

## デスメディファムのイヌを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-16)

試験機関：

報告書作成年：1986年[GLP]

検体の純度：98.3%

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時 16～23週齢 系統不明

体重 雄9.6～14.4kg、雌9.6～13.3kg

投与期間：90日間（1985年 7月 8日～10月10日）

投与方法：検体を飼料に 0、1、5及び150ppmの濃度で混入し、毎日500g 給餌して90日間にわたって摂取させた。混餌飼料の調製は毎週行った。

### 用量設定根拠：

投与量の設定は1群雌雄各3匹のビーグル犬を用いて6週間0、1及び15ppmの濃度の検体混餌飼料を摂取させた予備試験（試験成績に添付）に基づいた。その結果、15ppm群にごく軽度の赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下が認められたのみであったことから、本試験の用量を1、5及び150ppmと設定した。

### 試験項目及び結果：

#### 1) 一般状態及び死亡率

一般状態及び生死を毎日2回、週末は1回観察した。

死亡動物及び一般状態の変化はいずれの群にも認められなかった。

#### 2) 摂餌量及び飼料効率

摂餌量を投与前及び投与期間中、毎週測定した。

摂餌量には投与に関連する影響は認められなかった。

摂餌量から算出した1日当たり平均検体摂取量は下表の通りであった。

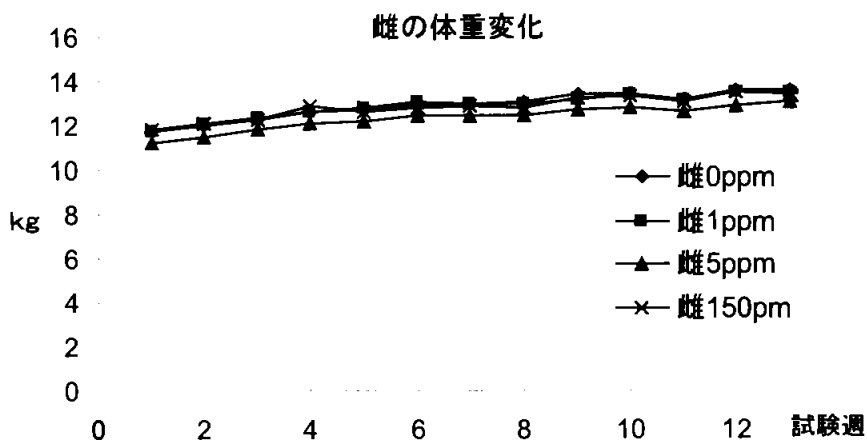
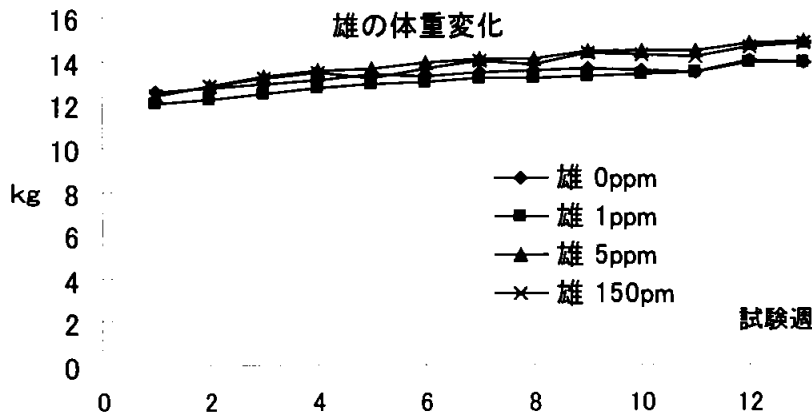
表1. 検体摂取量

投与群 (ppm)		1	5	150
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.035	0.17	4.97
	雌	0.035	0.19	5.50

#### 3) 体重変化

投与前及び投与期間中、体重を毎週測定した。

体重の変化を図に示す。投与の影響は認められなかった。



#### 4) 眼科学的検査

投与前及び投与終了時に、全動物について散瞳後検査した。

投与の影響は認められなかった。

#### 5) 心電図検査

投与前及び投与終了時に全動物について心電図をとり、心拍数、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、P波、RT波を計算した。

投与の影響は認められなかった。

#### 6) 血液学的検査

全動物について投与前及び投与後15、29、43、57、71及び85日に採血し、次の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、メトヘモグロビン(Met. Hb)、網状赤血球数(Retic)、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、ハイイツ小体、活性部分トロンボプラスチン時間。また、白血球百分率、プロトロンビン時間及び赤血球沈降速度について投与後29、57及び85日のみ検査を実施した。

対照群と比べ有意差の見られた項目を下表に示す。

表2. 血液学的検査結果

性	雄									雌		
	1			5			150			5	150	
投与群 (ppm)												
検査時期(日)	57	71	85	29	71	85	43	57	71	85	85	85
MCHC				↓ 95								
白血球数	↑ 135	↑ 147	▲ 185								↑ 152	
Retic					↑ 400	↑ 200						
Met. Hb							↑ 145	▲ 178	↑ 189	↑ 160		↑ 150

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの、

↑ ↓ : P<0.05, ▲ ▼ : P<0.01 (Student の t 検定)

メトヘモグロビンが150ppm群の雄で投与後43、57、71及び85日、同群雌では投与後85日に有意に増加し検体投与に関連した変化と考えられた。しかしながら赤血球系に変化はみられず、また動物に貧血症状は認められないことから、毒性的意義はないものと考えられた。

5ppm群の雄では網状赤血球が増加し、メトヘモグロビンの増加に関連した可能性も考えられたが、150ppm群ではいずれの検査時にも認められなかったことから投与による影響ではないと考えられた。その他にMCHC及び白血球数に有意差が認められたが、いずれも用量との関連はみられないことからこれらは偶発的な変化と考えられた。

#### 7) 血液生化学的検査

全動物について投与前及び投与後30、58及び86日に採血し、次の項目を検査した。

コレステロール、グルコース、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、カルシウム、リン酸、ナトリウム、カリウム、塩化物、総トリヨードサイロニン(総T3)、サイロキシシン(T4)、サイロキシシン結合能(T4結合能)、遊離サイロキシシン(遊離T4)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、クレアチンキナーゼ(CPK)、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びA/G比。

対照群と比較して有意差が認められた項目を下表に示す。

表3. 血液生化学的検査結果

性	雄						雌		
	5		150			1	150		
投与群 (ppm)									
検査時期(日)	58	86	30	58	86	30	58	86	
カリウム			↓ 91	↓ 91					
遊離T4			↑ 124						
T4			↑ 122				↓ 79	↓ 79	
CPK				▼ 68		↑ 180			
T4結合能	▼ 92			▼ 92					
グルコース		↑ 115		↑ 117	↑ 118				
グロブリン	↑ 110								

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの、

↑ ↓ : P<0.05, ▲ ▼ : P<0.01 (Student の t 検定)

雌の150ppm群でT4の低下が58及び86日の検査時に認められた。しかし同群雄の30日には反対に上昇しており、また甲状腺に病理組織学的変化は認めなかったことから、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。グルコースが雄で5ppm群は86日に、150ppm群は58及び86日に有意に増加していたが、程度は軽度であり、本項目は変動幅が大きいことから毒性学的な意義はないものと考えられた。その他の有意差が認められた項目はいずれも用量との関連がないか、経時的変化ではなく偶発的な変化と考えられた。

#### 8) 尿検査

全動物について投与前及び投与後30、58及び86日に採尿し、次の項目について検査した。

pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、血液及び沈渣。

投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

#### 9) 臓器重量

投与終了時に全動物を解剖し次の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、生殖腺。

対照群と比較して有意差が認められた臓器を下表に示す。

表4. 臓器重量

性		雄	雌	
投与群 (ppm)		150	1	5
肺	対体重比		↑ 125	
脾臓	対体重比			↑ 141
副腎	対体重比	↓ 82		
下垂体	実重量		↓ 80	↓ 74
	対体重比		↓ 86	↓ 71

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの、  
↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Student の t 検定)

下垂体実重量及び対体重比が雌の1及び5ppmで低下した。しかし、150ppm群では下垂体重量に変化はなく、偶発的な変化と考えられた。その他の有意差のみられた項目はいずれも用量との関連性がなく投与との関連はないものと考えられた。

#### 10) 肉眼的病理検査

投与終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

### 11) 病理組織学的検査

投与終了時、全動物について以下の臓器及び組織を摘出し、病理標本を作製して組織学的検索を行った。

脳、下垂体、脊髄、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、心臓、副腎、甲状腺、胃、食道、動脈、気管、精巣及び精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、胸腺、唾液腺、乳腺、膀胱、胆嚢、坐骨神経、脊髄、リンパ節（下顎及び腸間膜）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、骨格筋、眼、舌、皮膚及び異常組織。

主な病変を下表に示す。

表5. 主な病理組織学的所見

性	雄				雌			
投与群 (ppm)	0	1	5	150	0	1	5	150
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
耳下腺 単核細胞浸潤	0	0	1	0	1	1	1	3
下垂体 嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	3

耳下腺の単核細胞浸潤が雌の150ppmで3例認められたがこの程度は軽度であり毒性学的な意義はないものと考えられた。同じく雌の150ppmで下垂体に嚢胞が認められたが、下垂体の機能に関連した影響はなんら認められなかったことから、毒性学的に重要なものとは考えられなかった。

以上の結果、デスメディファムの90日間ビーグル犬に混餌投与した影響として、150ppm群雌雄にメトヘモグロビンの有意な増加が認められたのみであった。しかしその他の赤血球系に変化はみられず、動物に貧血症状はみられなかったこと、また、より長期間のイヌを用いた52週間試験（資料No. 原体-25）で300ppmにおいてメトヘモグロビンが認められなかったことから、本試験における無毒性量は150ppm（雄4.97mg/kg/日、雌5.50mg/kg/日）以上と判断された。

なお、最大無作用量は5ppm（雄 0.17mg/kg/日、雌 0.19mg/kg/日）と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある  
デスメディファムのイヌにおける90日間混餌投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-17)

試験機関：

報告書作成年：1991年[GLP]

検体の純度：98%

供試動物：ビーグル犬 1群雌雄各4匹

試験開始時5~6ヶ月齢、体重 雄8.8~10.0g, 雌7.5~9.4kg

投与期間：90日間（1990年12月3日~1991年3月4-6日）

投与方法：検体を0、100、500及び1500ppmの濃度で飼料に混合し約90日間摂取させた。  
飼料は1匹当たり1日400gの制限給餌とした。検体混入飼料は毎週調製した。  
用量設定根拠不明

試験項目及び試験結果：

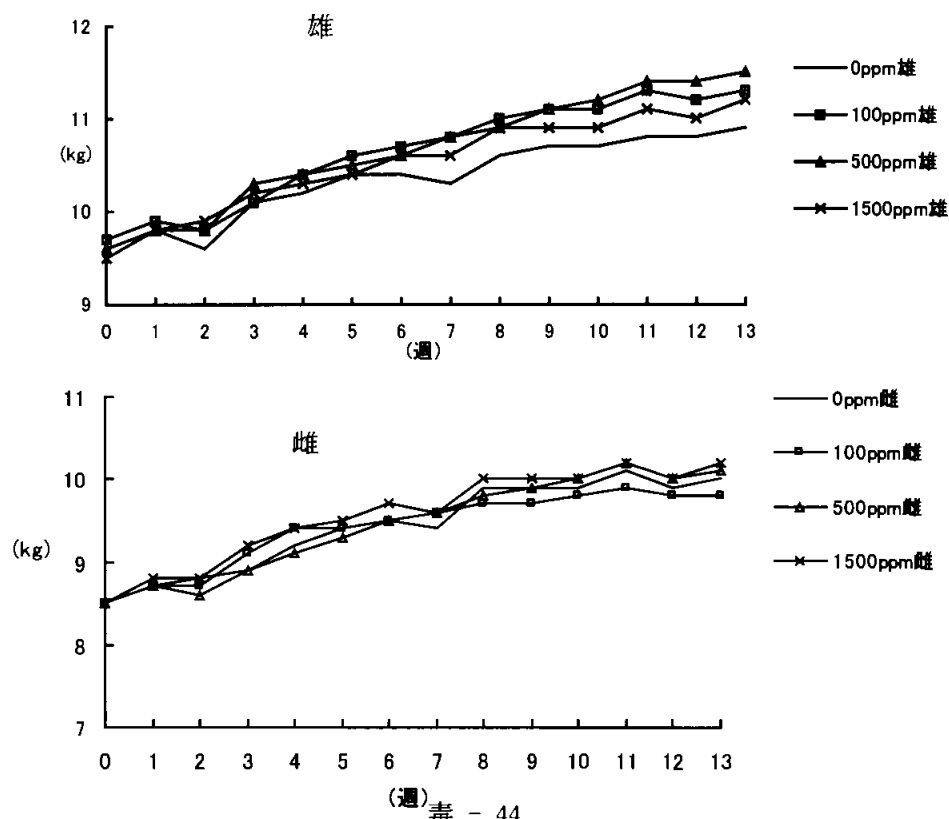
一般状態及び死亡率；全動物について、一般状態及び行動を毎日観察した。

全群で死亡例はみられず、また検体の投与に起因した一般状態の変化はみられなかった。

体重変化；体重は週1回測定した。

投与による影響はみられなかった。

図1. 体重推移



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある  
 摂餌量；摂餌量は毎日測定した。

投与による影響はみられなかった。検体摂取量を算定した結果を以下に示す。

表1. 検体摂取量(mg/kg/日、申請者が計算)

投与量(ppm)		100	500	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.73	18.6	55.6
	雌	4.22	21.0	62.2

血液学的検査；投与開始前、投与後6週目および12週に、全例について頸部静脈より  
 EDTA処理で採血し、以下の項目を測定した。採血前は一夜絶食とした。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、網状赤血球数、白血分  
 画、血小板数、プロトロンビン時間、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量  
 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)

統計学的有意差がみられた項目について結果を表2に示す。

1500ppm群の雌で網状赤血球数が6及び12週目に上昇した。雌の100ppm群で12週時  
 にみられた網状赤血球の低下は変化が逆であり、また500ppmではなんら変化がみ  
 られないことから偶発的な変化と考えられた。

1500ppm雌の12週目にはヘモグロビン及びMCHCの低下もみられ、検体投与に関連  
 したものと考えられた。雄の500ppm群で6週時に認められたヘモグロビンの低下  
 は1500ppm群ではみられないことから、毒性学的に意味のある変化とは考えられ  
 なかった。

また血小板の上昇が6週時に雄の500ppm以上及び雌の1500ppm群でみられたが、雌  
 雄1500ppm群の12週時には変化がみられず、偶発的な変化と考えられた。

表2 血液学的検査

性 別	雄		雌		
	500	1500	100	1500	
投与群 (ppm)	500	1500	100	1500	
検査時期(週)	6	6	12	6	12
ヘモグロビン量	↓89				↓85
網状赤血球数			↓64	↑256	↑194
血小板数	↑133	↑146		↑135	
MCHC					↓96

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

↑↓：P<0.05    ◆◆：P<0.01 (t-test, あるいはKruskal-Wallis ANOVA)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

血液生化学的検査；血液学的検査の採血と同時に全動物を対象として、ヘパリン処理して採血し、血漿を用いて以下の測定を実施した。

ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、総ビリルビン、糖、尿素窒素(BUN)、コレステロール、総蛋白、アルブミン、A/G比、乳酸脱水素酵素(LDH)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)及びクレアチニン

統計学的な有意差がみられた項目について、表3に示す。

A/G比の低下が雌の1500ppmでいずれの検査時期にもみられた。コレステロールの上昇が1500ppm群雌雄で認められ雄は6週時のみ、雌は12週時のみで認められた。これらの変化は投与に関連した可能性も考えられたが、同様の変化はその他の試験では認められず、毒性学的に意義のある変化とは考えなかった。またビリルビンの上昇が12週目に雌の100及び1500ppm群でみられたが、500ppmではみられないことから毒性学的に意味のあるものとは考えなかった。

表3 血液生化学検査

性別	雄		雌		
投与群 (ppm)	1500		100	1500	
検査時期(週)	6	12	12	6	12
総ビリルビン			↑158		↑169
コレステロール	↑129				↑126
A/G比				↓81	↓79

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

↑↓: P<0.05    ↑↓: P<0.01 (t-test, あるいはKruskal-Wallis ANOVA)

尿検査；上記の及び生化学的検査と同時期に全動物を対象として、採血前の21時間絶食期間の後半17時間、動物を代謝ケージに収容し、尿量、蛋白、糖、潜血、ケトン体、比重、ビリルビン、ウロビリノーゲン、pH、尿沈渣について検査した。いずれの投与群においても変化はみられなかった。

臓器重量；投与終了後、全例について、ペントバルビタールによる深麻酔下で放血致死させ、心、肺、肝（胆嚢を含む）、腎、脾、副腎、膵、胸腺、精巣、卵巣、前立腺、子宮、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、脳の各重量を測定した。

対照群と比較して、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

甲状腺実重量及び対体重比が1500ppm群雌で上昇し、投与に関連したものと考えられた。

下垂体実重量及び対体重比が雄の500ppm群で上昇したが1500ppm群及び雌では認



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

また副腎実重量が500ppm以上の雄で上昇したが病理組織学的検査において関連する所見がみられないことから、毒性学的な意義は不明であった。

表4 臓器重量

性		雄		雌
投与群 (ppm)		500	1500	1500
副腎	実重量	↑ 122	↑ 126	
甲状腺	実重量			↑ 138 #
	対体重比			↑ 139
下垂体	実重量	↑ 129		
	対体重比	↑ 121		

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの、

↑↓ : P<0.05, ▲▼ : P<0.01 (Dunnett 検定) #体重との共分散分析においても統計学的に有意な上昇が認められた (P<0.05)。

眼科的検査；投与開始前、投与後6週目および12週に、全例について散瞳下で眼科的検査を行った。

検体の投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全例について剖検した。

いずれの動物においても検体の投与に起因した病変はみられなかった。

病理組織学的検査；対照群及び1500ppm群の全例について、以下の臓器について病理組織学的検査を実施した。肝臓及び甲状腺については100及び500ppm群の全例についても検査した。また脾臓については100及び500ppm群の雌についても検査した。

心、肺、肝、腎、脾、胆嚢、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、唾液腺、子宮、甲状腺（上皮小体を含む）、眼球、臍、副腎、胸腺、下垂体、大脳、中脳、小脳、延髄、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、舌、乳腺、皮膚、大腿筋、胸骨、食道、気管、大動脈弓、座骨神経、脊髄及び異常の見られた部位

また、胸骨/肋骨から骨髓塗抹標本も作製した。

主な病変を下表に示す。

表5 病理組織学的検査結果

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	500	1500	0	100	500	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	濾胞細胞肥大	0	1	2	4*	0	1	4*	4*
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	クッパー細胞血鉄素沈着	2	1	1	4	2	1	3	4
脾臓	検査動物数	4	0	0	4	4	4	4	4
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	2
骨髄	検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	細胞数増加、正赤芽球増加	0	-	-	0	0	-	-	3

- : 検査実施せず。\* : P<0.05 (Fisher検定、申請者実施)

甲状腺の濾胞細胞肥大が雄1500ppm、雌500ppm以上で統計学的に有意な頻度の増加が見られた。また統計学的有意差は伴わないものの雌雄の1500ppmで肝臓の血鉄素沈着、同群雌のみで脾臓の髓外造血及び骨髄の細胞数増加がみられた。これらは検体投与に関連した変化と考えられた。

以上からビーグル犬にデスメディファムを90日間混餌投与した結果、雌の1500ppmで網状赤血球の増加、ヘモグロビン及びMCHCの低下、甲状腺実重量及び対体重比の増加が、雌雄の1500ppmで肝臓のヘモジデリン沈着、雌のみで脾臓の髓外造血及び骨髄の細胞数増加、雄1500ppm、雌500ppm以上で甲状腺の濾胞細胞肥大が見られたことから、無毒性量は雄500ppm(18.6mg/kg/日)、雌100ppm(雌4.2mg/kg/日)と判断される。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-18)

