1.35	0.95	0.36
注射部位 500 g 相当*3	<0.03	8.91	4.46	2.76	1.89	1.63

定量限界: 0.03 µg/g

\*1: 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取。

\*2: 注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400~404 g 採取。

\*3: 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製

投与 2 日後では、最も高い残留濃度は注射部位筋肉 (31.25 µg/g) で認められ、次いで注射部位 500 g 相当 (8.91 µg/g)、腎臓 (8.64 µg/g)、注射部位周辺筋肉 (5.41 µg/g) 及び肝臓 (2.21 µg/g) であった。各組織中残留は、時間の経過に伴い減少し、投与 20 日後には全て投与 2 日後の 50 %以下にまで減少した。筋肉、脂肪及び小腸における濃度は、投与 5 日後には 0.7 µg/g 以下であった。

### (2) 残留試験 (豚②) (参照 15)

豚 (3~4 ヶ月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群) にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群: 無投与) し、経時的 (投与 5、12、18、25 及び 36 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント (残留マーカー) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 6 に示した。

表 6 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=6 (µg±標準偏差)

組織	投与後時間 (日)					
	対照	5	12	18	25	36
肝臓	<LLOQ	1.7±0.3	0.96±0.13	0.73±0.17	0.28±0.04	0.15±0.04
注射部位*1	<LLOQ	2.3±0.3	1.5±0.6	1.1±0.3	0.5±0.4	0.6±0.2
腎臓	<LLOQ	2.9±0.5	1.2±0.2	0.8±0.3	0.31±0.07	0.17±0.06
筋肉	<LLOQ*2	0.44±0.15	0.095±0.015	0.07±0.04	0.035±0.019	0.018±0.007
皮膚/脂肪	<LLOQ*2	0.23±0.06	0.11±0.05	0.06±0.03	0.02±0.009	0.015±0.008

LLOQ: 定量下限値 (組織分取検体の量と処理した抽出物分取検体の量に依存した。)

\*1: 筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取。

\*2: 一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーションの可能性が考えられた。

投与 5 日後では、最も高い残留濃度は腎臓 (2.9 µg/g) で認められ、次いで注射部位 (2.3 µg/g) 及び肝臓 (1.7 µg/g) で認められた。各組織中残留は時間の経過に伴い減少し、投与 5 日後に高濃度に認められた腎臓、注射部位及び肝臓では、投与 36 日後には約 30 %以下にまで減少した。筋肉及び皮膚/脂肪における濃度は、投与 5 日後には 0.5 µg/g 未満であった。注射部位を含む全ての組織において、投与 36 日後には ppb レベルにまで減少した。

## 3. 急性毒性試験 (参照 16、17)

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹群) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシン A の経口投与では 2,000 mg(力価)/kg 体重までの単回投与で死亡は認められなかった。ツラスロマイシンの静脈内投与では 10 mg(力価)/kg 体重<sup>21</sup>の単回投与では死亡は認められなかったが、30 mg(力価)/kg 体重<sup>21</sup>では全例が死亡した。(参照 16)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹群<sup>22</sup>) を用いた急性毒性試験において、ツラスロマイシンの経口投与では 1,000 mg(力価)/kg 体重<sup>23</sup>まで、静脈内投与では 30 mg(力価)/kg 体重<sup>23</sup>までの単回投与で死亡は認められなかった。(参照 17)

<sup>21</sup> ツラスロマイシン A としての用量。

<sup>22</sup> 30 mg/kg 体重の静脈投与については 1 頭。

<sup>23</sup> ツラスロマイシン A としての用量。

#### 4. 亜急性毒性試験

##### (1) 1ヶ月間亜急性毒性試験(ラット) (参照 18)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (10、50 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日<sup>24</sup>) による 1ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態、体重及び摂餌量では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日<sup>24</sup>群で単球及び好酸球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、200 mg(力価)/kg 体重/日<sup>24</sup>群の雄で AST 及び ALT の高値が認められた。

臓器重量では、200 mg(力価)/kg 体重/日<sup>24</sup>群の雄で肝臓比重量の低値が認められた。

尿検査、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 50 mg(力価)/kg 体重/日<sup>24</sup>と考えられた。

##### (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット) (参照 19)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、15 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日) による 3ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、15 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で AST 及び ALT の高値、100 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で AST 及び ALT、雌でコハク酸脱水素酵素 (SDH) の高値、雄で総タンパク質、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投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日群について 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。

以上より、本試験における NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

また、本試験の衛星群<sup>25</sup>を用いて、肺組織中のツラスロマイシン濃度を測定した。肺組織中のツラスロマイシン濃度は高投与量でより高値が認められた。経時的には投与開始 30 日後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。

##### (3) 1ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ) (参照 20)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5、

15 及び 50 mg(力価)/kg 体重/日<sup>26</sup>) による 1ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められ、50 mg(力価)/kg 体重/日<sup>26</sup>群の 3 例で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、心電図、眼検査、尿検査及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、50 mg(力価)/kg 体重/日<sup>26</sup>群の雄で ALT 及び AST の上昇、雌で AST の上昇が認められ、雄では総タンパク質及びグロブリンの軽度の低値が認められた。

臓器重量では、50 mg(力価)/kg 体重/日<sup>26</sup>群の雌で腎臓の絶対及び比重量に高値が認められた。

血圧では、50 mg(力価)/kg 体重/日<sup>26</sup>群の雄で低下がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日<sup>26</sup>と考えられた。