試験成績の提出除外

本薬についての 21 日間反復経皮投与毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑩イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有する恐れがないと考えられることから、21 日間反復経皮投与毒性試験の提出は不要であると判断した。

(8) 90日間反復吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-19)

試験成績の提出除外

本薬についての90日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑪イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。

このようなことから、90日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

## (9) 反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-20)

本薬についての90日間反復経口投与神経毒性試験成績は実施していない。以下の根拠により提出除外(13生産第3986号の4.試験成績の除外について(2)-⑫-ア)にあてはまる。

### [除外根拠]

#### 1. ラットの90日反復経口毒性試験からの考察

ラットの90日反復経口毒性試験(1985年、資料 No. 14)において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

##### (1) 詳細な状態の観察項目

- ① 外観
- ② 体位
- ③ 姿勢
- ④ 自律神経系機能
- ⑤ 歩行の異常
- ⑥ 動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応
- ⑦ 神経系及び異常行動

以上についてレポートへの記載はない。

しかし、試験実施機関の標準操作手順書(SOP)では、「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動」の観察をおこなうこととしており、これらについて試験動物に何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが、本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### (2) 機能検査項目

- ① 刺激に対する感覚運動反応
- ② 握力
- ③ 自発運動量

本レポートには機能検査は行われていない。しかし機能検査に関連した何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### (3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

- ② 坐骨神経
- ③ 骨格筋
- ④ 脊髄
- ⑤ 眼球及びその付属器

致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

#### (4) その他の検査項目

##### ①脳重量

脳重量に関して、何ら毒性を示唆する所見はない。

##### ②眼科学的検査

眼科学的検査に関して、何ら毒性を示唆する所見はない。

#### 2. その他の試験(90日より長期の試験)からの考察

1年間反復経口投与毒性試験等において、以下のとおり致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- (1) 1年間反復経口投与毒性/発ガン性併合試験(ラット; 1986年)、  
1年間反復経口投与毒性(ラット; 1991年)、  
2年間発ガン性併合試験(ラット; 1986年)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

- (2) 1年間反復経口投与毒性試験(イヌ; 1985年)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

- (3) 発ガン性併合試験(マウス; 1986年及び1994年)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

- (4) 繁殖試験(ラット; 1986年及び1991年)

レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

#### 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬デスメディファムは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-21)

試験成績の提出除外

本薬についての 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑬の規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、28 日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

(11) 慢性毒性及び発がん性

デスメディファムのラットを用いた混餌投与による2年間慢性毒性・発がん性併合試験

(資料No. 原体-22)

試験機関：

報告書作成年：1986年[GLP対応]

検体の純度：97.8%

供試動物：Wistar系ラット[KFM-Han, SPF]、非近交系、

投与開始時4週齢 体重 雄70~106g、雌46~73g

発がん群 1群 雌雄各50匹 24ヶ月間投与

慢性毒性群 1群 雌雄各20匹。半数の10匹を12ヶ月後屠殺し残り10匹を24ヶ月屠殺

投与期間：24ヶ月(106週間；1983年 6月 6日~1985年 7月3日)

投与方法：検体を粉末飼料に60、300、1500ppmの濃度となるよう混合し、ペレットに成型して自由摂取させた。検体混合飼料は月2回調製した。対照群には検体を含まない飼料を与えた。

用量設定根拠

用量設定は1群雌雄各10匹のラットを用い0、300、1200、4800ppmの濃度の混餌飼料を13週間で与えた予備試験(1984年、資料No. 14の予備試験と共通、資料No. 原体-14に添付)の結果に基づいた。この試験では、1200ppm群では雌のみ、4800ppm群では雌雄で体重増加抑制がみられ、最終13週時に測定した全投与群にメトヘモグロビンの生成、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少、平均赤血球容積の増加が認められた。また、全投与群の病理組織学的検査で脾臓の腫大及び造血亢進像が認められた。これらの所見は、検体投与による溶血性貧血及び代償性の造血亢進を示唆するものと考えられ、この試験における無作用量は300ppm以下であると推察された。これらの結果から本試験の用量は60、300及び1500ppmと設定した。

申請者注；体重増加抑制は4800ppm雌雄で投与4日からみられていた。しかし、1200ppmでは雌でのみ投与10週以降にみられており投与開始初期に影響は認められない。

観察・検査項目及び結果：

1) 一般状態及び死亡率

一般状態及び生死を1日2回観察し、触診を含む詳細な検査を週1回実施した。

投与に関連したと考えられる一般状態の変化は認められなかった。各試験群の計画屠殺時までの死亡率を以下に示す。死亡率に検体投与の影響はみられなかった。

表1. 死亡数(死亡率、%)

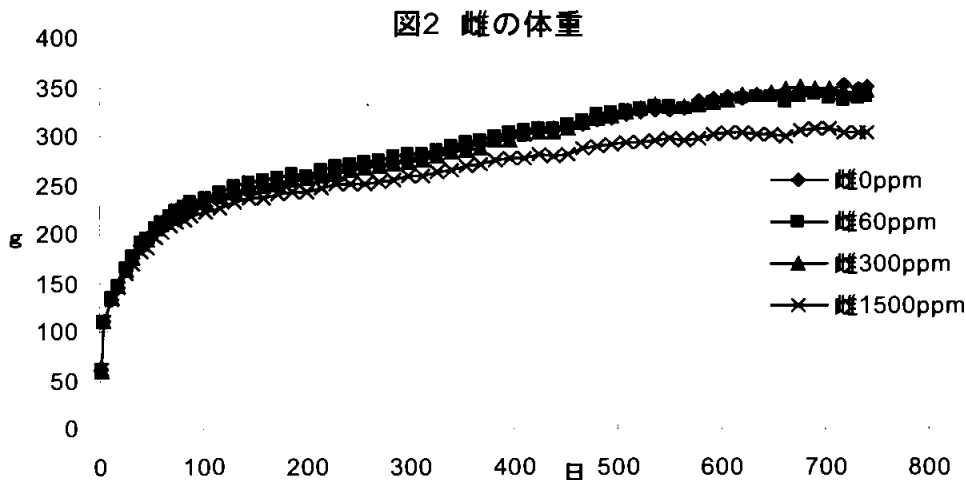
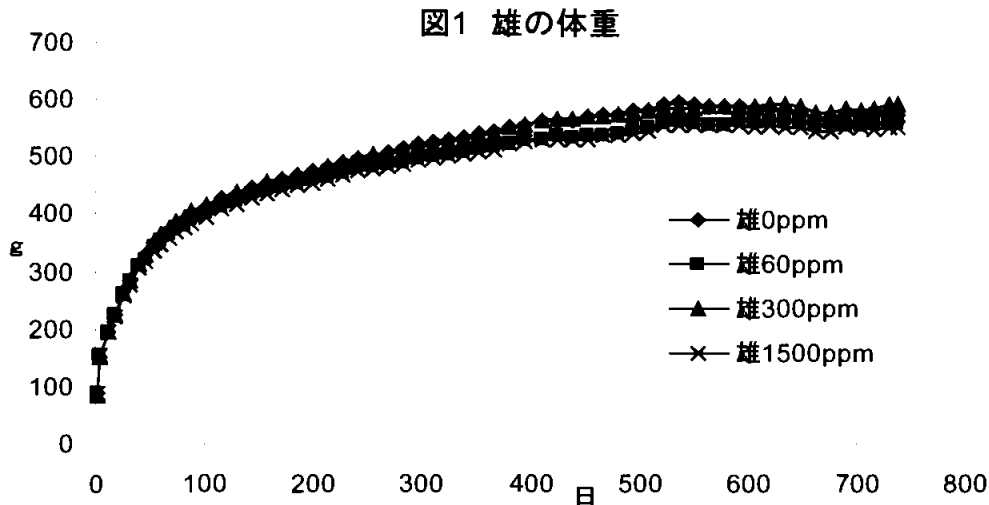
投与群 (ppm)		0	60	300	1500
発がん群24ヶ月屠殺(50匹)	雄	13(26)	16(32)	14(28)	19(38)
	雌	16(32)	12(24)	14(28)	8(16)
慢性毒性群(20匹)	雄	2	4	3	3
	雌	2	5	0	5



## 2) 体重変化

全ての生存動物について体重を試験開始後1~13週までは毎週、その後は2週毎に測定した。雌雄1500ppm群で対照群と較べ体重の低値が認められ、時に統計学的有意差を伴っていた。同群の試験終了時体重は発がん群で、対照群に比べ雄で4%、雌で13%低値であった。その他の群では体重に投与に関連した影響は認められなかった。以下に発がん群の体重推移を示す。

申請者注；有意な体重低値は雄で13週目以降、雌で5週目以降にみられた。



## 3) 摂餌量

全動物について摂餌量を試験開始後1~13週までは毎週、その後は2週毎に測定した。平均摂餌量に投与による影響はみられなかった。摂餌量、飼料中濃度及び体重から算出した1日当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は次表の通りであった。

表2. 検体摂取量

投与群 (ppm)		60	300	1500	
検体摂取量 (mg/kg/日)	発がん性 試験群(50匹)	雄	3.3	16.1	84.0
		雌	4.1	20.2	103.6
	慢性毒性	雄	3.2	15.7	79.9

試験群(20匹)	雌	3.9	19.8	100.5
----------	---	-----	------	-------

#### 4)眼検査

各群雌雄各10匹について試験前、投与12及び24ヶ月目に眼検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

#### 5)聴力検査

各群雌雄各10匹について試験前、投与6、12、18及び24ヶ月目に聴力検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

#### 6)血液学的検査

3、6、12ヶ月目に慢性試験群の全例、18ヶ月目に慢性試験群生存例全例、及び24ヶ月目に発がん群から各群雌雄の10匹及び慢性試験群生存例全例を対象にエーテル麻酔下で、後眼窩静脈叢から採血し血液学的検査を実施した。以下の項目について検査した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数、網状赤血球数(Retic)、有核赤血球数、ハインツ小体(Heinz)、メトヘモグロビン(Met. Hb)、総白血球数、白血球百分率、赤血球形態、トロンボプラスチン時間(TPT)、部分トロンボプラスチン時間(PPT)、トロンビン時間(TT)。

対照群と比較し、有意差の見られた項目を下表に示す。

表 3-1. 血液学的検査結果 雄

性	雄												
	60			300					1500				
投与群(ppm)	60			300					1500				
検査時期(月)	3	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
検査例数	20	10	20	20	20	20	10	20	20	20	20	10	20
RBC			↓ 93	↓ 95	↓ 96	↓ 93			↓ 85	↓ 84	↓ 84	↓ 92	↓ 93
Hb			↓ 92	↓ 96	↓ 97	↓ 94			↓ 89	↓ 89	↓ 88	↓ 93	↓ 95
Ht			↓ 93		↓ 98	↓ 96			↓ 91	↓ 91	↓ 89	↓ 95	
MCV			↑ 104					↑ 109	↑ 108	↑ 108			
MCH								↑ 105	↑ 106	↑ 105			
MCHC			↓ 98					↓ 97	↓ 98	↓ 98			
Retic					↑ 116	↑ 132	↑ 150		↑ 198	↑ 181	↑ 216	↑ 250	↑ 168
Met. Hb	↑ 150			↑ 300	↑ 333	↑ 257	↑ 200	↑ 209	↑ 800	↑ 1033	↑ 700	↑ 600	↑ 418
TPT		↑ 103									↑ 102		
PPT					↓ 90					↓ 88	↓ 91	↓ 85	
TT	↓ 87	↑ 118							↓ 85				
Heinz*									↑ 92	↑ 82	↑ 10	↑ 5	↑ 43

↑↓: P<0.05 (Dunnett検定) 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

\*ハイツ小体は1000個当りの出現個数を示す。対照群の値は3,6,12,24ヶ月時;0, 18ヶ月時;1

表 3-2. 血液学的検査結果 雌

性	雌													
	60				300					1500				
投与群(ppm)														
検査時期(月)	3	6	12	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
検査例数	20	20	20	10	20	20	20	10	20	20	20	20	10	20
RBC										↓ 85	↓ 85	↓ 85	↓ 83	↓ 89
Hb						↓ 95			↓ 95	↓ 91	↓ 89	↓ 90	↓ 87	↓ 91
Ht						↓ 96				↓ 93	↓ 91	↓ 89	↓ 89	↓ 93
MCV			↓ 97	↓ 95					↓ 96	↑ 108	↑ 107	↑ 106	↑ 107	↑ 104
MCH		↓ 97		↓ 95					↓ 95	↑ 105	↑ 105	↑ 103	↑ 112	↑ 103
MCHC		↑ 102		↓ 99						↓ 98	↓ 98			
Retic				↑ 113	↑ 123	↑ 143	↑ 158		↑ 154	↑ 217	↑ 205	↑ 221	↑ 150	
Met. Hb		↑ 160	↑ 138		↑ 257	↑ 300	↑ 200	↑ 200		↑ 671	↑ 840	↑ 463	↑ 489	↑ 338
TT	↓ 88									↓ 90				
Heinz*								↑ 12		↑ 7	↑ 1	↑ 9	↑ 33	

↑↓: P<0.05 (Dunnett検定) 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

\*ハイツ小体は1000個当りの出現個数を示す。対照群の値は3,6,12,18ヶ月時;0, 24ヶ月時;1

300ppm以上の雌雄でメトヘモグロビン及び網状赤血球の増加が認められ、メトヘモグロビンでは雌の300ppm群の24ヶ月時を除き、網状赤血球では300ppm雄の3及び24ヶ月時、300ppm群雌の18ヶ月時、1500ppm雌の24ヶ月時を除き、いずれも統計学的有意差が認められ、また、変化の程度は用量に関連していたことから、これらの変化は検体投与に関連したものと考えられた。60ppm群では雌雄ともに、散発的な増加がみられたものの、一時的であり、また軽度であったことから、毒性的に重要なものとは考えなかった。

また、雄の300ppm以上と雌の1500ppm群では赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下が、また、雌の1500ppm群ではMCV及びMCHの上昇がみられ、メトヘモグロビンの増加に関連したものと考えられた。さらに雌雄の1500ppmではハイツ小体が認められ、貧血に関連したものと考えられた。

その他にみられた統計学的有意差は経時的に一貫性が認められず、また、軽度であったことから偶発的と判断された。

## 7) 血液生化学検査

血液学的検査の試料採取と同時期に同一動物から採血し検査を実施した。採血前18時間は絶食とした。以下の項目について検査した。

グルコース (Glu)、尿素、尿酸、クレアチン (Cre)、総ビリルビン (T. Bil)、総コレステロール (T. Chol)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンキナーゼ (CPK)、アルカ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

リホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミントランスフェラーゼ(GGT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、カルシウム(Ca)、リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩化物(Cl)、総蛋白、蛋白電気泳動及びトリヨードサイロニン(T3)及びサイロキシシン(T4)。

有意差の見られた項目を次表に示す。

表 4-1. 血液生化学的検査結果 雄

性	雄										
	60			300			1500				
投与群(ppm)	60			300			1500				
検査時期(月)	12	18	24	6	12	18	3	6	12	18	24
検査例数	20	10	20	20	20	10	20	20	20	10	20
Glu	↑ 109										
尿素			↑ 120								
Cre										↑ 110	
T. Bil									↑ 180		
LDH				↓ 72							
リン				↓ 90				↓ 87			↓ 88
ALT						↑ 130				↑ 134	
Na	↓ 98	↓ 98			↓ 98						↑ 102
塩素								↑ 102			
総蛋白						↓ 92	↓ 97				
T4									↓ 73		↓ 79
A/G比							↑ 115	↑ 112			↑ 120

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett検定) 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

表 4-2. 血液生化学的検査結果 雌

性	雌													
	60				300					1500				
投与群(ppm)	60				300					1500				
検査時期(月)	3	6	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
検査例数	20	20	10	20	20	20	20		20	20	20	20	10	20
Glu							↑ 116						↑ 113	
尿素					↑ 112									
尿酸							↑ 150							
T. Bil												↑ 143		↑ 138
T. Chol			↓ 73	↓ 76				↓ 62						
LDH			↑ 143											
リン		↓ 85			↓ 89	↓ 83					↓ 81			
Na				↑ 101						↑ 101				
T3				↓ 84			↓ 87					↓ 79		
T4				↓ 86			↓ 80		↓ 60			↓ 68		↓ 38
A/G比	↓ 95										↓ 91		↑ 119	

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett検定) 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

総ビリルビンの増加が1500ppm群で雄は12ヶ月時に、雌は12及び24ヶ月時に認められた。これは血液学的検査における溶血性貧血に関連したものと考えられた。またT4の減少が雄の1500ppm群で12及び24ヶ月目、雌では24ヶ月時に全投与群で、12

ヶ月時には300ppm以上で認められた。後述の病理組織学的検査において60ppm群ではなんら変化がみられないことから、60ppm群における変化は毒性学的に意味のある変化とは考えられなかったが、雄の1500ppm、雌300ppm以上でみられたこれらT3及びT4の変化は検体の甲状腺への影響の可能性を否定できなかった。

その他にみられた統計学的有意差をともなった変化はいずれも、用量との関連性がないか、検査時期を通じては観察されず、偶発的な変化と考えられた。

8)尿検査；3、6、12、18及び24ヶ月に各群雌雄10匹を18時間代謝ケージに入れ、採取し以下の項目について検査した。

量、比重、色、外観、pH、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、血液、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、尿沈渣。

投与に関連した変化は認められなかった。

9)臓器重量；12ヶ月目に慢性毒性群のこの時点に計画屠殺する10例、24ヶ月目に発がん群の全生存動物を剖検し、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、卵巣、甲状腺（24ヶ月のみ）。

対照群と比較して有意差のみられた臓器を下表に示す。

表5. 臓器重量

性		雄				雌				
投与群(ppm)		300	1500		60		300		1500	
検査時期(月)		24	12	24	12	24	12	24	12	24
肝臓	実重量							↑112		
	対体重比		↓89			↑110		▲113		▲115
腎臓	実重量		▼84							↓87
	対体重比					↑109				
脾臓	実重量		↑115	↑123		▲126				▲132
	対体重比		▲127	↑123		▲132			↑121	▲152
脳	実重量	▲104			↓96					▼97
	対体重比								↑111	↑110
副腎	実重量						↓88			
心臓	対体重比									▲110

↑↓：p<0.05、▲▼：p<0.01（Dunnett検定）▲

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

脾臓実重量及び対体重比の増加が1500ppm群の雌雄で認められ、12ヶ月時の雌の実重量を除き統計学的有意差が認められたことから検体投与の影響と考えられた。一方、24ヶ月時には雌の60ppm群の脾臓にも実重量及び対体重比の増加が認められたが同時期の300ppm群には増加は認められなかったことから、これは偶発的な変化と考えられた。

また、肝臓実重量増加が24ヶ月検査時に雌の300ppm群のみで、対体重比の増加が

雌の全投与群でみられた。しかし病理組織学的検査において肝臓に所見が認められなかったことから肝臓重量の変化は毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。さらに雌の300ppm群のみでみられた副腎実重量の低下は用量に関連した変化がなく、雌の1500ppmのみでみられた脳及び心臓重量対体重比の増加は病理組織学的検査において変化は認められなかった。また1500ppm群雌雄で12ヶ月検査時のみに認められた腎臓実重量の低下は対体重比に変化がなく、また24ヶ月検査時には認められないこと及び病理組織学的変化が認められないことからいずれも偶発的な変化と考えられた。

10) 肉眼的病理検査；全動物について剖検を行った。

認められた所見の発生頻度及び程度は対照群と同様であった。

11) 病理組織学的検査；中間屠殺及び試験終了時屠殺の全動物並びに死亡または切迫屠殺動物について、以下の臓器を摘出し病理標本を作製し、組織学的に検査した。

副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮及び異常組織。

認められた病変を以下に示す。

<非腫瘍性病変>

12ヶ月時の中間屠殺動物では1500ppm群の雄のみで石灰沈着及び脾臓の髓外造血が統計学的に有意差を伴って増加した。

同様の所見が24ヶ月時の試験終了時にも認められ、雄の1500ppm群で石灰沈着、300ppm以上の群で尿細管過形成が認められた。また、雌雄の1500ppm群で肺のマクロファージ集簇が有意差を伴って増加した。さらに脾臓の髓外造血及びヘモジデリン沈着は対照群を含めいずれの群でも認められ、雌の1500ppm群では髓外造血の頻度の上昇に統計学的有意差が認められた。脾臓の髓外造血及びヘモジデリン沈着の程度は用量に関連して増強し、血液学的検査で認められた溶血性貧血作用との関連が示唆された。

12ヶ月時及び24ヶ月時に認められた腎臓の石灰沈着は老齢ラットに自然発生する所見であるものの、24ヶ月時に300ppm以上の群の雌雄で認められた尿細管過形成は石灰沈着に関連したものと考えられ、投与との関連性は否定できなかった。

また雌雄の1500ppm群で認められた肺のマクロファージ集簇についても投与との関連性は否定できなかった。

その他の変化は用量との関連性がみられず、偶発的な変化と考えられた。

<腫瘍性病変>

腫瘍発生数に関する総括を下表に示した。良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍発生動物数のいずれも対照群と同様であった。各臓器で認められた腫瘍の発生数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

に統計学的な有意差は認められず、また、特殊の腫瘍タイプが増加するといった変化も認められなかった。

24ヶ月屠殺動物における腫瘍発生

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良 性	46	40	57	50	70	84	77	61
	悪 性	7	11	5	3	6	11	13	11
腫瘍総数		53	51	62	53	76	95	90	72
担腫瘍 動物数*	良 性	35	28	41	38	47	43	40	37
	悪 性	6	10	4	3	6	11	11	10
担腫瘍動物総数*		41	38	45	41	53	54	51	47

\*死因となった腫瘍に基づき集計。

以上の結果、デスメディファム原体のラットに対する106週間飼料混入投与の影響として、1500ppm群の雌雄で増体重抑制が認められた。血液学的検査において300ppm以上の雌雄でメトヘモグロビン及び網状赤血球の増加、雄の300ppm以上及び雌の1500ppm群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、雌の1500ppm群でMCV、MCHの上昇、さらに1500ppm群の雌雄でハイツ小体の増加がみられた。血液生化学検査において1500ppm群の雌雄でビリルビンの上昇が、雄の1500ppm、雌300ppm以上でT3及びT4の低下がみられた。1500ppm群の雌雄で脾臓実重量及び対体重比の増加が認められた。病理組織学的検査において雄の1500ppm群で石灰沈着、300ppm以上の群で尿細管過形成、雌雄の1500ppm群で肺のマクロファージ集簇、雌の1500ppm群では髓外造血が認められた。

以上のことから無毒性量は60ppm (雄3.2mg/kg/日、雌 3.9mg/kg/日) と考えられた。また、発がん性はないものと判断された。



非腫瘍性病変

慢性試験群 (12ヶ月屠殺動物)

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
		動物数		10	10	10	10	10	10	10
死亡及び 切迫屠殺	腎臓	検査動物数	1	0	0	1	2	0	1	1
		石灰沈着	0	0	0	1	2	0	1	0
		尿細管過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	検査動物数	1	0	0	1	2	0	1	1
		マクロファージ集簇	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	1	0	0	1	2	0	1	1
		髄外造血	0	0	0	1	0	0	0	1
		ヘモジデリン沈着	1	0	0	1	2	0	1	1
	最終屠殺	腎臓	検査動物数	9	10	10	9	8	10	9
石灰沈着			0	1	0	4	5	8	5	7
尿細管過形成			0	1	0	1	3	3	1	3
肺		検査動物数	9	10	10	9	8	10	9	0
		マクロファージ集簇	0	0	1	3	2	1	0	0
脾臓		検査動物数	9	10	10	9	8	10	9	9
		髄外造血	5	5	7	9	7	7	5	9
		ヘモジデリン沈着	9	10	10	9	8	10	8	9
全動物		腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
	石灰沈着		0	1	0	*5	7	8	6	7
	尿細管過形成		0	1	0	2	3	3	1	3
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		マクロファージ集簇	0	0	1	3	2	1	0	1
	脾臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		髄外造血	5	5	7	*10	7	7	5	10
		ヘモジデリン沈着	10	10	10	10	10	10	9	10

全動物のみFisher検定。 \* : P<0.05 申請者計算

非腫瘍性病変

24ヶ月屠殺動物(発がん群 + 24ヶ月屠殺慢性試験群)

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
		動物数		60	60	60	60	60	60	60
死亡及び切迫屠殺	腎臓	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		石灰沈着	8	7	11	16	19	12	13	13
		尿細管過形成	2	6	11	8	14	9	9	9
	肺	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		マクロファージ集簇	5	3	3	12	8	2	3	6
	脾臓	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		髄外造血	7	12	4	7	5	9	4	6
		ヘモジデリン沈着	14	20	17	20	19	12	15	13
	最終屠殺	腎臓	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45
石灰沈着			20	15	22	28	38	37	35	46
尿細管過形成			8	7	15	21	27	33	24	38
肺		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		マクロファージ集簇	12	9	7	18	8	11	11	23
脾臓		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		髄外造血	39	37	37	38	39	37	42	47
		ヘモジデリン沈着	43	39	43	36	40	42	44	47
全動物		腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60
	石灰沈着		28	22	32	**44	57	49	48	59
	尿細管過形成		10	13	**26	***29	41	42	33	47
	肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		マクロファージ集簇	17	12	10	*30	16	13	14	*29
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		髄外造血	46	49	41	45	44	46	49	*53
		ヘモジデリン沈着	57	59	60	56	59	54	59	60

全動物のみFisher検定。\*: P<0.05、\*\*: P<0.01、\*\*\*: P<0.001 申請者計算

腫瘍性病変

慢性試験群 (12ヶ月屠殺動物)

ーラットー

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
途中死亡	動物数		1	0	0	1	2	0	1	1
	下垂体	検査動物数	1	0	0	1	2	0	1	1
		腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
12ヶ月屠殺	動物数		9	10	10	9	8	10	9	9
	空腸	検査動物数	9	10	10	9	8	10	9	9
			腺癌 M	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	検査動物数					8	10	9	9
			間質性ホ <sup>レ</sup> リーフ <sup>ホ</sup> B					1	1	0
	下垂体	検査動物数	9	10	10	9	8	10	9	9
			腺腫 B	1	2	1	2	1	1	1
	腸間膜リンパ <sup>ホ</sup> 節	検査動物数	9	10	9	9	8	10	9	9
			血管腫 B	0	0	1	0	0	0	0
	眼	検査動物数	9	10	10	9	8	10	9	8
		シュワン細胞腫 M	0	0	0	0	0	0	0	1
全動物	動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	空腸	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
			腺癌 M	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	検査動物数					10	10	10	10
			間質性ホ <sup>レ</sup> リーフ <sup>ホ</sup> B					1	1	0
	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	9	10
			腺腫 B	1	2	1	3	1	1	1
	腸間膜リンパ <sup>ホ</sup> 節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
			血管腫 B	0	0	1	0	0	0	0
	眼	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	9
		シュワン細胞腫 M	0	0	0	0	0	0	0	1

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

腫瘍性病変

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群

—死亡・切迫動物—

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		15	21	17	22	19	17	15	13
死亡・切迫屠殺	副腎	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		皮質	腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0
	髓質	褐色細胞腫 B	0	1	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		顆粒細胞腫 B	0	0	0	1	0	0	0	1
		乏突起膠細胞腫 M	0	0	0	0	1	0	0	0
	造血系	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		悪性リンパ腫 M	0	1	0	1	0	0	0	0
		悪性組織球腫 M	0	2	0	0	0	0	0	0
		単核球性白血病 M	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	15	21	16	22	19	17	15	13
		血管肉腫 M	0	1	1	0	0	0	1	0
		血管腫 B	0	3	0	0	0	1	0	0
	乳腺	検査動物数					17	17	15	13
		腺癌 M					0	1	2	1
		線維腺腫 B					2	3	5	0
	脾臓	検査動物数	14	20	17	22	19	17	15	13
		島細胞腺腫 B	1	0	1	0	0	0	1	0
		島細胞腺癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	14	21	16	22	19	17	15	13
		腺腫 B	9	8	13	17	13	13	11	11
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0
		シュワン細胞腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0
		頭蓋咽頭腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		腺癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
線維腫 B		0	1	0	1	1	0	0	0	
扁平上皮乳頭腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 M		0	1	1	0	0	0	0	1	
肉腫 M		0	0	0	0	0	1	0	0	
基底細胞腺癌 M		0	1	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 B		1	0	0	0	0	0	0	0	
脊髄	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13	
	乏突起膠細胞腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

腫瘍性病変

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群(続き) -死亡・切迫動物- -ラット-

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		15	21	17	22	19	17	15	13
死亡・切迫屠殺	脾臓	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		血管腫 B	0	0	1	1	0	0	0	0
		平滑筋腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		扁平上皮乳頭腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺	検査動物数	12	18	13	19	19	17	15	13
		胸腺腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	検査動物数	15	21	17	22	19	17	15	13
		C細胞腺腫 B	1	4	1	0	1	0	1	1
		C細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	0	1
		濾胞腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
		濾胞腺癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	精囊	検査動物数	14	21	17	21				
		腺癌 M	0	1	0	0				
	卵巣	検査動物数					19	17	15	13
		顆粒膜/莢膜細胞腫 M					0	1	0	0
		卵黄囊腫瘍 M					1	0	0	0
	子宮	検査動物数					19	17	15	13
		子宮内膜間質ホリフ B					1	3	0	1
		子宮内膜間質肉腫 M					0	1	0	0
		シュワン細胞腫 M					0	0	1	0
		子宮内膜腺癌 M					1	0	0	0
		子宮内膜腺腫 B					1	0	0	0
子宮頸部	扁平上皮癌 M					0	0	0	1	
	シュワン細胞腫 M					0	1	1	0	
その他	骨; 骨肉腫 M	-	-	-	-	-	-	1	-	
	脂肪組織/胸腔; 脂肪腫 B	-	-	-	-	-	1	-	-	
	胸腔; 褐色脂肪腫 B	-	-	-	1	-	-	-	-	
	原発不明; 扁平上皮癌 M	1	-	-	-	-	-	-	-	

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群 —最終屠殺動物—

—ラット—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		45	39	43	38	41	43	45	47
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		腺腫 B	1	0	0	0	2	0	0	0
	皮質	腺癌 M	0	0	1	0	0	0	1	1
		褐色細胞腫 B	2	2	4	2	0	1	1	0
	髄質	褐色細胞腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
	脳	顆粒細胞腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
	盲腸	平滑筋腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
	造血系	悪性リンパ腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
	心臓	良性シュワン細胞腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
	腎臓	腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
	肝臓	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 M	0	0	1	0	0	0	1	0
		胆管癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		血管肉腫 M	1	0	0	0	1	1	0	0
		血管腫 B	6	1	3	3	1	2	0	2
	乳腺	検査動物数					41	43	45	47
		腺癌 M					0	0	3	2
		線維腺腫 B					4	9	11	2
脾臓	検査動物数	45	39	43	38	41	43	43	46	
	島細胞腺腫 B	1	2	3	2	0	2	0	0	
	島細胞腺癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	検査動物数	44	37	43	38	41	42	44	47	
	腺腫 B	13	10	19	8	25	26	28	26	
前立腺	検査動物数	45	39	43	38					
	腺腫 B	0	1	3	0					
皮膚	検査動物数	45	38	43	38	41	42	45	47	
	線維腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 B	0	0	0	0	1	0	0	1	
	棘細胞腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群(続き) —最終屠殺動物— —ラット—

検査時期	性 投与群 (ppm)	雄				雌				
		0	60	300	1500	0	60	300	1500	
	動物数	45	39	43	38	41	43	45	47	
最終屠殺動物	脊 髓	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		顆粒細胞腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾 臓	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		血管腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数	44	39	43	38	41	43	45	47
		扁平上皮乳頭腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸 腺	検査動物数	40	36	40	31	41	43	45	47
		胸腺腫 B	1	1	1	1	0	4	3	1
		胸腺腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		C細胞腺腫 B	3	2	4	6	5	3	6	2
		濾胞腺腫 B	2	0	0	0	0	2	1	1
		濾胞腺癌 M	1	0	1	0	0	1	0	0
	膀 胱	検査動物数	45	39	43	38	41	43	45	47
		乳頭腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
	精 巢	検査動物数	45	39	43	38				
		間質細胞腫 B	1	2	0	1				
		血管肉腫 M	0	0	0	1				
	卵 巢	検査動物数					41	43	44	47
		顆粒膜/莖膜細胞腫 B					1	1	1	1
		セルトリ細胞様管状腺腫B					0	0	0	1
		黄体腫 B					0	1	0	0
		平滑筋腫 B					0	0	1	1
	子 宮	検査動物数					41	43	45	47
		子宮内膜間質ホ <sup>o</sup> リーフ <sup>o</sup> B					8	9	5	7
平滑筋腫 B						0	0	0	1	
子宮内膜腺癌 M						1	1	0	3	
子宮内膜腺腫 B						2	0	1	0	
シュワン細胞腫 M						0	0	0	1	
そ の 他	腹腔；脂肪肉腫 M	1	-	-	-	-	-	-	-	
	腹腔；傍神経節細胞腫 B	-	1	-	-	-	-	-	-	
	骨；骨肉腫 M	-	-	-	-	-	-	1	-	
	脂肪組織/胸腔；脂肪腫 B	-	-	1	-	-	-	-	-	
	胸腔；褐色脂肪腫 B	1	-	-	-	-	-	-	-	

M：悪性腫瘍 B：良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

腫瘍性病変

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群 -全動物-

-ラット-

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	副腎	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		皮質								
		腺腫 B	0	0	0	1	2	0	0	0
		腺癌 M	0	0	1	0	0	0	1	1
	髄質	褐色細胞腫 B	2	3	5	2	0	1	1	0
		褐色細胞腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		顆粒細胞腫 B	0	0	0	1	1	0	0	1
		乏突起膠細胞腫 M	0	0	0	0	1	0	0	0
	盲腸	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		平滑筋腫 B	0	0	0	0	0	1	0	0
	造血系	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		悪性リンパ腫 M	0	1	0	1	0	1	0	0
		悪性組織球腫 M	0	2	0	0	0	0	0	0
		単核球性白血病 M	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		良性シュワン細胞腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 M	0	0	1	0	0	0	1	0
		胆管癌 M	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	60
		血管肉腫 M	1	1	1	0	1	1	1	0
		血管腫 B	6	4	3	3	1	3	0	2
	乳腺	検査動物数					58	60	60	60
		腺癌 M					0	1	5	3
線維腺腫 B						6	12	16	2	
脾臓	検査動物数	59	59	60	60	60	59	58	59	
	島細胞腺腫 B	2	2	4	2	0	2	1	0	
	島細胞腺癌 M	1	0	0	0	0	0	0	0	

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算



腫瘍性病変

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群(続き) -全動物-

-ラット-

検査時期	性		雄kokokara				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	下垂体	検査動物数	58	58	59	60	60	59	59	60
		腺腫 B	22	18	32	25	38	39	39	37
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0
		シュワン細胞腫M	1	0	0	0	0	0	0	0
		頭蓋咽頭腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	前立腺	検査動物数	59	60	59	59				
		腺腫 B	0	1	3	0				
	唾液腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	検査動物数	60	59	60	60	60	59	60	60
		線維腫 B	0	1	0	1	2	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 B	0	1	0	0	1	0	0	1
		扁平上皮癌 M	0	1	1	0	0	0	0	1
		肉腫 M	0	0	0	0	0	1	0	0
		基底細胞腺癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0
		棘細胞腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊 髄	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		顆粒細胞腫 B	0	0	0	0	0	0	1	0
		乏突起膠細胞腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管腫 B	0	0	1	2	0	0	0	0
		肉腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		扁平上皮乳頭腫 B	0	0	0	0	0	1	0	1
		平滑筋腫 B	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査動物数	52	54	53	50	51	54	56	51	
	胸腺腫 B	1	1	1	1	0	5	3	1	
	胸腺腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	C細胞腺腫 B	4	6	5	6	6	3	7	3	
	C細胞癌 M	0	0	0	0	0	0	0	1	
	濾胞腺腫 B	2	0	0	1	0	2	1	1	
	濾胞腺癌 M	1	1	1	0	0	1	0	0	

M: 悪性腫瘍 B: 良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

腫瘍性病変

慢性試験群(24ヶ月屠殺動物)及び発がん群(続き) -全動物-

-ラット-

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	60	300	1500	0	60	300	1500
	動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	膀胱	検査動物数	60	60	60	60	59	60	59	59
		乳頭腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
	精囊	検査動物数	60	60	60	59				
		腺癌 M	0	1	0	0				
	精巣	検査動物数	60	60	60	59				
		間質細胞腫 B	1	2	0	1				
		血管肉腫 M	0	0	0	1				
	卵巢	検査動物数					60	60	59	60
		顆粒膜/莢膜細胞腫 B					1	1	1	1
		顆粒膜/莢膜細胞腫 M					0	1	0	0
		セルリ細胞様管状腺腫B					0	0	0	1
		黄体腫 B					0	1	0	0
		卵黄囊腫瘍 M					1	0	0	0
		平滑筋腫 B					0	0	1	1
	子宮	検査動物数					60	60	60	60
		子宮内膜間質ホリフ B					9	12	5	8
		子宮内膜間質肉腫 M					0	1	0	0
		平滑筋腫 B					0	0	0	1
		シュワン細胞腫 M					0	0	1	0
		子宮内膜腺癌 M					2	1	0	3
子宮内膜腺腫 B						3	0	1	0	
子宮頸部	扁平上皮癌 M					0	0	0	1	
	シュワン細胞腫 M					0	1	1	1	
	腹腔；脂肪肉腫 M	1	-	-	-	-	-	-	-	
	腹腔；傍神経節細胞腫 B	-	1	-	-	-	-	-	-	
	骨；骨肉腫 M	-	-	-	-	-	-	2	-	
	脂肪組織/胸腔；脂肪腫 B	-	-	1	-	-	1	-	-	
	胸腔；褐色脂肪腫 B	1	-	-	1	-	-	-	-	
	原発不明；扁平上皮癌 M	1	-	-	-	-	-	-	-	

M：悪性腫瘍 B：良性腫瘍

Fisher検定で有意差なし。申請者計算

デスメディファムのラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験  
(毒性資料 No. 原体-23)

試験機関：

報告書作成年：1990年 [GLP 対応]

検体純度：98%以上

供試動物：SD系ラット、系統不明、1群雌雄各20匹

試験開始時5～6週齢、体重：雄165～208g、雌120～164g

投与期間：52週間(1989年4月12日～1990年4月17-19日)

投与方法：

検体を0(対照群)、100、400及び1200ppmとなるように粉末飼料に混ぜ、1年間(52週間)にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定の根拠：