##### (4) 3ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ) (参照 21)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、5.7、17.0 及び 56.7 mg(力価)/kg 体重/日) による 3ヶ月間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の 1 例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。

一般状態では、対照群を含め軟便が認められたが、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で頻度が高かった。

体重、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧及び心電図に投与に起因する影響は認められなかった。

眼検査では 17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄各 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が、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。

血液学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、17.0 mg(力価)/kg 体重/日群の雌 1 例で AST、56.7 mg(力価)/kg 体重/日群の雌雄で ALT 及び AST の上昇が認められた。

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する影響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。

以上より、本試験における NOAEL は 5.7 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

<sup>24</sup> ツラスロマイシン A としての用量。

<sup>25</sup> 予備的に本試験群と並行して同様に被験物質投与された群。

<sup>26</sup> ツラスロマイシン A としての用量。

## 5. 慢性毒性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) (参照 22)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、2、5 及び 25 mg(力価)/kg 体重/日) による 1 年間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群にはクエン酸緩衝脱イオン水を投与した。

試験期間中に、死亡例は認められなかった。

一般状態では、投与群で散発的な流涎が認められたが、5 mg(力価)/kg 体重/日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、摂餌量、心拍数、呼吸数、体温、血圧、心電図、眼検査、血液学的検査及び尿検査に、投与に起因する影響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 及び 357 日後に行われており、25 mg(力価)/kg 体重/日群の雌で ALT 及び AST の上昇が認められた。雄においては AST が投与 85 日後以降に上昇傾向を示し、投与 176 日後で有意であった。

臓器重量では、25 mg(力価)/kg 体重/日群で精巢の絶対及び比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、投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、5 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で認められた散発的な流涎をもとに、本試験における NOEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。しかしながら、この影響の程度はごくわずかで、統計学的には検証できていない。また、頻度に差はあるが対照群を含めて認められており、被験物質投与に用いられた媒体の pH が弱酸性であることの影響があるものと思われる。さらには、関連した病変、特に消化管に病変は認められておらず、慢性毒性影響の評価指標としては適切でないと考えられる。このため、本試験で毒性影響と認められる指標は血液生化学的検査におけるいくつかのパラメータの変化で、NOAEL は 5 mg(力価)/kg 体重/日であると判断された。

なお、25 mg(力価)/kg 体重/日群の初回投与及び 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、2 mg(力価)/kg 体重/日群では初回及び 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 及び 321 µg(力価)/g で高投与量群でより高かったが、先の 3 ヶ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。

## 6. 発がん性試験

発がん性試験については実施されていない。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット) (参照 23)

ラット (SD 系) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、15、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日) による 2 世代繁殖毒性試験を実施した。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施した。

F<sub>0</sub> 世代では、雌雄各 30 匹/群に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠、

ほ育期間を通じ、F<sub>1</sub> 離乳後の剖検時まで投与した。F<sub>1</sub> 世代は離乳時に雌雄各 30 匹/群を交配のため選抜した。F<sub>1</sub> 動物には F<sub>0</sub> と同様に交配開始前に最低 70 日間投与し、さらに交配、妊娠及びほ育期間を通じ、F<sub>2</sub> 離乳後の剖検時まで投与した。F<sub>2</sub> 児動物は離乳時に剖検した。

一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。体重増加抑制が、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の 100 mg(力価)/kg 体重/日群の雄で散発的に認められ、雌では F<sub>1</sub> 世代の 50 mg(力価)/kg 体重/日群で妊娠 0~4 日、100 mg(力価)/kg 体重/日群で妊娠 0~20 日に認められた。摂餌量は、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の 100 mg(力価)/kg 体重/日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 F<sub>0</sub> 世代の投与 9 及び 18 週で実施されたが、総タンパク質の低値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 9 及び 18 週、AST の高値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 18 週並びに BUN の低値が 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄の投与 9 週、雌の投与 18 週及び全投与群の雄の投与 18 週で認められた。肝臓の絶対及び比重量の減少が F<sub>0</sub> 世代の全投与群の雌雄にみられ、F<sub>1</sub> 世代においても肝臓の比重量が全投与群の雄と 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌で減少した。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 (受胎率、交尾率、同居から交尾までの日数、妊娠率、分娩率及び発情周期) には、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> とともに投与の影響は認められなかった。

F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 新生児の性比、生存出生児数、分娩後生存率及び性成熟までの日数に投与の影響は認められなかった。離乳時の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児の剖検及び臓器重量に被験物質の投与に起因す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ついての LOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、生殖発生毒性に対する NOAEL は本試験における最高用量である 100 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

### (2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 24)

ラット (SD 系、22 匹/群) を用いたツラスロマイシンの強制経口投与 (0、15、100 及び 200 mg(力価)/kg 体重/日) 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とおりであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 17 日まで行い、妊娠 20 日に帝王切開した。対照群にはクエン酸媒体を投与した。

母動物に死亡は認められず、一般状態でも投与に起因する影響は認められなかった。100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、体重減少はみられなかったが、妊娠 6~9 及び 9~12 日の摂餌量の減少が認められた。

試験実施機関の背景データの範囲内の変化ではあったが、100 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で、総吸収胚率、着床後胚死亡率の有意な増加及び 1 腹当たり生存胎児率の有意な低下が認められた。15 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群で雌雄の胎児体重の有意な低下がみられた。黄体数、着床前胚死亡数、着床数及び性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格観察においても奇形や変異の発現率に投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験の母動物に対する NOAEL は 15 mg(力価)/kg 体重/日、胎児に対す