本試験の用量設定の根拠はラットを用いた2年間反復経口投与発がん性試験(毒性資料 No. 原体-24)と同一である。0(対照群)、2000及び4000ppmの用量で行った5週間反復経口投与予備試験(本試験に添付)の結果、2000ppm以上の雄、4000ppm群雌雄で摂餌量の低下が認められた。また、0(対照群)、160、800及び4000ppmの用量で行った13週間反復経口投与試験(毒性資料 No. 原体-15)の結果、4000ppm群雌雄で蒼白、増体重抑制、摂餌量低下、脾臓重量の増加、雄の4000ppm群及び雌の800ppm以上でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の低下、MCVの増加及び血小板数の増加、また、剖検で脾臓の腫大がみられた。病理組織学的検査においては雌800ppm以上で脾臓の血鉄素沈着、雌雄の800ppm以上で甲状腺の濾胞細胞肥大がみられた。これらの結果に基づいて、今回の慢性毒性試験の用量として0、100、400及び1200ppmを選択した。本試験はラットを用いた2年間反復経口投与発がん性試験(毒性資料 No. 原体-24)と同時期に同一の試験機関で実施された。

検査・観察項目および結果

1. 一般症状および死亡率

動物を1日2回観察し、死亡、臨床症状あるいは異常を記録した。また詳細な臨床観察を週1回実施した。

全ての用量群において、臨床症状に検体投与に関連した所見は認められなかった。次表に示すように全群で5例の死亡が認められたが群間差及び投与群に共通な死因は認められず、投与との関連はないものと考えられた。

表 1 死亡数 (一群動物数：雌雄各 20 匹)

性別	群/投与用量(ppm)			
	0	100	400	1200
雄	1	0	1	0
雌	1	1	0	1

Fisher test で有意差なし。(申請者実施)

2. 体重変化(図 1a, 1b)

投与開始時から 13 週までは毎週、その後は 4 週間毎に生存動物の体重を測定した。また、計画屠殺直前に体重を測定した。

雄では投与の影響は認められなかった。

雌では 1200ppm 群において 5 週から 28 週にかけて統計学的に有意な低体重を示し(最大 8%の低下)投与の影響が示唆された。しかし、後述のように投与期間全体での増体重は全投与群で明白な差はみられなかったことから、毒性学的に重要なものとは考えられなかった。

図 1a. 体重(雄)

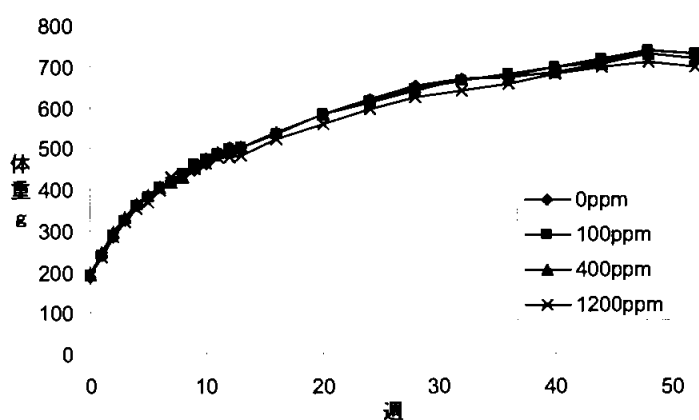
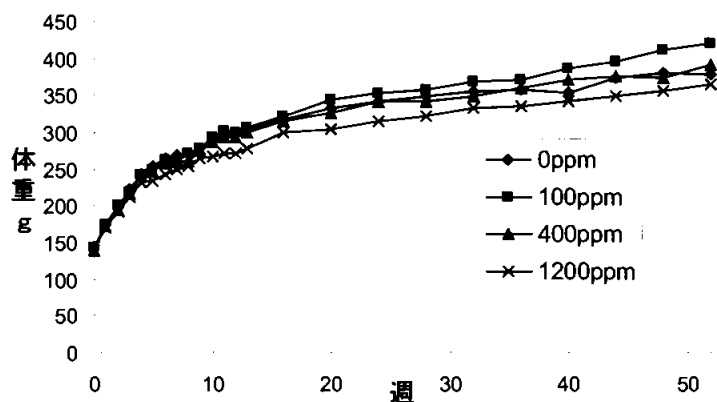


図 1b. 体重(雌)



試験期間全体の増体重を以下に示す。投与による明白な影響はみられなかった。

表 2 体重増加量、0-52 週

投与量 (ppm)		0	100	400	1200
増体重 g (対照群に対する%)	雄	540 (100)	537 (99)	520 (96)	505 (94)
	雌	237 (100)	277 (117)	252 (106)	224 (95)

### 3. 摂餌量及び検体摂取量 (表 3)

全動物について 13 週まで毎週 1 回、その後は 4 週毎に摂餌量を測定した。またこれを基に検体摂取量を算定した。

雌雄とも対照群との差はみられなかった。算出した検体摂取量を以下に示す。

表 3 検体摂取量 (mg/kg/日 : 第 1 週~52 週)

投与量 (ppm)		100	400	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.5	25.2	75.0
	雌	7.9	31.7	97.1

### 4. 飲水量

飲水量を試験期間中、目視で観察した。

投与による影響は認められなかった。

### 5. 眼科学的検査

投与前及び投与 51 週に対照群と最高用量群の全例を対象に、散瞳剤を点眼して瞳孔を散大させた後に、間接検眼鏡を用いて、眼のレンズ及び眼底を検査した。

いずれの時期にも雌雄ともに、検体の投与に関連した所見は認められなかった。

### 6. 臨床検査

全群について 26 週及び 52 週に無作為に選抜した雌雄各 10 匹を対象に、麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。また各動物とも血液採取日に、給水および給餌を絶ち 4 時間蓄尿して得た尿試料を用いて尿検査を行った。

#### 6-1. 血液学的検査 (表 4)

EDTA を処理した採血管に採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数 (WBC)、白血球百分率、血小板数 (PLT)、およびトロンボプラスチン時間\* (Hep)

\*トロンボプラスチン時間測定用サンプルは無麻酔で尾静脈から採血した。

雄では 26 週時に全投与群でヘモグロビン及びヘマトクリットの低下が、1200ppm 群のみで赤血球の低下が認められた。雄の 52 週の検査ではこれらの赤血球関連の影響は認められなかった。

雌では 26 週時にヘモグロビンの低下が全投与群に、ヘマトクリット及び赤血球の低下が 400 及び 1200ppm 群で認められた。雌の 52 週時にはヘモグロビンの低下が 1200ppm 群に、赤血球の低下が 400ppm 以上で認められた。

これらの貧血に関連した所見は、後述の生化学的検査において、400ppm 以上の雄及び 1200ppm 群雌でみられたビリルビンの上昇、あるいは病理組織学的検査で 1200ppm 群雌雄に認められたヘモジデリン沈着に関連したものと考えられた。しかし 100ppm 群の雌雄では関連するその他の変化が認められず、またいずれの変化も軽度であることから、毒性学的に重要なものとは考えなかった。

一方 52 週に 400ppm 群のみで認められた PLT の低下は、用量との関連性がなく、偶発的な変化と考えられた。

表 4 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄			雌				
	100	400	1200	100	400		1200	
検査時期	26週	26週	26週	26週	26週	52週	26週	52週
Hb	↓97	↓97	↓90	↓97	↓96		↓90	↓93
RBC			↓90		↓96	↓95	↓90	↓92
Ht	↓97	↓96	↓90		↓96		↓91	↓94
PLT						↓73		

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01, ↑ ↓ : P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

## 6-2. 血液生化学的検査 (表 5)

ヘパリン採血管に採血し血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース (Glu)、尿素窒素、クレアチン (Cre)、総ビリルビン (T. Bil)、コレステロール (Chol)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ (CPK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、カルシウム (Ca)、リン (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩化物 (Cl)、総蛋白、蛋白電気泳動及び A/G 比、血漿コリンエステラーゼ (PChE)、赤血球コリンエステラーゼ。

また、剖検時に脳試料を採取し、脳コリンエステラーゼ (BChE) も測定した。

Bil の上昇が 26 及び 52 週時に雄の 400ppm 以上の群、雌では 1200ppm 群でみられ、血液学的検査でみられた貧血症状と関連したものと考えられた。

また Cre が雄の 400ppm 以上で 26 及び 52 週時に上昇した。Alb 及び A/G 比の低下が雄の 1200ppm 群で 26 及び 52 週時に、雌では 26 週時のみに、さらに雄の 400ppm 群で A/G 比の低下のみが 26 週時に認められた。これらの変化は投与に関連したものと考えられた。

また、ALP の低下が雄の 1200ppm 群で 52 週時のみに認められたが、ALP は通常増加した場合に毒性影響の指標と考えられること、及び関連するその他の所見が認められないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。

また、PChE が雌の 100ppm で上昇、1200ppm で低下した。赤血球及び脳のコリ

ンエステラーゼに変化はなく、また、変化の方向が一定しないこと、また、用量との関連性もないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。その他の変化は用量との関連性がなく、偶発的な変化と考えられた。

表5 血液生化学的検査（有意差の認められた項目）

性別	雄					雌			
	100	400		1200		100	400	1200	
検査時期	52週	26週	52週	26週	52週	52週	52週	26週	52週
Glu	↓91								
ALP					↓80				
Na								↑101	
Alb				↓94	↓97			↓92	
A/G		↓89		↓89	↓86			↓85	
Cre		↑110	↑109	↑108	↑111				
T. Bil		↑132	↑130	↑195	↑135	↓58		↑169	↑127
CPK						↓44	↓41		
PChE						↑136		↓73	

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

### 6-3. 尿検査

以下の項目について検査した。

血色素、ビリルビン、糖、ケトン体、pH、蛋白、沈渣、ウロビリノーゲン、比重、尿量を観察・測定した。

投与に関連した変化はみられなかった。

### 7. 臓器重量（表6）

試験終了時に二酸化炭素で窒息させ放血死させた。副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、肺、下垂体、前立腺、脾臓、胸腺、子宮、精巣及び卵巣の臓器重量を測定した。また、体重の影響を考慮した共分散解析も行った。

以下の項目に統計学的有意差が認められた。体重との共分散分析を行った結果、1200ppm の雌での脾臓重量増加に統計学的有意差が認められ、血液学的検査で溶血性貧血の所見、また病理組織学的検査においても、ヘモジデリン沈着がこの臓器に認められたことから、投与に関連したものと考えられた。

雄の 1200ppm のみに認められた腎臓及び胸腺重量は対応する影響が剖検時及び組織学的検査時に認められなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。その他の統計学的に有意な変化は用量との関連がなく毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

表 6 臓器実重量 (有意差の認められた臓器)

性別 投与量	雄	雌	
	1200	100	1200
副腎		↑ 124	
腎臓	↓ 93 (*95)		
肝臓		↑ 116	
肺		▲ 113 (**109)	
下垂体		↑ 173	
脾臓			(**115)
胸腺	↑ 125		

↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01、▲ ▼ : P<0.01、Student t-test/Kruskal-Wallis 検定)  
 カッコ内は体重を勘案した共分散分析\* : P<0.05, \*\* : P<0.01  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

## 8. 剖検

全動物を剖検した。

投与に起因すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

## 9. 病理組織学的検査

途中死亡した動物や切迫屠殺動物及び最終屠殺動物について以下の臓器、組織の病理標本を作成し、HE 染色を行った。

副腎、大動脈弓、骨(胸骨及び肋骨)、脳、眼、心臓、腸：十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、大腿筋、食道、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胃(腺胃及び非腺胃)、顎下腺、精巣(及び精巣上体)、胸腺、甲状腺(上皮小体)、気管、子宮および全ての異常のみられた組織。

対照群及び 1200ppm 群の全生存動物及び途中死亡例について、上記の組織学的検査を行った。腎臓、肝臓及び肺については、100ppm 群及び 400ppm 群の全例についても組織学的検査を行った。染色は HE にて行なった。

### 9-1. 非腫瘍性病変 (表 7)

雄の 1200ppm 群で肝臓クッパー細胞、腎臓及び脾臓の色素沈着、雌の 1200ppm 群でも、脾臓の色素沈着が統計学的有意差を伴って認められた。これらの色素沈着について、特殊染色(プルシアンブルー)をおこなった結果、ヘモジデリンであることを確認し、投与に関連したものと考えられた。

雌の 400ppm 群のみで認められた腎臓の鉍質沈着は用量との関連性がみられないことから投与に起因した変化とは考えられなかった。その他の変化は偶発的なものと考えられた。

### 9-2. 腫瘍性病変 (表 8)

腫瘍性病変の発生頻度に投与に関連した変化は認められなかった。



以上、デスメディファムをラットに 52 週間混餌経口投与した結果、1200ppm 群雌雄及び 400ppm 群雌で 26 週時に、1200ppm 群雌で 52 週時にヘモグロビン、赤血球数及びヘマトクリットの低下がみられた。400ppm 群雄では 26 週時にもヘモグロビン及びヘマトクリットの低下が、52 週時には 400ppm 群雌で赤血球数の低下がみられた。

血液生化学検査ではビリルビンの上昇が雄の 400ppm 以上及び雌の 1200ppm 群で、またクレアチニンの上昇が雄の 400ppm 以上で 26 及び 52 週時にみられた。Alb 及び A/G 比の低下が雄の 1200ppm 群で 26 及び 52 週時に、雌では 26 週時のみにみられ、さらに雄の 400ppm 群で A/G 比の低下のみが 26 週時に認められた。

1200ppm の雌では脾臓重量が増加した。病理組織学的検査では 1200ppm 群の雌雄で肝臓、腎臓及び脾臓にヘモジデリンの沈着が認められた。

従って無毒性量は 100 ppm(雄 6.5mg/kg、雌 7.9 mg/kg)と考えられる。

表 7 主要な非腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌			
	0	100	400	1200	0	100	400	1200
投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
<b>肝臓</b>	20	20	20	20	20	20	20	20
クッパー細胞色素沈着	1	2	5	10**	0	0	0	2
<b>腎臓</b>	20	20	20	20	20	20	20	20
色素沈着 程度 (+/-)	0	1	2	6*	3	0	0	2
程度 (+)	1	1	0	8*	0	0	0	0
程度 (++)	1	0	0	2	0	0	0	0
所見合計	2	2	2	16**	3	0	0	2
鉍質沈着	0	1	0	3	4	9	11*	6
<b>脾臓</b>	20	1	2	20	20	2	0	20
色素沈着 程度 (+/-)	14	0	0	3**	5	0	-	0*
程度 (+)	6	0	0	14**	13	0	-	9
程度 (++)	0	0	0	3	2	0	-	9*
程度 (+++)	0	0	0	0	0	0	-	2
所見合計	20	0	0	20	20	0	-	20
<b>胸腺</b>	20	2	2	20	20	1	0	20
萎縮 程度 (+/-)	5	0	0	0*	2	0	-	1
程度 (+)	4	0	0	1	0	0	-	1
程度 (++)	1	0	0	0	0	0	-	0
所見合計	10	0	0	1	2	0	-	2

Fisher 検定; \*:p<0.05, \*\*:p<0.01

表 8. 腫瘍性病変 全動物

性別	雄				雌			
	0	100	400	1200	0	100	400	1200
投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
<b>脳</b>	20	0	1	20	20	1	0	20
神経膠腫 (B)	0	-	1	0	0	0	-	0
<b>下垂体</b>	20	1	1	19	19	7	1	19
腺腫 (B)	0	0	0	1	2	5	1	1
<b>皮膚/皮下</b>	20	2	1	20	20	2	1	20
基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
基底細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
皮内角化上皮腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
<b>乳腺</b>	20	0	1	20	19	3	4	19
腺癌 (M)	0	-	0	0	1	0	1	1
線維腺腫 (B)	0	-	0	0	2	2	2	0
<b>眼</b>	20	0	1	20	20	1	0	20
毛様体腺腫 (B)	0	-	0	1	0	0	-	0
<b>甲状腺</b>	20	0	1	20	20	1	0	20
C-細胞腺腫 (B)	0	-	0	2	1	0	-	0
<b>リンパ細網/造血組織</b>	1	1	0	0	1	0	0	1
リンパ腫 (M)	1	1	-	-	1	-	-	1

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍 Fisher検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

**デスメディファムのラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与発がん性試験**  
(毒性資料 No. 原体-24)

試験機関：

報告書作成年：1991年[GLP対応]

検体純度：98%以上

供試動物：SD系ラット、系統不明、1群雌雄各50匹

試験開始時5~6週齢、体重：雄113~147g、雌67~113g、

投与期間：2年間(24ヵ月、1989年4月12日~1991年4月10-16日)

投与方法：

検体を0(対照群)、100、400及び1200ppmとなるように粉末飼料に混ぜ、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定の根拠：

本試験の用量設定の根拠はラットを用いた1年間慢性毒性試験(毒性資料 No. 原体-23)と同一である。0(対照群)、2000及び4000ppmの用量で行った5週間反復経口投与予備試験(本試験に添付)の結果、2000ppm以上の雄、4000ppm群雌雄で摂餌量の低下が認められた。また、0(対照群)、160、800及び4000ppmの用量で行った13週間反復経口投与試験(毒性資料 No. 原体-15)の結果、4000ppm群雌雄で蒼白、増体重抑制、摂餌量低下、脾臓重量の増加、雄の4000ppm群及び雌の800ppm以上でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の低下、MCVの増加及び血小板数の増加、また、剖検で脾臓の腫大がみられた。病理組織学的検査においては雌800ppm以上で脾臓の血鉄素沈着、雌雄の800ppm以上で甲状腺の濾胞細胞肥大がみられた。これらの結果に基づいて、今回の発がん性試験の用量として0、100、400及び1200ppmを選択した。本試験はラットを用いた1年間反復経口投与発がん性試験(毒性資料 No. 原体-23)と同時期に同一の試験機関で実施された。

検査・観察項目および結果

1. 一般症状および死亡率

動物を1日2回観察し、死亡、臨床症状あるいは異常を記録した。各個体の触診は週1回実施した。

全ての用量群において、検体投与に関連した所見は認められなかった。また各群で下記の頻度で死亡が認められたが、群間差および投与群に共通する死因は認められず、検体との関連はないものと考えられた。

表 1 死亡数 (一群動物数：雌雄各 50 匹)

性別	群/投与用量 (ppm)			
	0	100	400	1200
雄	23	21	28	20
雌	30	25	30	28

Wilcoxon 検定で有意差なし。

2. 体重変化 (図 1a, 1b)

投与開始時から 13 週までは毎週、その後は 4 週間毎に全動物の体重を測定した。また、計画屠殺直前にも体重を測定した。

1200ppm 群の雌の体重は投与 4 週以降から統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) を伴って対照群に比べ低値で推移したが、同群の試験期間を通じた増体重は対照群に比べ 7% 低値であったに過ぎず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。雌のその他の群及び雄の全群では影響はみられなかった。

図 1a. 体重(雄)

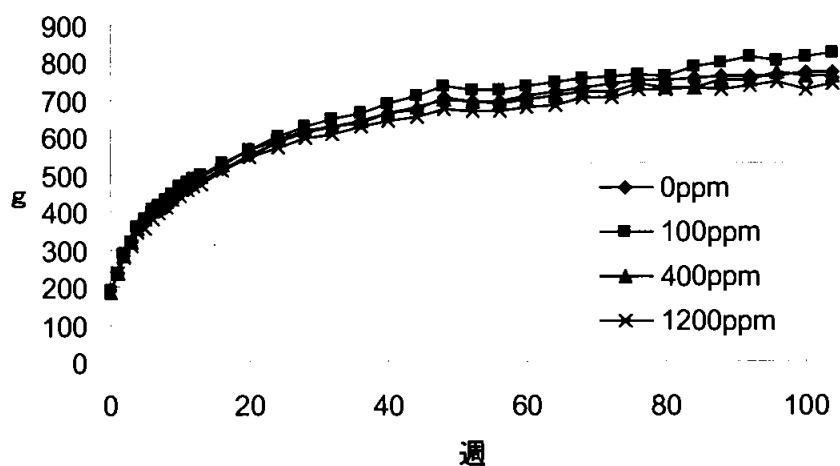
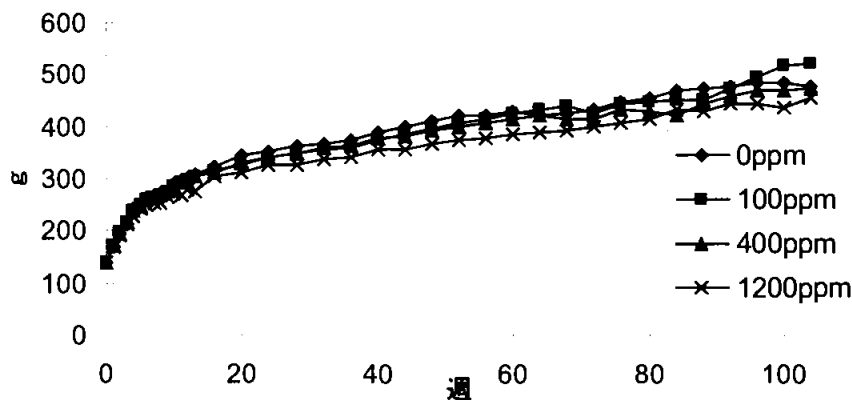


図 1b. 体重(雌)



### 3. 摂餌量及び検体摂取量 (表 2)

全動物について 13 週まで毎週 1 回、その後は 4 週毎に摂餌量を測定した。またこれを基に検体摂取量を算定した。

検体投与の影響は雌雄ともにみられなかった。検体摂取量を以下に示す。

表 2 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		100	400	1200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.4	21.6	64.4
	雌	6.8	28.4	86.6

### 4. 飲水量

飲水量を週に 1 回、目視で観察した。

投与による影響は認められなかった。

### 5. 臨床検査

各群の無作為に選抜した雌雄各 10 匹の動物について 79 週および 104 週に血液一般検査、血液生化学的検査および尿検査を行った。

また 53 週、78 週及び 102 週目に対照群と 1200ppm 群の全生存動物から血液塗末標本を作製し白血球画分を調べた。

#### 5-1. 血液学的検査 (表 3)

麻酔下で眼窩静脈叢から EDTA を処理した採血管に採血し以下の項目を検査した。

赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数 (WBC)、白血球百分率、血小板数 (PLT)、およびトロンボプラスチン時間\* (Hep)

\*トロンボプラスチン時間測定用サンプルは無麻酔で尾静脈から採血した。

1200 群の雄のみで赤血球数の低下が、104 週時のみに認められ、投与に関連したものと考えられた。同群雌のみで 79 週時に MCH の上昇がみられたが、104 週時には認められず、偶発的な変化と考えられた。雌雄のリンパ球が 1200ppm 群で 104 週時に統計学的有意差を伴って上昇したが、白血球全体に変化はなく、また、血液塗抹標本の観察の結果にも変化は認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。その他の項目では投与による影響はみられなかった。

表 3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄	雌	
投与量 (ppm)	1200	1200	
検査時期	104 週	79 週	104 週
RBC	↓ 95		
MCH		↑ 104	
リンパ球	↑ 131		↑ 119

↑ ↓ : P<0.05 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

## 5-2. 血液生化学的検査 (表 4)

非絶食、麻酔下で眼窩静脈叢からヘパリン処理して採血した血漿を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビン (T. Bil)、総蛋白、尿素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、コレステロール (Chol)、アルブミン (Alb)、A/G 比、カルシウム (Ca)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、クロリド (Cl)、無機リン (P)、グルコース、血漿コリンエステラーゼ、赤血球コリンエステラーゼ。

また、剖検時に脳試料を採取し、脳コリンエステラーゼも測定した。

雌の 400 及び 1200ppm 群でいずれも 79 週のみにはビリルビンの上昇及び A/G 比の低下が統計学的有意差を伴って認められた。ビリルビンの上昇は本検体が溶血作用を有することがその他の試験で明白であるため、投与に関連した可能性が示唆された。A/G 比の低下は軽度であり、総蛋白の変化は伴わず、また 104 週では認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

これ以外の統計学的有意差を伴った変動は、用量あるいは経時的な一貫性がみられず、毒性学的な意義はないものと考えられた。

表 4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄		雌		
	400	100	400	1200	
投与量 (ppm)	400	100	400	1200	
検査時期	79 週	79 週	79 週	104 週	79 週
AST		↓68			
ALT				↑196	
Na	↓99				
T. Bil			↑150		↑171
A/G			↓90		↓88

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↑↓ : P<0.001 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

## 5-3. 尿検査

各動物とも血液採取 2 日前に、4 時間蓄尿した。サンプリング中は、給水および給餌を絶った。潜血、ビリルビン、糖、ケトン体、pH、蛋白、沈渣、ウロビリノーゲンを半定量的に、比重、尿量を定量的に測定した。

投与に関連した変動はみられなかった。

## 6. 眼科学的検査

投与最終週に対照群と最高用量群の全生存例について眼科学的検査を行った。散瞳後に、間接検眼鏡を用いて、眼のレンズ及び眼底を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

雌雄ともに、検体投与に関連した変化は認められなかった。

## 7. 臓器重量 (表 5)

試験最終屠殺例の副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、肺、下垂体、前立腺、脾臓、胸腺、子宮、精巣及び卵巣の臓器重量を測定した。また、体重の影響を考慮した共分散解析も行った。

体重との共分散解析を行った結果、400ppmの雄の副腎重量及び100ppmの雌の肺重量に統計学的有意差が認められたが、用量との関連性がなく、またこれらに関連する所見が剖検時および組織学的検査時に認められなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。その他の臓器に変化は認められなかった。

表 5 臓器実重量 (有意差の認められた臓器)

性別	雄	雌
投与量 (ppm)	400	100
副腎	↑*124	
肺		↓*87

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01 (ANOVA+t test, \*:体重を勘案した共分散分析)

表中の数値は対照群を100とした場合の値を表したものの。

## 8. 剖検

全動物を剖検した。

雌で大型化した副腎の発生頻度が対照群に比べて1200ppm群でわずかに低かった。しかし、病理組織学的検査において関連する所見がみられないことから、偶発的なものと考えられた。

雌雄の肺の淡色斑の発生頻度が対照群に比べて1200ppm群で高い頻度で認められた。本所見は病理組織学的検査で同群の雌雄に認められた肺のマクロファージに対応していると考えられた。しかし、本所見は軽微あるいは軽度であり、検体の毒性を示すものとは考えられなかった。

その他に投与に起因すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

表 6 主な剖検所見

性	雄				雌			
	0	100	400	1200	0	100	400	1200
投与量 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
臓器/所見動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎大型化	2	1	2	1	17	8	10	6*
肺の淡色斑	6	11	8	23***	8	11	14	25***

\*: P<0.05, \*\*\*: P<0.001 (Fisher 検定)

## 9. 病理組織学的検査

途中死亡した動物や切迫屠殺動物及び最終屠殺動物について以下の臓器、組織の病理標本を作成した。染色はヘマトキシリンエオジンで行った。

副腎、大動脈弓、膀胱、骨(胸骨及び肋骨)、脳、眼、視神経、心臓、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、大腿筋、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胃(腺胃及び非腺胃)、顎下腺、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体)、気管、子宮(卵管を含む)および全ての異常のみられた組織。

対照群及び 1200ppm 群の全例について、上記の組織学的検査を行った。100ppm 群及び 400ppm 群の全例について、腎臓、肝臓、及び肺の組織学的検査を行った。また色素沈着のみられた、肝臓、腎臓及び脾臓について、数例を Prussian Blue 染色を行いヘモジデリンの確認を行った。

### 9-1. 非腫瘍性病変 (表 7)

脾臓のヘモジデリンの沈着が、1200ppm 群雌雄、400ppm 群雌で統計学的有意差を伴って認められた。1200ppm 群雄ではヘモジデリン沈着は脾臓以外にも肝臓のクッパー細胞及び腎臓の尿細管にも統計学的有意差を伴って認められた。これらは、本検体が溶血作用を有することから投与に関連したものと考えられた。1200ppm 群雌雄で肺胞マクロファージの増加の発生頻度が、対照群に比べて雌雄の 1200ppm 群及び 400ppm 群雄で高く、全動物では統計学的有意差を伴っていた。本所見は剖検における肺の淡色斑と関連したものと考えられたが、程度が軽度であったこと、及び本系統の老齢ラットに通常認められるものであることから本剤による毒性作用とは考えられない。

また、同群雌のみで尿細管上皮細胞の過形成の発生頻度が、対照群に比べて高用量群で高く投与に起因した可能性が考えられた。

また、肝臓の空胞化及び胆管硬化の頻度の低下が 100ppm 群で統計学的有意差を伴って認められたが、用量に伴った変化ではなく、偶発的なものと考えられた。

### 9-2. 腫瘍性病変 (表 8-1~8-3, 9)

いずれの臓器にも腫瘍性所見に群間差は認められず、発がん性を示す根拠は得られなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

以上、デスメディファムをラットに 104 週間混餌経口投与した結果、1200 ppm 群の雄で赤血球数の減少、400ppm 以上の雌でビリルビンの増加がみられた。病理組織学的検査では 1200ppm 群雌雄で脾臓、肝臓及び腎臓のヘモジデリン沈着がみられ、本検体による溶血作用によるものと考えられた。尿細管過形成が雌の 1200ppm 群で認められた。以上の結果から無毒性量は雄 100ppm(5.4mg/kg)、雌 100 ppm(6.8mg/kg)と考えられる。発がん作用は認められなかった。

表7 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫 殺死	肝臓	23	20	28	19	31	25	30	28
	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	0	0	1	6**	0	0	0	1
	空胞化	6	2	5	6	6	3	4	6
	門脈管硬化	4	0	6	1	0	0	2	1
	脾臓	22	21	27	19	31	25	30	28
	ヘモジデリン沈着	2	3	2	10**	8	10	20*	20*
	腎臓	23	21	28	19	31	25	30	28
	尿細管ヘモジデリン沈着	0	2	3	6**	3	0	4	6
	尿路上皮過形成	10	7	11	6	20	22	21	25
	腎症	15	6	11	7	5	9	4	5
最終 屠殺	肝臓	27	29	22	30	19	25	20	22
	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	0	0	3	6*	0	0	0	0
	空胞化	6	1	0	4	2	3	3	0
	門脈管硬化	9	3	4	6	0	0	0	0
	脾臓	27	0	0	30	19	0	0	22
	ヘモジデリン沈着	4	0	0	13*	4	0	0	15**
	腎臓	27	29	22	30	19	25	20	22
	尿細管ヘモジデリン沈着	2	1	3	15***	2	1	1	4
	尿路上皮過形成	10	6	12	10	10	16	16	16
	腎症	17	14	13	17	5	7	3	1
全 動物	肝臓	50	49	50	49	50	50	50	50
	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	0	0	4	12***	0	0	0	1
	空胞化	12	3*	5	10	8	6	7	6
	門脈管硬化	13	3*	10	7	0	0	2	1
	脾臓	49	21	27	49	50	25	30	50
	ヘモジデリン沈着	6	3	2	23***	12	10	20	35***
	腎臓	50	50	50	49	50	50	50	50
	尿細管ヘモジデリン沈着	2	3	6	21***	5	1	5	10
	尿路上皮過形成	20	18	23	16	30	38	37	41*
	腎症	32	20*	24	24	10	16	7	6
肺	肺	50	50	49	49	50	50	50	50
	肺泡マクロファージ	8	15	18*	27***	16	17	23	32**

\*:p<0.05, \*\*:p<0.01, \*\*\*:p<0.001; Fisher検定

表 8-1. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	23	21	28	20	30	25	30	28
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺 動物	<b>肝臓</b>	23	20	28	19	30	25	30	28
	肝細胞癌(M)	0	1	2	0	1	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)	0	1	0	2	1	0	1	0
	<b>肺</b>	23	21	27	19	30	25	30	28
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	<b>副腎</b>	22	20	28	19	30	25	30	28
	癌(M)	0	0	0	1	0	2	0	0
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0
	<b>胸腺</b>	23	20	27	19	30	23	29	26
	胸腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	<b>精巣</b>	23	21	28	18				
	間質細胞腫(B)	0	1	0	1				
	<b>子宮</b>					30	25	30	28
	ポリープ(B)					0	5	0	0
	<b>脳</b>	23	21	27	19	30	25	30	28
	顆粒細胞腫(B)	1	1	1	1	0	0	0	0
	神経膠腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	<b>脊髄</b>	23	21	28	19	30	25	30	28
	細網細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	<b>骨格筋</b>	23	21	28	19	30	25	30	28
	横紋筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	<b>脾臓</b>	22	20	27	18	30	25	30	28
	島細胞癌(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	島細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	<b>唾液腺</b>	23	19	27	19	30	24	30	28
	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
	<b>下垂体</b>	23	20	26	19	30	25	30	28
	癌(M)	0	0	1	0	4	0	2	1
	腺腫(B)	8	5	12	9	19	22	25	19
<b>皮膚/皮下組織</b>	23	21	28	19	30	23	30	28	
基底細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	1	0	
線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	
線維腫(B)	0	2	1	0	1	0	1	0	
脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
角化上皮腫(B)	2	1	0	2	0	0	0	1	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 8-1. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	23	21	28	20	30	25	30	28
途中死亡・ 切迫屠殺動物	乳腺	19	20	26	17	30	25	30	28
	線維腺腫(B)	0	1	0	1	15	10	19	11
	腺癌(M)	0	0	0	0	3	3	1	2
	腺腫(B)	0	0	0	0	5	2	5	4
	膀胱	23	18	28	19	28	24	30	28
	移行細胞乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	23	18	27	19	30	25	30	28
	濾胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	2	0
	C-細胞腺腫(B)	2	1	2	1	1	0	2	0
	上皮小体	21	17	25	17	30	23	26	24
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ細網/造血組織	4	2	6	4	0	0	0	2
	組織球肉腫(M)	1	2	2	0	0	0	0	1
	リンパ腫(M)	3	0	4	4	0	0	0	0
	血管系	1	2	0	1	1	1	0	0
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管外皮腫(B)	0	1	0	0	1	1	0	0
	胸部	0	1	0	0	0	0	0	0
	中皮腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経系	0	0	1	1	1	0	0	0
シュワン細胞腫(M)	0	0	1	1	1	0	0	0	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 8-2. 腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	27	29	22	30	20	25	20	22
最終 屠殺 動物	肝臓	27	29	22	30	20	25	20	22
	肝細胞癌(M)	2	2	2	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)	1	1	2	2	1	1	1	1
	腎臓	27	29	22	30	20	25	20	22
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	肺	27	29	22	30	20	25	20	22
	腺腫(B)	1	2	0	0	0	0	0	0
	副腎	27	0	0	30	20	0	1	21
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	褐色細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	26	0	0	28	19	0	0	22
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	27	0	0	30				
	間質細胞腫(B)	1	0	0	3				
	前立腺	27	0	0	30				
	腺腫(B)	0	0	0	1				
	卵巢					19	0	0	22
	セルトリ細胞腫瘍(B)					0	0	0	1
	子宮					20	0	0	22
	ポリープ(B)					1	0	0	2
	脳	27	0	0	30	20	0	0	22
	顆粒細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	細網細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	27	0	0	30	20	0	0	22
	島細胞腺腫(B)	5	0	0	3	0	0	0	0
	下垂体	26	0	0	29	20	0	0	22
	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫(B)	13	0	0	7	10	0	0	4
	皮膚/皮下組織	27	0	0	30	20	0	0	22
	毛包上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳頭腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0	
線維腫(B)	5	0	0	4	0	0	0	1	
脂肪腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
角化上皮腫(B)	2	0	0	2	0	0	0	1	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 8-2. 腫瘍性病変 最終屠殺動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	27	29	22	30	20	25	20	22
最終 屠殺 動物	乳腺	22	0	0	28	20	0	0	22
	線維腺腫(B)	0	0	0	2	9	0	0	10
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	3
	腺腫(B)	0	0	0	0	4	0	0	5
	甲状腺	27	0	0	30	19	0	0	22
	濾胞腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	1
	C-細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	上皮小体	25	0	0	24	16	0	0	21
	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	27	0	0	30	20	0	0	22
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	27	0	0	30	20	0	0	22
	奇形腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ細網/造血組織	0	0	0	1	2	0	0	1
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	血管系	0	0	0	2	1	0	0	0
血管肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	0	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 8-3. 腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	肝臓	50	49	50	49	50	50	50	50
	肝細胞癌(M)	2	3	4	0	1	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)	1	2	2	4	2	1	2	1
	腎臓	50	50	50	49	50	50	50	50
	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
	肺	50	50	49	49	50	50	50	50
	腺腫(B)	1	2	0	1	0	0	0	0
	副腎	49	20	28	49	50	25	31	49
	癌(M)	0	0	0	1	0	2	1	0
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0
	胸腺	49	20	27	47	49	23	29	48
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	50	21	28	48				
	間質細胞腫(B)	1	1	0	4				
	前立腺	50	20	28	49				
	腺腫(B)	0	0	0	1				
	卵巢					50	25	30	50
	セルトリ細胞腫(B)					0	0	0	1
	子宮					50	25	30	50
	ポリープ(B)					1	5	0	2
	脳	50	21	27	49	50	25	30	50
	顆粒細胞腫(B)	1	1	1	2	0	0	0	0
	細網細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	神経膠腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	脊髄	50	21	28	49	50	25	30	50
	細網細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	50	21	28	49	50	25	30	50
	横紋筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	49	20	27	48	50	25	30	50
島細胞癌(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	
島細胞腺腫(B)	5	0	0	3	0	0	2	0	
唾液腺	50	19	27	49	50	24	30	50	
腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	1	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍 Fisher 検定で有意差なし

表 8-3. 腫瘍性病変 全動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	下垂体	49	20	26	48	50	25	30	50
	腺癌(M)	1	0	1	0	4	0	2	1
	腺腫(B)	21	5	12	16	29	22	25	23
	皮膚/皮下組織	50	21	28	49	50	23	30	50
	毛包上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	基底細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	1	0
	線維肉腫(M)	2	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭腫(B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	線維腫(B)	5	2	1	4	1	0	1	1
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	2	0	0	0
	角化上皮腫(B)	4	1	0	4	0	0	0	2
	乳腺	41	20	26	45	50	25	30	50
	線維腺腫(B)	0	1	0	3	24	10	19	21
	腺癌(M)	0	0	0	0	4	3	1	5
	腺腫(B)	0	0	0	0	9	2	5	9
	膀胱	50	18	28	49	48	24	30	50
	移行細胞乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	50	18	27	49	50	25	30	50
	濾胞腺腫(B)	2	0	0	1	0	0	2	1
	C-細胞腺腫(B)	2	1	2	2	1	0	2	0
	上皮小体	46	17	25	41	46	23	26	45
	腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	胃	50	20	27	49	50	25	30	50
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	46	13	26	48	48	22	30	46
	奇形腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ細網/造血組織	4	2	6	5	2	0	0	3
	組織球肉腫(M)	1	2	2	0	2	0	0	2
	リンパ腫(M)	3	0	4	5	0	0	0	1
	血管系	1	2	0	3	2	1	0	0
	血管肉腫(M)	1	0	0	1	1	0	0	0
	血管外皮腫(B)	0	1	0	0	1	1	0	0
	胸部	0	1	0	0	0	0	0	0
	中皮腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経系	0	0	1	1	1	0	0	0
	シュワン細胞腫(M)	0	0	1	1	1	0	0	0

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍 Fisher 検定で有意差なし



表9 良性/悪性腫瘍を有する動物数及び腫瘍数

性別	雄				雌			
	0	100	400	1200	0	100	400	1200
用量 (ppm)	0	100	400	1200	0	100	400	1200
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
途中死亡・切迫屠殺動物								
試験動物数	23	21	28	20	30	25	30	28
腫瘍を有する動物数	15	16	19	18	29	25	29	25
良性腫瘍を有する動物数	12	12	12	15	27	25	29	21
悪性腫瘍を有する動物数	9	8	10	7	12	7	4	5
良悪腫瘍を有する動物数	6	4	3	4	10	7	4	1
良性腫瘍数	15	15	17	19	47	38	56	35
悪性腫瘍数	10	6	11	7	13	7	4	6
腫瘍総数	25	21	28	26	60	45	60	41
最終屠殺動物								
試験動物数	27	29	22	30	20	25	20	22
腫瘍を有する動物数	24	7	5	26	17	2	4	18
良性腫瘍を有する動物数	21	2	2	17	17	1	3	17
悪性腫瘍を有する動物数	7	2	3	2	3	1	1	4
良悪腫瘍を有する動物数	3	0	0	1	3	0	0	3
良性腫瘍数	19	3	2	32	26	1	1	27
悪性腫瘍数	7	2	3	2	2	1	1	4
腫瘍総数	26	5	5	34	28	2	2	31
全動物								
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍を有する動物数	39	37	48	45	46	27	33	43
良性腫瘍を有する動物数	33	14	14	32	44	26	32	38
悪性腫瘍を有する動物数	16	11	13	9	15	8	5	9
良悪腫瘍を有する動物数	9	4	3	5	13	7	4	4
良性腫瘍数	48	18	19	51	73	39	57	62
悪性腫瘍数	17	8	14	9	15	8	5	10
腫瘍総数	65	26	33	60	88	47	62	72

イヌを用いた混餌投与による52週間慢性毒性試験

(毒性資料No. 原体-25)

試験機関：

報告書作成年：1985年[GLP対応]

検体の純度：97.8%

供試動物：ビーグル犬(系統不明)、1群雌雄各6匹(各2匹は13週目屠殺)、

搬入時4~6ヶ月齢、投与開始1週時体重 雄4.3~6.9kg、雌4.0~5.7kg

試験期間：52週間(1983年3月31日~1984年3月28日)

試験方法：検体を0、300、1500及び5000ppm(開始時から28日目までは7500ppm。その後用量を下げた。)の濃度で飼料に混入し、1日250gの制限給餌として摂取させた。対照群には無処理の飼料を与えた。飼料は毎月2回調製した。

用量設定根拠；用量設定のため、ビーグル犬(雌雄各1例/群)を用いた28日間の混餌投与による予備試験(試験成績に添付)を0、200、1000、5000ppm(投与21日まで。その後終了時まで7500ppmに用量を上げた。)の混餌濃度で実施した。1000及び5000/7500ppm群に軽度の赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下、5000/7500ppm群に軽度のヘマトクリット、MCHの低下、MCV、網状赤血球の上昇がみられた。この結果から本慢性毒性試験には0、300、1500、7500ppmの用量を設定した。

しかし、本試験では7500ppm群雌雄で投与開始後28日目までに、顕著な体重低下及び臨床症状の悪化がみられたため、7500ppmから5000ppmへ最高用量群の用量を下げた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死は毎日2回観察した。

5000ppm群の雌1匹が51週目に死亡し、同群雄1匹、雌1匹をそれぞれ27週及び17週目に切迫屠殺した。これらの死亡及び切迫屠殺動物は他の動物と比べ摂餌量が少なく運動量も低下し、体重は試験開始から増加しなかった。

一般状態の観察で1500ppm群の雌1例、5000ppm群の雄3例、同群の雌全例に自発運動の低下、側・腹臥位、振戦、運動失調、間代性痙攣などが認められた。300ppm群の雄1例でも投与243日目に自発運動の低下及び痙攣がみられたが、一時的に1例のみにみられたことから、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。雌の1500ppm以下の群では症状はみられなかった。その他の症状として1500及び5000ppm群の雌雄で、試験期間を通じて嘔吐及び粘液便あるいは血便が頻繁に観察された。また全投与期間中、これらの群の犬舎の床の尿は暗色化を呈し、排尿時には変化はないものの排尿後に暗色化した。またカテーテルで採尿した場合にも尿試料は経時的に暗色化した。

申請者注：嘔吐及び粘液/血便、尿暗色化を除いて一般症状は死亡・切迫屠殺動物では試験10週以降、その他動物では最短でも4週以降に認められた。嘔吐及び粘液/血便、尿暗色化については対照群にも認められているが、投与群、対照群ともに観察時期が確認できなかった。

摂餌量；全動物について摂餌量を毎日1回測定した。

5000ppm群雄では投与後6ヶ月間、雌では投与期間を通して摂餌量の減少(最大で対照群の58%)がみられ、最初の4週間は顕著であった。300及び1500ppm群で

は雌雄とも有意差はみられなかった。体重及び摂餌量から算出した平均検体摂取量を示す。

表1. 検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1500	5000*
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.7	52.5	167.7
	雌	10.4	57.4	200.7

\*開始時から28日目まで7500ppmを投与し、その後5000ppmに減じた。

体重変化；全例について毎週体重を測定した。

最高用量群雌雄は投与開始から投与後28日まで7500ppmの飼料を与えたが、この間体重減少が認められた。投与量を7500ppmから5000ppmに変更した結果、雄では対照群とほぼ同等な値まで回復したが、雌では投与後8週以降終了時まで、対照群に比べ体重の低値が認められた。1500ppm群の雌も、投与後5ヶ月間対照群に比べ増体重抑制が認められた。雄のその他の群、雌の300ppm群に影響はみられなかった。

申請者注：雌1500ppm群での投与開始後3週までの各週の平均体重増加量は、対照群で各週それぞれ174g、211g及び61g（平均149g）、1500ppm群で各287g、17g及び142g（平均149g）であった。週で変動は認められるものの投与初期の体重増加に対照群との顕著な差は認められなかった。

図1. 雄の体重

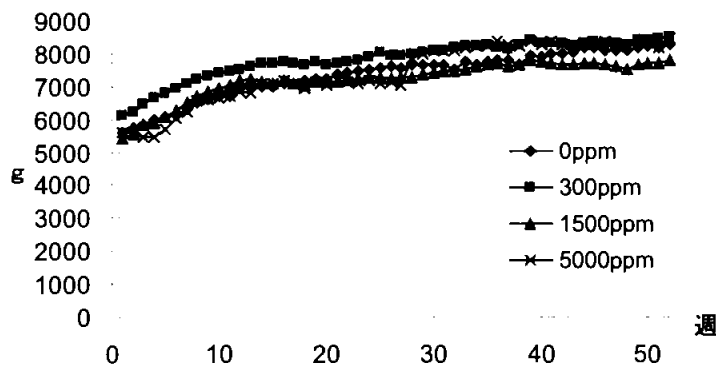
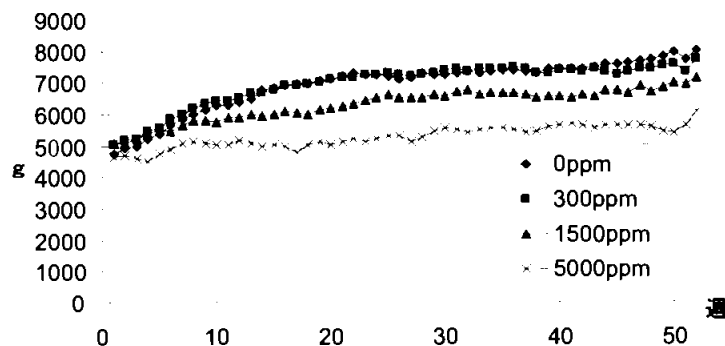


図2. 雌の体重



眼科学的検査；投与開始前及び投与後13及び52週に全生存動物について検査した。

投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前及び投与後13、27及び52週に全生存動物から採血し、次の項目を検査した。

ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)、メトヘモグロビン(Met. Hb)、網状赤血球数(Retic)、有核赤血球数(有核RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球百分率、ハインツ小体(Heinz)、赤血球形態、トロンボプラスチン時間及び部分トロンボプラスチン時間。

対照群と比べ、有意差のみられた項目を下表に示す。

表2. 血液学的検査結果

性	雄							雌						
	300		1500			5000		300		1500			5000	
投与群(ppm)	300	1500	1500	1500	5000	5000	5000	300	1500	1500	1500	5000	5000	5000
検査週	52	13	27	52	13	27	52	27	13	27	52	13	27	52
Ht			↓88	↓88		↓85	↓90					↓69	↓73	
Hb			↓85		↓76	↓76	↓79			↓83		↓60	↓64	↓77
RBC					↓71	↓74	↓77			↓78	↓82	↓54	↓59	↓73
Met. Hb		↑586	↑643	↑488	↑957	↑1100	↑1063		↑457			↑829	↑983	↑675
Retic					↑573	↑483	↑564					↑2638	↑1088	↑471
有核RBC*					↑0.5							↑10.5		
MCV					↑125	↑116	↑118			↑109		↑138	↑121	↑117
MCH					↑111							↑115		
MCHC					↓90	↓89	↓90					↓84	↓87	↓90
PLT	↑139	↑170	↑177	↑202	↑178	↑241	↑267							
WBC					↑166	↑184	↑188	↑165				↑169	↑143	
Heinz*					↑141	↑206	↑229		↑51			↑40		↑45

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01 (Studentのt検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

\*有核赤血球数は100個当りの出現個数を示す。対照群の値は、雄雌とも、13、27週時；0個、52週時；0.3個

\*ハインツ小体の場合は1000個当たりの出現個数を示す。対照群の値は、雄雌とも、13、27、52週時；0個

統計学的に有意なメトヘモグロビンの上昇が、雄の1500ppm以上、雌の5000ppm群でいずれの検査時期にも認められた。また、雌雄の5000ppm群でハインツ小体が雄では全ての検査時期で、雌では27週を除いた検査時期に統計学的有意差を伴って増加した。同様にすべての検査時期で5000ppm雌雄にヘモグロビン、赤血球数、MCHCの低下、MCV、網状赤血球の増加が認められた。また、ヘマトクリット値の低下が雄の1500ppm以上、雌の5000ppmで、白血球の増加が雌雄の5000ppm群でしばしば統計学的有意差を伴って認められた。さらに雄のみで血小板の増加が認められた。

300ppm群における変化として雄で血小板の増加が52週時のみで認められたが、これらの検査時期にこれ以外の変化が認められないことから、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。300ppm群の雌で白血球の増加が27週時のみで認められたが、52週時には認められないことから偶発的な変化と考えられた。

また、統計学的有意差は伴わないものの、血液塗抹標本を用いた赤血球形態の検査では5000ppm群に多染性赤血球、大小不同、ハウエルジョリー小体などが認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

められ、造血機能の変化が窺われた。これらの所見は、デスメディファム原体の投与によってヘモグロビンのメトヘモグロビンへの酸化やハイツ小体のような細胞内での不溶性ヘモグロビン酸化物の沈着が起こることを示すものと考えられた。

その他の有意差は偶発的なもので通常の生理的変動の範囲内と考えられた。

血液生化学検査；投与開始前及び投与後13、27及び52週に全生存動物から採血し、次の項目を検査した。

グルコース(Glu)、尿素窒素、クレアチン(Cre)、総ビリルビン(T. Bil)、直接ビリルビン(Bil)、総コレステロール(T. Chol)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、クレアチンキナーゼ(CPK)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミントランスフェラーゼ(GGT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、カルシウム(Ca)、リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩化物(Cl)、トリヨードサイロニン(T3)\*、サイロキシシン(T4)\*、総蛋白、蛋白電気泳動及びA/G比、

\*：投与後52週時のみ

対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

表3. 血液生化学的検査結果

性	雄						雌							
	投与群(ppm)	300		1500		5000		300	1500		5000			
検査週	52	13	27	52	13	27	52	52	13	27	52	13	27	52
T. Bil		▲250	↑139	▲165					↑161	↑157	↑180			
T. Chol					▲166		▲190		▲154	↑127		▲197	▲152	
LDH					▲191	▲161	▲165					↑172	↑127	
ALP				↑173								↑153	↑267	↑334
T3	↓75	/		↓62	/			↓74	/		↓76	/		↓51
T4								↓61						↓57
尿素					↓82	↓72	↓↓61							
AST												▲143	↑143	
ALT								↓72						
$\gamma$ -GTP							↓68		↓79			↓80		
OCT												↑197		
P	↓87								↓84					
Na									↓98					
総蛋白							▲116						↑112	
K					↓90						↑112	▲115	▲119	
Alb		↓80	↓78	↓75	↓52	↓71	↓47				↓65	↓33	↓43	↓41
$\gamma$ -Glb					↑129	↑149	↑153					▲157	▲173	
A/G比		↓67	↓65	↓59	↓36	↓57	↓30				↓48	↓21	↓28	↓26

↑ ↓ : P < 0.05、▲ ▼ : P < 0.01 (Studentのt検定) 斜線部は検査実施せず。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

1500ppm以上の雌雄でAlbの低下及びA/G比の低下がみられ、雌の1500ppm群の13

及び27週時を除き統計学的有意差が認められた。また、 $\gamma$ -Glbが雌雄の5000ppm群で増加し雌の5000ppm群の52週時を除き統計学的有意差が認められた。

T. Cholが雄の5000ppm群で13及び52週時に、雌の1500ppm以上の群では13及び27週時に、統計学的有意差を伴って増加した。LDHは雌の5000ppm群の52週を除き、5000ppm雌雄でいずれの検査時にも統計学的有意差を伴って増加した。

さらに5000ppm雌で全ての検査時期にALPの上昇が認められた。雄の1500ppm群においても52週時にALPが上昇していたが、5000ppmでは認められなかったことから、雄においては明確な変化はなかったと考えられた。5000ppm雌では全ての検査時期に尿素の減少が認められた。以上の変化は毒性学的な意義は不明であったが、投与との関連性は否定できなかった。

T3の減少が雄の300及び1500ppm群並びに雌の全群にみられ、T4の減少が雌の1500及び5000ppm群にみられた。1500ppm群以上の雌雄で甲状腺重量の増加が認められており、また、濾胞上皮過形成が病理組織学的検査で認められたことから、1500ppm以上のこれらのホルモンの低下は投与との関連性は否定できなかった。しかし300ppm群における変化は関連する臓器重量及び病理組織学的変化をみとめず、毒性学的な意義はないものと考えられた。

その他にみられた有意差は用量あるいは検査時期との関連がなく、偶発的な変化と考えられた。

尿検査；投与前及び投与後13、27及び52週に全生存動物からカテーテルにより採尿し、次の項目を検査した。

尿量、pH、比重、色調、臭気、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、血液、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、尿沈渣。

いずれの検査時期においても、投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与後13週に各群雌雄各2匹及び投与終了時に全生存動物を剖検した。

以下の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、甲状腺、下垂体、胸腺、前立腺、精巣、卵巣、子宮。

対照群と比べ、有意差のみられた臓器を表に示す。1500ppm以上の雌雄で甲状腺実重量、対体重比及び対脳重量比の増加が認められ、1500ppm群雌雄の52週時を除き、いずれの検査時期においても統計学的有意差を伴っていた。病理組織学的検査において甲状腺濾胞上皮過形成がみられていることからこの変化は投与に起因した可能性が示唆された。

肝臓の実重量、対体重比あるいは対脳重量比が1500ppm群以上の雄及び5000ppmの雌で増加し、5000ppm群雌雄で腎臓の実重量、対体重比あるいは対脳重量比の増加が認められた。これらは病理組織学的検査において認められたヘモジデリン沈着に関連したものと考えられた。

副腎及び胸腺の実重量、対体重比あるいは対脳重量比の変化は関連した病理組織学的所見を伴わず、いずれも毒性学的意義は不明であった。

表4. 臓器重量

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		1500		5000		1500		5000	
検査時期(週)		13	52	13	52	13	52	13	52
肝臓	実重量				▲166				▲131
	対体重比		↑130		▲161			↑173	▲174
	対脳重量比		▲128		▲188		↑123		▲157
甲状腺	実重量	▲157		↑152	▲179	▲205		↑161	↑162
	対体重比	↑144		▲178	▲173	▲200	▲136	▲188	▲209
	対脳重量比	↑152		↑157	▲200	▲187		▲175	▲194
腎臓	実重量				▲130				
	対体重比				▲127				▲146
	対脳重量比				▲146				▲131
副腎	実重量		↑129		↑129				
	対体重比		↑133						↑150
	対脳重量比		↑133		▲145				
胸腺	実重量								↓58
	対体重比					↓39		↓42	
	対脳重量比					↓34		↓38	

↑ ↓ : P<0.05、▲◆ : P<0.01 (Studentのt検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

肉眼的病理検査；投与後13週に2例及び投与終了時の全生存動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

投与後13週に、1500及び5000ppm群の雄各1匹で骨髄が暗赤色を呈しており、投与に起因したものとも考えられたが、同様の所見は52週時にはみられず毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。その他に検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与後13週の屠殺動物及び投与終了時の全生存動物について、以下の臓器及び組織を摘出し、病理標本を作製して組織学的検査を行った。

脳、下垂体、脊髄、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、心臓、副腎、甲状腺、胃、食道、動脈、気管、肺、精巣、精巣上部、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、胸腺、唾液腺、乳腺、膀胱、胆嚢、坐骨神経、骨髄、リンパ節（顎下及び腸間膜）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、骨格筋、眼、舌、皮膚及び異常組織。

また、52週の投与終了時に全生存動物の大腿骨基部から骨髄を採取して塗抹標本を作製し鏡検し、150～500個の細胞を分類した。

投与に関連すると考えられた病変を下表に示す。

表5. 主な病理組織学的所見

臓器/組織 所見	検査時期 投与群(ppm) 性別	13週 (2匹)								52週 (4匹)							
		0		300		1500		5000		0		300		1500		5000	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
骨 髄	造血亢進			1	1	2	2	2	2				1	4*	4**	4*	3
脾 臓	髓外造血						1	2	2					1	4**	4**	
肝 臓	胆汁うっ滞							2	2							2	4**
	ヘモジデリン沈着			1		1	2	2	2				3	4**	3	4**	4**
	髓外造血												1		1	2	
甲状腺	濾胞上皮過形成					2	2	2	2					4**	4**	4**	
副 腎	皮質空胞化											1		1		4**	
	皮質過形成														2	1	

Fisherの検定 \* : P<0.05

、\*\* : P<0.01

骨髄の造血亢進が1500ppm群以上の雌雄に、脾臓の髓外造血が5000ppm群の雌雄で統計学的有意に認められ、肝臓の髓外造血が統計学的有意差は見られないものの1500ppm雌と5000ppm群の雌雄で認められた。また、肝臓のヘモジデリン沈着が雌雄1500ppm以上の群に認められた。一方、300ppm群の骨髄の造血亢進が13週では雌雄各1例、52週では雌に1例みられたが有意差は認められなかった。その他に甲状腺の濾胞上皮細胞過形成（1500ppmの雌及び5000ppm群の雌雄）、副腎の皮質空胞化（5000ppm群の雄）が認められた。

その他の病変は用量との関連がみられず検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、デスメディファムの52週間混餌投与の結果、5000ppm雌雄で自発運動の低下等の臨床症状、死亡、摂餌量の低下、雌に体重増加抑制がみられた。1500ppm以上の雌雄に嘔吐、粘血便、尿の暗色化、血液学的検査においてメトヘモグロビン及び赤血球の低下と形態学的に造血亢進を示す所見、生化学的検査においてT3及びT4の低下、さらに甲状腺実重量の増加が認められた。さらに1500ppm以上の雌雄で肝臓のヘモジデリン沈着、甲状腺濾胞上皮過形成及び骨髄の造血亢進がみられた。また1500ppm群以上の雄及び5000ppmの雌で肝臓重量が増加し、5000ppm群雌雄で腎臓重量増加及び脾臓の髓外造血、同群雄で副腎の皮質空胞化が認められた。これらの結果から、本試験における無毒性量は300ppm(雄9.7mg/kg/日、雌10.4mg/kg/日)であると考えられる。



病理組織病変

—イ ヌ—

検査時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	300	1500	5000	0	300	1500	5000	
	動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	
最 終 屠 殺	心 臓	心筋壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	
		心筋搬痕	0	0	0	1	0	0	0	0	
		弁嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肺	肺泡マクロファージ	1	1	0	1	0	1	0	1	
		肺炎	1	1	0	0	1	0	0	0	
		気管支肺炎	1	0	0	1	0	0	0	1	
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
		胸膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0	
		間質線維症	0	1	0	0	0	0	0	0	
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	2	
		浮腫	0	0	0	0	0	0	0	2	
		肝 臓	クッパー細胞増殖	1	0	0	0	0	0	2	2
			円形細胞浸潤	1	2	1	0	2	1	0	3
	胆汁うっ滞		0	0	0	2	0	0	0	4**	
	ヘモジデリン沈着		0	0	4**	4**	0	3	3	4**	
	グリコーゲン増加		0	0	0	1	1	2	1	0	
	脂肪沈着		0	0	0	1	0	0	0	0	
	髄外造血		0	0	0	1	0	0	1	2	
	壊死		0	0	0	0	0	0	0	1	
	脾 臓	辺縁血腫	2	1	1	1	2	2	0	0	
		髄外造血	0	0	0	4**	0	0	1	4**	
		脾周囲炎	3	0	1	1	0	1	3	0	
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	3	2	0	1	1	
		被膜線維症	3	1	1	1	1	1	2	2	
		うっ血	0	0	0	2	0	0	0	0	
	腎 臓	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1	
		色素沈着	3	4	3	4	1	1	1	4	
		円形細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	0	0	
		鉍質沈着	1	3	3	3	4	3	4	3	
		尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	1	1	
		脂肪沈着	0	1	0	2	4	4	4	3	
		間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	1	1	
		尿細管円柱	1	0	0	0	0	0	1	0	

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

病理組織病変

—イ ヌ—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1500	5000	0	300	1500	5000
	動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
最終屠殺	胸腺	皮質萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
		退縮	0	1	0	1	0	0	0	1
	副腎	皮質空胞化	0	1	1	4**	0	0	0	0
		皮質過形成	0	0	0	2	0	0	0	1
	唾液腺	円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜	血液再吸収	1	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節	組織球症	0	3	0	0	0	1	0	1
		胆嚢	稠厚性胆汁	0	0	0	1	0	1	0
	胃	浮腫	0	0	0	1	0	0	0	1
		潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	/			
		精子低形成	0	0	0	1				
	精巣上体	乏精液症	0	0	0	1				
	前立腺	前立腺炎	0	0	1	1				
	子宮	偽妊娠					1	0	0	0
	甲状腺	濾胞過形成	0	0	0	4**	0	0	4**	4**
		C細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		嚢胞	0	0	1	0	0	2	0	0
		結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	嚢胞	0	1	1	0	0	1	1	1
皮膚	皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
下垂体	嚢胞	1	0	1	0	2	3	2	1	
眼	涙腺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	
骨髓	造血亢進	0	0	4*	4*	0	1	4**	3	
	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	1	
気管	リンパ過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
リンパ節	組織球症	0	0	0	0	0	0	0	1	

Fisherの検定 \* : P<0.05, \*\* : P<0.01, \*\*\* : P<0.001

病理組織病変

—イ ヌ—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1500	5000	0	300	1500	5000
	動物数		6	6	6	6	6	6	6	6
全 動 物	心 臓	心筋壊死	0	0	0	1	0	0	0	1
		心筋搬痕	0	0	0	1	0	0	0	0
		弁嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	肺泡マクロファージ	1	1	0	2	1	1	1	1
		肺炎	1	1	0	1	2	0	1	0
		気管支肺炎	1	0	0	2	0	0	1	1
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	1	0
		胸膜炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		間質線維症	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0		0	0	0	0	0	2
		浮腫	0		0	0	0	0	0	2
		肝 臓	クッパー細胞増殖	2	2	1	0	1	1	2
	円形細胞浸潤		1	4	3	2	2	2	0	5
	胆汁うっ滞		0	0	0	4*	0	0	0	6***
	ヘモジデリン沈着		0	1	5**	6***	0	3	5**	6***
	グリコーゲン増加		0	0	0	1	1	2	1	0
	脂肪沈着		0	0	0	1	0	0	0	0
	髄外造血		0	0	0	1	0	0	1	2
	壊死		0	0	0	0	0	0	0	1
	脾 臓	辺縁血腫	3	2	2	1	2	3	0	0
		髄外造血	0	0	0	6***	0	0	2	6***
		脾周囲炎	3	1	1	1	0	3	5**	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	3	2	0	2	1
		被膜線維症	3	1	1	1	1	1	2	2
		うっ血	0	0	0	2	0	0	0	0
	腎 臓	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	1
		色素沈着	3	4	4	6	1	1	1	6**
		円形細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	0	1
		鉍質沈着	1	3	3	3	4	3	4	3
		尿細管拡張	0	0	0	1	0	0	1	1
		脂肪沈着	0	1	0	2	4	4	4	3
		間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	1	1
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿細管円柱	1	0	0	0	0	0	1	0	

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

病理組織病変

—イ ヌ—

検査時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	300	1500	5000	0	300	1500	5000	
	動物数		6	6	6	6	6	6	6	6	
全	胸腺	皮質萎縮	0	0	0	1	0	0	0	2	
		退縮	0	1		1	0	0	0	1	
	唾液腺	円形細胞浸潤		0		1	2	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	血液再吸収		1		0	0	0	1	0	1
		組織球症		0	3	0	0	0	1	0	1
	胆嚢	稠厚性胆汁		0	0	0	1	0	1	0	0
		浮腫		0	0	0	1	0	0	0	1
	胃	潰瘍		0	0	1	0	0	1	0	1
	動	精巣	結節性動脈周囲	0	1	0	0	/			
			精子低形成	0	0	0	1				
精巣上体		乏精液症		0	0	0	1				
前立腺	前立腺炎		1	0	2	2					
物	甲状腺	濾胞過形成		0	0	2	6***	0	0	6***	6***
		C細胞過形成		0	0	0	0	0	0	0	2
		嚢胞		0	0	1	0	0	2	0	0
		結節性動脈周囲炎		0	0	0	0	0	0	1	0
	脳	脳室拡張		1	0	0	2	1	0	1	1
		出血		0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	嚢胞		2	0	2	0	3	4	2	2
骨髄	造血亢進		0	1	6***	6***	0	2	6***	5**	
	萎縮		0	0	0	1	0	0	0	1	

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

(2) マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(毒性資料No. 原体-26)

試験機関：

報告書作成年：1986年[GLP対応]

検体の純度：97.8%

供試動物：NMRIマウス、KFM-Han.、SPF（非近交系）、投与開始時4週齢

投与開始時体重 雄18~25g、雌16~22g

1群雌雄各50匹（発がん性試験群、104週間投与後に屠殺）

1群雌雄各10匹（中間屠殺群、52週時に屠殺）

試験期間：104週間（1983年 7月20日~1985年 7月26日）

試験方法：検体を粉末飼料に30、150、750ppmの濃度となるよう混合し、ペレット化して自由摂取させた。検体混合飼料は月2回調製した。対照群には検体を含まない飼料を与えた。

用量設定根拠

投与量の設定は1群雌雄各10匹のマウスを用い、0、100、400及び1600ppmの濃度に検体を混合した飼料を28日間与えた予備試験（試験成績に添付）に基づいた。400及び1600ppm群にハインツ小体、メトヘモグロビンの増加、脾臓実重量及び対体重比の増加がみられたことから、本試験には30、150及び750ppmの用量を設定した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を1日2回観察し、触診を含む詳細な検査を2週間に1回実施した。

投与に関連したと考えられる一般状態の変化はみられなかった。死亡率は全群とも同程度であり、死亡の発生時期に群による差はみられなかった。104週間投与終了時までの死亡率を示す。

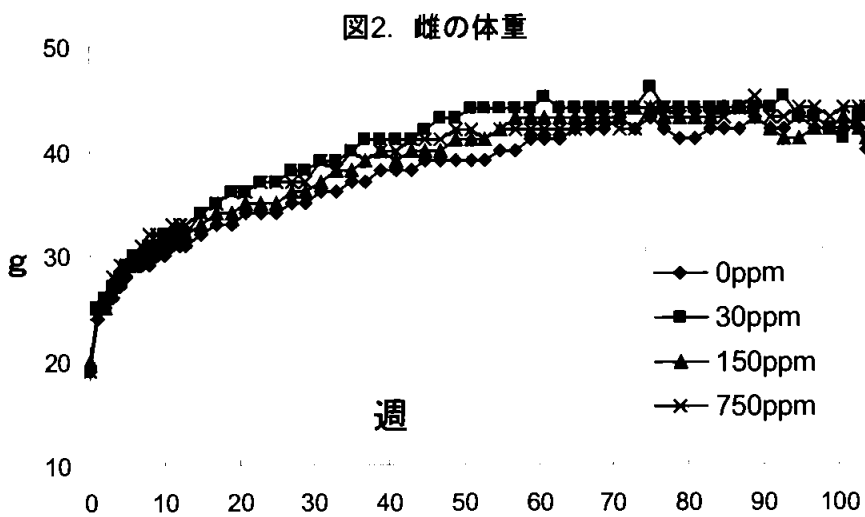
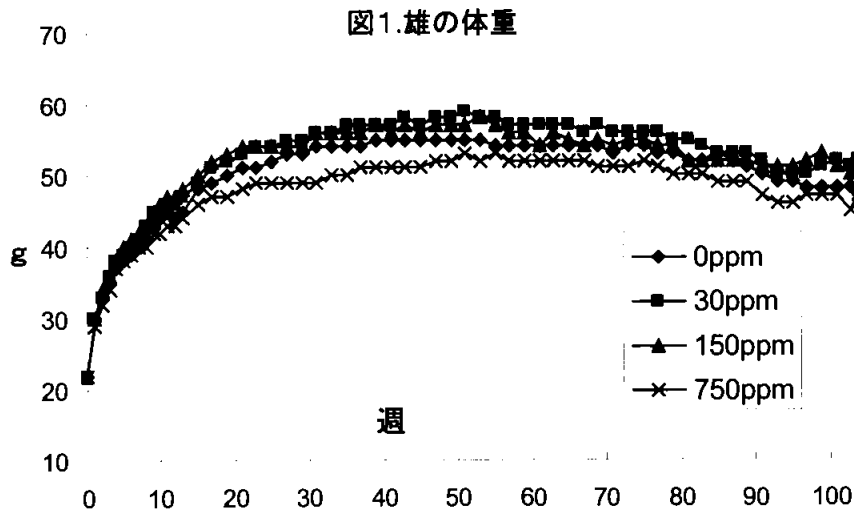
表 1. 死亡率(%)

投与群 (ppm)	0	30	150	750
雄	64	74	72	56
雌	74	82	78	72

発がん群+中間屠殺群計60匹中の死亡動物数の割合

体重変化；全例について試験開始後3ヵ月間は毎週、その後は2週毎に測定した。

750ppm群の雄で対照群に比べ増体重抑制(最大で対照群の91%)がみられ、投与開始30週目前後に顕著であった。雄のその他の群及び雌の全投与群では体重に影響は認められなかった。



摂餌量；全例について試験開始後3ヶ月は毎週、その後は2週毎に測定した。  
 投与による影響はみられなかった。

摂餌量、飼料中濃度及び体重から算出した検体摂取量を以下に示す。

表 2. 検体摂取量

		投与群 (ppm)			
			30	150	750
検体摂取量 (mg/kg/日)	発がん性 試験群(50匹)	雄	4.2	21.7	109.2
		雌	5.8	30.8	145.1
	中間屠殺群 (10匹)	雄	4.24	22.7	140.8
		雌	6.25	34.3	186.6

血液学的検査；計画屠殺時に中間屠殺群全例及び最終屠殺動物の雌雄各10匹を対象に後  
 眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

赤血球数(RBC)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン濃度(Hb)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、白血球数(WBC)、白血球百分率、血小板数(PLT)、網状赤血球(Retic)、有核赤血球数、ハインツ小体(Heinz)、メトヘモグロビン (Met.Hb、52週目のみ) 及び赤血球形態(塗抹標本)

対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

表 3. 血液学的検査結果

性	雄				雌			
	30	150	750		30	150	750	
投与群 (ppm)	30	150	750		30	150	750	
検査時期 (週)	52	52	52	104	104	104	52	104
Hb							↓ 93	
Ht					↓ 87		↓ 91	
MCHC	↑ 103							
Retic		↓ 79						
Met. Hb			↑ 433	—		—		—
PLT						↑ 165		
WBC							↑ 176	
Heinz			↑ 430	↑ 386			↑ 370	↑ 280

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett検定) — は検査せず。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

ハインツ小体は1000個当りの出現個数。対照群の値は、雄が52週:6、104週:3、雌が52週:6、104週:2

750ppm群雌雄では全ての検査時期でハインツ小体の増加が認められた。52週時のみ検査したメトヘモグロビンについては雌では影響は認められなかったものの750ppm群雄では顕著な上昇が認められた。750ppm群雌では52週目にヘモグロビン量及びヘマトクリットの軽度の減少がみられた。

その他にみられた有意差は用量との関連がみとめられないか、一貫した変化としては認められず、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

臓器重量；中間及び最終屠殺動物から以下の臓器重量を摘出し、測定した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、副腎、甲状腺、胸腺。

対照群と比較して有意差のみられた臓器を下表に示す。

表 4. 臓器重量

性	雄		雌		
	150	750	30	150	750
投与群 (ppm)	150	750	30	150	750
検査時期 (週)	104	52	52	52	52
腎 臓	実重量		↑ 120		
	対体重比		↑ 121		
卵巣/精巣	実重量	↑ 122		↑ 315	
心 臓	実重量				↑ 117
脾 臓	実重量				↑ 180
	対体重比				↑ 173

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

52週の750ppm群雌の脾臓実重量及び対体重比の増加が認められ投与に関連したものと考えられた。その他にみられた有意差は実重量及び対体重比の両方で有意差が認められないことから偶発的な変化と考えられた。

肉眼的病理検査；切迫屠殺、中間及び終了時の全動物の肉眼的検査を実施した。

投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存動物の下記臓器を摘出し、病理標本を作製し組織学的に検査した。

副腎、大動脈、脳、骨、骨髄、精巣上部、食道、眼、胆嚢、ハーダー腺、心臓、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、副甲状腺、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、舌、膀胱、子宮、異常組織。

非腫瘍性病変；主な非腫瘍性病変を後述の表に示す。

腎臓の線維症、尿細管萎縮、腎臓及び脾臓のアミロイド症が150ppm群で対照群と比べて統計学的に有意に増加したがいずれも750ppmでは増加がみられず、用量との関連性がないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。その他の病変の発生頻度及び程度は対照群と同様であった。

腫瘍性病変；腫瘍性病変を後述の表に示す。

また、腫瘍発生数の総括を下表に示した。腫瘍総数、良性及び悪性腫瘍数、腫瘍発生動物数のいずれも対照群と同様であった。

性	雄				雌				
	0	30	150	750	0	30	150	750	
投与群 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	良性	13	18	20	20	44	42	51	48
	悪性	36	42	41	35	51	49	34	33
腫瘍総数	47	60	61	55	95	91	85	81	
腫瘍発生動物数	37	36	35	35	48	39	46	40	
(%)	(62)	(60)	(58)	(58)	(80)	(65)	(77)	(67)	

以上の結果、デスメディファムのマウスに対する104週間飼料混入投与の影響として、750ppm群雌雄にハイツ小体が、同群雄に増体重抑制及びメトヘモグロビン、雌にヘモグロビン及びヘマトクリットの一時的な減少、52週時のみに脾臓重量の増加がみられたことから、無毒性量は150ppm（雄 21.7mg/kg/日、雌 30.8mg/kg/日）と考えられた。また、発がん性はないものと判断される。



非腫瘍性病変発生分布表

—マウス—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
中間層殺	心臓	大動脈炎/大動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	円形細胞浸潤	10	9	10	10	9	10	10	9
		糸球体嚢胞	5	0	0	2	0	0	2	0
		尿細管萎縮	4	1	8	5	0	3	5*	5*
		尿細管拡張	0	0	0	0	1	1	1	1
		水腎症	0	1	1	1	0	0	0	0
		糸球体硬化症	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮質石灰化	1	0	0	1	0	0	0	0
		線維症	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂腎炎	1	0	0	1	0	0		0
	肝臓	クッパー細胞増生	0	1	2	2	0	0	2	5*
		円形細胞浸潤	0	0	0	1	1	2	1	0
		脂肪化	8	8	9	4	0	0	0	0
		巣状壊死	0	0	1	0	1	0	0	0
		肝細胞肥大	0	0	4	1	0	0	0	0
		単細胞壊死	0	0	1	0	0	0	1	3
	脾臓	リンパ球増殖	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	2	2	1	2	1	2	1	4
甲状腺	円形細胞浸潤	0	0	0	2	0	0	0	0	
副腎	A型細胞増生	3	2	2	3	10	8	8	8	
	B型細胞増生	0	1	0	1	0	0	0	0	

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

非腫瘍性病変発生分布表

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	動物数		32	37	36	28	37	41	39	36
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	心 臓	壊死/細胞融解	2	3	0	2	3	0	1	1
		大動脈炎/大動脈周囲炎	1	2	1	3	1	0	2	3
		膿血症巣	1	2	3	0	0	0	1	0
	腎 臓	円形細胞浸潤	28	35	31	24	35	37	36	30
		糸球体嚢胞	11	16	15	8	6	4	6	4
		尿細管萎縮	4	15*	11	8	6	6	17*	7
		尿細管拡張	5	3	5	3	16	11	14	9
		水腎症	4	3	2	1	0	2	1	0
		糸球体硬化症	3	4	3	3	6	7	6	8
		皮質石灰化	5	3	4	0	0	0	1	1
		動脈炎/動脈周囲炎	0	3	1	3	1	2	1	3
		線維症	1	5	7	4	2	2	9	2
		腎盂腎炎	2	4	2	3	1	2	3	1
		アミロイド症	1	2	3	3	1	5	10**	2
	肝 臓	クッパー細胞増生	0	1	0	2	1	1	2	1
		円形細胞浸潤	6	5	4	4	6	9	3	7
		脂肪化	5	4	1	1	2	1	0	0
		アミロイド症	3	3	8	2	3	6	10	4
		巣状壊死	4	3	3	6	6	1	5	4
		肝細胞肥大	4	1	2	0	0	0	3	1
		単細胞壊死	0	1	0	0	1	1	2	0
		線維症	1	0	2	0	0	2	0	0
	脾 臓	リンパ球増生	0	0	0	0	3	5	3	3
		髓外造血	2	0	2	4	3	5	8	6
		巨核球増加	1	0	1	0	0	2	0	0
		アミロイド症	3	3	7	3	3	6	10	4
	甲状腺	円形細胞浸潤	0	0	0	0	1	2		2
濾胞嚢胞		1	1	0	0	0	0	0	0	
線維症		1	0	0	1	0	0	0	0	
副 腎	A型細胞増生	12	13	5	6	33	31	33	28	
	B型細胞増生	0	6*	3	2	0	1	0	0	

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

非腫瘍性病変発生分布

—マウス—

検査時期	性	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750
最終屠殺	心臓	動物数	18	13	14	22	13	9	11	14
		壊死/細胞融解	2	4	0	1	2	0	0	0
		大動脈炎/大動脈周囲炎	4	1	1	2	1	0	0	2
		膿血症巣	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	円形細胞浸潤	17	13	12	22	13	9	11	13
		糸球体嚢胞	13	10	10	16	1	3	2	3
		尿細管萎縮	12	9	9	17	4	3	1	2
		尿細管拡張	4	1	0	1	1	4	1	4
		水腎症	1	1	5	1	1	1	0	0
		糸球体硬化症	1	3	2	1	1	7	3	7
		皮質石灰化	1	1	2	3	0	0	0	0
		動脈炎/動脈周囲炎	4	3	0	3	1	0	2	2
		線維症	2	0	2	3	0	1		1
		腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	0	1	1	0	0	0	0	0
	肝臓	クッパー細胞増生	2	2	1	4	1	0	2	2
		円形細胞浸潤	5	1	2	2	3	1	1	4
		脂肪化	0	0	1	2	1	0	0	1
		アミロイド症	1	1	1	0	0	2	0	0
		巣状壊死	2	2	0	0	1	2	1	1
		肝細胞肥大	1	0	1	9*	0	1	1	0
		単細胞壊死	1	0	0	4	0	1	3	1
		線維症	1	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	リンパ球増生	0	0	0	1	1	0	0	2
		髄外造血	5	4	3	9	6	3	6	7
		巨核球増加	0	2	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	0	1	2	0	0	2	1	1
甲状腺	円形細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	
	濾胞嚢胞	1	0	0	0	2	1	0	0	
	線維症	0	0	0	0	0	1	0	0	
副腎	A型細胞増生	7	6	7	4	13	9	11	13	
	B型細胞増生	5	3	3	3	0	0	0	0	

Fisherの検定 \*: P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

非腫瘍性病変発生分布表

—マウス—

検査 時期	性	雄				雌				
	投与群 (ppm)	0	30	150	750	0	30	150	750	
	動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
死 亡 ・ 切 迫 ・ 最 終 屠 殺	心 臓	壊死/細胞融解	4	7	0	3	5	1	1	1
		大動脈炎/大動脈周囲炎	6	3	2	4	2	5	4	5
		膿血症巣	1	2	3	1	0	0	1	0
	腎 臓	円形細胞浸潤	45	48	43	46	48	46	47	43
		糸球体嚢胞	24	26	25	24	7	7	8	7
		尿細管萎縮	16	24	20	25	10	9	18	9
		尿細管拡張	9	4	5	4	17	15	15	13
		水腎症	5	4	7	2	1	3	1	0
		糸球体硬化症	4	7	5	4	7	14	9	15
		皮質石灰化	6	4	6	3	0	0	1	1
		動脈炎/動脈周囲炎	4	6	1	6	2	2	3	5
		線維症	3	5	9	7	2	3	9	3
		腎盂腎炎	2	5	2	3	1	2	3	1
		アミロイド症	1	3	4	3	1	5	10**	2
	肝 臓	クッパー細胞増生	2	3	1	6	2	1	4	3
		円形細胞浸潤	11	6	6	6	9	10	4	11
		脂肪化	5	4	2	3	3	1	0	1
		アミロイド症	4	4	9	2	3	8	10	4
		巣状壊死	6	5	3	6	7	3	6	5
		肝細胞肥大	5	1	3	9		1	4	1
		単細胞壊死	1	1	0	4	1	2	5	1
		線維症	2	0	2	0	0	2	1	
	脾 臓	リンパ球増生	0	0	0	2	4	5	3	5
		髓外造血	7	4	5	13	9	8	14	13
		巨核球増加	1	2	1	0	0	2	0	0
		アミロイド症	3	4	9	3	3	8	11*	5
	甲状腺	円形細胞浸潤	0	0	0	2	2	2	0	2
濾胞嚢胞		2	1	0	0	2	1	0	0	
線維症		1	0	0	1	1	1	0	0	
副 腎	A型細胞増生	19	19	12	10	46	40	44	41	
	B型細胞増生	5	9	6	5	0	1	0	0	

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

非腫瘍性病変発生分布表

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750	
		動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	心 臓	壊死/細胞融解		4	7	0	3	5	1	1	1
		大動脈炎/大動脈周囲炎		6	3	2	4	2	5	4	5
		膿血症巣		1	2	3	1	0	0	1	0
	腎 臓	円形細胞浸潤		55	57	53	56	57	56	57	52
		糸球体嚢胞		29	26	25	26	7	7	10	7
		尿細管萎縮		20	25	28	30	10	12	23*	14
		尿細管拡張		9	4	5	4	18	16	16	14
		水腎症		5	5	8	3	1	3	1	0
		糸球体硬化症		4	7	5	4	7	14	10	15
		皮質石灰化		7	4	6	4			1	1
		動脈炎/動脈周囲炎		4	6	1	6	2	2	3	5
		線維症		3	5	9	7	2	3	10*	3
		腎盂腎炎		3	5	2	4	1	2	3	1
	肝 臓	アミロイド症		1	3	4	3	1	5	10**	2
		クッパー細胞増生		2	4	3	8	2	1	6	8
		円形細胞浸潤		11	6	6	7	10	12	5	11
		脂肪化		13	12	11	7	3	1	0	1
		アミロイド症		4	4	9	2	3	8	10	4
		巣状壊死		6	5	4	6	8	3	6	5
		肝細胞肥大		5	1	7	10	0	1	4	1
		単細胞壊死		1	1	1	4	1	2	6	4
	脾 臓	線維症		2	0	2	0	0	2	1	0
		リンパ球増生		0	0	0	2	4	5	3	6
		髓外造血		9	6	6	15	10	10	15	17
		巨核球増加		1	2	1	0	0	2	0	0
	甲状腺	アミロイド症		3	4	9	3	3	8	11*	5
円形細胞浸潤		0	0	0	2	2	2	0	2		
濾胞嚢胞		2	1	0	0	2	1	0	2		
副 腎	線維症		1	0	0	1	1	1	0	0	
	A型細胞増生		22	21	14	13	56	48	52	49	
		B型細胞増生		5	10	6	6	0	1	0	0

Fisherの検定 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
中間 層 殺	副腎皮質	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハタゲ腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫 B	0	0	1	1	0	0	1	0
	血液・リンパ 網内系	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		悪性リンパ腫 M	0	0	1	0	2	1	1	1
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞癌 M	0	2	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		細気管支肺胞上皮腫 M	3	0	0	0	2	0	0	0
	リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		血管腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	9	9	8
		腺腫 B	0	0	0	0	1	1	0	0
	小腸	検査動物数	10	10	10	10	9	10	10	10
		肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	検査動物数					10	9	10	10
		平滑筋腫 B					0	0	1	0

M: 悪性腫瘍、B: 良性腫瘍

Petoの検定。有意差なし。

腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750	
検査動物数				32	37	36	28	37	41	39	36
死 ・ 切 迫 屠 殺	副腎	検査動物数	31	35	35	28	37	39	37	35	
	皮質	腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		B細胞腫 B	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	髄質	髄質腫瘍 B	1	1	0	1	1	1	0	0	0
		髄質腫瘍 M	1	1	0		0	0	0	0	0
	体腔	検査動物数	32	37	36	28	37	41	39	36	
		シュワン細胞腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	30	37	34	28	/				
		顆粒細胞腫 M	0	1	0	0					
	ハタゲ腺	検査動物数	31	36	36	28	37	39	38	34	
		腺腫 B	2	6	1	6	1	4	3	1	
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0	
	血液・リンパ 網内系	検査動物数	32	37	36	28	37	41	39	36	
		悪性リンパ腫 M	5	8	7	6	19	20	10	16	
		肥満細胞腫 M	0	1	0	0	1	0	0	0	
	肝臓	検査動物数	32	37	36	28	37	41	39	36	
		肝細胞癌 M	1	0	1	2	0	0	0	0	
		肝細胞腺腫 B	1	2	2	1	0	0	0	0	
肺	検査動物数	32	37	36	28	37	41	39	36		
	細気管支肺胞上皮腫 M	10	15	13	12	6	9	7	8		
リンパ節	検査動物数	32	37	35	28	34	39	39	33		
	血管腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0		
乳腺	検査動物数	11	5	5	2	37	39	36	29		
	腺癌 M	1	0	0	0	2	5	3	1		
	腺棘細胞腫 M	0	0	0	0	2	1	1	0		
卵巣	検査動物数	/				36	38	37	35		
	嚢胞腺腫 B					0	1	0	1		
	顆粒膜細胞腫 B					3	3	11	4		
	セルトリ細胞腫 B					2	0	0	2		
	管状腺腫 B					1	4	4	3		
	黄体腫 B					0	0	2	0		
	血管腫 B					1	0	0	0		
下垂体	検査動物数	29	34	35	22	37	37	37	35		
	腺腫 B	0	0	2	0	1	11	11	10		
精囊	検査動物数	32	37	34	28	/					
	肉腫 M	0	1	0	0						

M: 悪性腫瘍、B: 良性腫瘍

腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	検査動物数		32	37	36	28	37	41	39	36
死亡・ 切迫屠殺	皮膚	検査動物数	32	36	36	28	37	41	39	35
		血管腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0
		基底細胞癌 M	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 M	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
	小腸	検査動物数	30	32	25	28	36	30	36	32
		ポリープ B	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数	32	36	34	28	36	39	37	36
		扁平上皮癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	31	37	35	28				
		ライディット細胞腫 B	0	0	2	0				
	甲状腺	検査動物数	32	36	35	26	36	38	37	34
		濾胞腺腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	31	33	35	28	37	40	39	35
		乳頭腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	検査動物数					36	41	38	36
		平滑筋腫 B					1	1	0	0
		間質肉腫 M					0	1	1	1
		血管腫 B					0	0	1	0

M:悪性腫瘍、B:良性腫瘍



腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

-マウス-

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	検査動物数		18	13	14	22	13	9	11	14
最終屠殺	副腎	検査動物数	18	13	14	22	13	9	11	14
	皮質	B細胞腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0
	髄質	髄質腫瘍 B	0	1	0	1	2	1	0	0
		髄質腫瘍 M	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハタゲ腺	検査動物数	18	13	14	22	13	9	11	14
		腺腫 B	4	0	2	1	0	1	1	2
		腺癌 M	1	0	1	0	0	0	0	0
	血液・リンパ網内系	検査動物数	18	13	14	22	13	9	11	14
		悪性リンパ腫 M	2	2	4	1	6	5	3	1
		肥満細胞腫 M	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	検査動物数	18	13	14	22	13	9	11	14
		肝細胞癌 M	1	2	1	2	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 B	1	4	4	1	2	0	0	0
		血管腫 B	0	1	0	2	0	1	0	1
		血管肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	検査動物数	18	13	14	22	13	9	11	14
		細気管支肺胞上皮腫M	5	6	10	9	7	3	5	2
	乳腺	検査動物数	1	1	0	3	13	9	10	14
		腺癌 M	0	0	0	0	0	0	2	2
		腺棘細胞腫 M	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣	検査動物数	/				13	9	11	14
		顆粒膜細胞腫 B					1	1	0	3
		セルトリ細胞腫 B					5	0	1	1
		管腺腫 B					0	2	3	1
		黄体腫 B					1	0	0	2
	下垂体	検査動物数	18	12	14	21	13	9	11	12
		腺腫 B	2	0	0	0	9	6	6	11
	精囊	検査動物数	18	13	14	22	/			
		顆粒細胞腫 M	2	0	1	0				
	皮膚	検査動物数	18	13	13	22	13	9	10	14
シュワン細胞腫 M		0	0	0	0	0	2	0	0	
小腸	検査動物数	18	13	14	22	13	9	11	14	
	ポリープ B	0	0	0	1	0	1	0	0	
精巣	検査動物数	18	13	14	22	/				
	ライディック細胞腫 B	0	1	1	0					
甲状腺	検査動物数	17	13	14	21	13	9	11	12	
	濾胞腺腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	
子宮	検査動物数	/				13	9	11	14	
	間質肉腫 M					1	0	0	1	

M: 悪性腫瘍、B: 良性腫瘍

腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

—マウス—

検査時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫・ 最終 屠殺	副腎	検査動物数	49	48	49	50	50	48	48	49
		腺腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質	B細胞腫 B	1	0	1	1	0	0	0	0
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0
	髄質	髄質腫瘍 B	1	2	0	2	3	2	0	0
		髄質腫瘍 M	2	1	0	0	0	0	0	0
	体腔	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		シュワン細胞腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0
		中皮腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	48	50	48	50				
		顆粒細胞腫 M	0	1	0	0				
	ハタゲ腺	検査動物数	49	49	50	50	50	48	49	48
		腺腫 B	6	6	3	7	1	5	4	3
		腺癌 M	1	0	1	0	1	0	0	0
	血液・リンパ 網内系	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫 M	7	10	11	7	25	25	13	17
		肥満細胞腫 M	0	1	0	0	1	0	1	0
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞癌 M	2	2	2	4	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 B	2	6	6	2	2	0	0	0
		血管腫 B	0	1	0	2	0	1	0	1
	血管肉腫 M	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		細気管支肺胞上皮腫M	15	21	23	21	13	12	12	10
	リンパ節	検査動物数	50	50	49	50	47	48	50	47
		血管腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	検査動物数	12	6	5	5	50	48	46	43
腺癌 M		1	0	0	0	2	5	5	3	
腺棘細胞腫 M		0	0	0	0	3	1	1	0	
卵巣	検査動物数					49	47	48	49	
	嚢胞腺腫 B					0	1	0	1	
	顆粒膜細胞腫 B					4	4	11	7	
	セルトリ細胞腫 B					7	0	1	3	
	管状腺腫 B					1	6	7	4	
	黄体腫 B					1	0	2	2	
	血管腫 B					1	0	0	0	

M: 悪性腫瘍、B: 良性腫瘍 Petoの検定。有意差なし。

腫瘍発生分布表（時期別／臓器別／腫瘍別）

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫・ 最終屠殺	下垂体	検査動物数	47	46	49	43	50	46	48	47
		腺腫 B	2	0	2	0	19	17	17	21
	精囊	検査動物数	50	50	48	50	/			
		肉腫 M	0	1	0	0				
		顆粒細胞種 M	2	0	1	0				
	皮膚	検査動物数	50	49	49	50	50	50	49	49
		血管腫 B	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫 B	0	0	0	0	1	0	0	0
		基底細胞癌 M	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 M	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 B	0	0	1	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫M	0	0	0	0	0	2	0	0
	小腸	検査動物数	48	45	39	50	49	39	47	46
		ホリープ B	1	0	0	1	0	1	0	0
	胃	検査動物数	50	49	48	50	49	48	48	50
		扁平上皮癌 M	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	49	50	49	50	/			
		ライディット細胞腫 B	0	1	3	0				
	甲状腺	検査動物数	49	49	49	47	49	47	48	46
		濾胞腺腫 B	0	1	0	1	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	49	45	49	50	50	49	50	49
		乳頭腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	/				49	50	49	50
		平滑筋腫 B					1	1	0	0
		間質肉腫 M					1	1	1	2
		血管腫 B					0	0	1	0

M: 悪性腫瘍、B: 良性腫瘍 Petoの検定。有意差なし。

腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	副腎	検査動物数	59	58	59	60	60	58	58	59
		腺腫 B	0	0	1	1	0	0	0	0
	皮質	B細胞腫 B	1	0	1	1	0	0	0	0
		腺癌 M	0	0	0	0	1	0	0	0
	髄質	髄質腫瘍 B	1	2	0	2	3	2	0	0
		髄質腫瘍 M	2	1	0	0	0	0	0	0
	体 腔	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		シュワン細胞腫 M	0	0	1	0	0	0	0	0
		中皮腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	58	60	58	60				
		顆粒細胞腫 M	0	1	0	0				
	ハ-腺	検査動物数	59	59	60	60	60	58	59	58
		腺腫 B	6	6	4	8	1	5	5	3
		腺癌 M	1	0	1	0	1	0	0	0
	血液・リンパ網内系	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		悪性リンパ腫 M	7	10	12	7	27	26	14	18
		肥満細胞腫 M	0	1	0	0	1	0	1	0
	肝 臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞癌 M		2	4	2	4	0	0	0	0	
肝細胞腺腫 B		2	6	6	2	2	0	0	0	
血管腫 B		0	1	0	2	0	1	0	1	
血管肉腫 M		0	0	0	1	0	0	0	0	
肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	細気管支肺胞上皮腫 M	18	21	23	21	15	12	12	10	
リンパ節	検査動物数	60	60	59	60	56	58	60	57	
	血管腫 B	0	0	0	1	1	0	0	0	
乳 腺	検査動物数	12	6	5	5	60	58	56	51	
	腺癌 M	1	0	0	0	2	5	5	3	
	腺棘細胞腫 M	0	0	0	0	3	1	1	0	
卵 巢	検査動物数					59	56	58	59	
	嚢胞腺腫 B					0	1	0	1	
	顆粒膜細胞腫 B					4	4	11	7	
	セルトリ細胞腫 B					7	0	1	3	
	管状腺腫 B					1	6	7	4	
	黄体腫 B					1	0	2	2	
	血管腫 B					1	0	0	0	

M: 悪性腫瘍、B: 良性腫瘍 Petoの検定。有意差なし。

腫瘍発生分布表 (時期別/臓器別/腫瘍別)

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	30	150	750	0	30	150	750	
		検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	
全 動 物	下垂体	検査動物数		57	56	59	53	60	55	57	55
		腺腫 B		2	0	2	0	20	18	17	21
	精 囊	検査動物数		60	60	58	60	/			
		顆粒細胞腫 M		2	0	1	0				
		肉腫 M		0	1	0	0				
	皮 膚	検査動物数		60	59	59	60	60	60	59	59
		シュワン細胞腫 M		0	0	0	0	0	2	0	0
		血管腫 B		0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫 B		0	0	0	0	1	0	0	0
		基底細胞癌 M		0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 M		0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 B		0	0	1	0	0	0	0	0
	小 腸	検査動物数		58	55	49	60	58	49	57	56
		ポリープ B		1	0	0	1	0	1	0	0
		肉腫 M		1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数		60	59	58	60	59	58	58	60
		扁平上皮癌 M		0	1	0	0	0	0	0	0
	精 巣	検査動物数		59	60	59	60	/			
		ライディット細胞腫 B		0	1	3	0				
	甲状腺	検査動物数		59	59	59	57	59	57	57	56
		濾胞腺腫 B		0	1	0	1	0	0	0	0
	膀 胱	検査動物数		59	55	59	60	59	59	60	58
		乳頭腫 B		0	1	0	0	0	0	0	0
	子 宮	検査動物数		/				59	59	59	60
		平滑筋腫 B						1	1	1	0
		間質肉腫 M						1	1	1	2
		血管腫 B						0	0	1	0

M:悪性腫瘍、B:良性腫瘍 Petoの検定。有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

**デスメディファムのマウスを用いた混餌投与による 80 週間混餌投与発がん性試験**  
(毒性資料 No. 原体-27)

試験機関：

報告書作成年： 1994 年[GLP 対応]

検体純度： 97%

供試動物： CD マウス、Cr1:CD-1(ICR)BR, (VAFplus) 、1 群雌雄各 50 匹  
試験開始時 4~5 週齢、体重:雄 22~33g、雌 17~26g

投与期間： 80 週間(1991 年 11 月 13 日~1993 年 6 月 8 日)

投与方法：

検体を 0(対照群)、400、1000 及び 2500ppm となるように粉末飼料に混ぜ、80 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。  
用量設定の根拠は記載されていない。

検査・観察項目および結果

1. 一般症状および死亡率

1 日 2 回生死を観察し、臨床症状あるいは異常を記録した。また、週 2 回詳細な検査を実施した。27 週以降は週 1 回、各個体の触診を行なった。

検体投与に関連したと考えられる一般症状の変化は認められなかった。各群で下記の頻度で死亡が認められた。雌雄別々に見た場合、死亡・切迫屠殺数に統計学的に有意な群間差は認められなかったものの、雌雄合計した場合 2500ppm では統計学的に有意な増加が認められた。しかし投与群に共通する死因は認められなかった。

表 1 途中死亡及び切迫屠殺数 (一群動物数：雌雄各 50 匹)

性別	試験群 (ppm)			
	0	400	1000	2500
雄	14	17	14	21
雌	12	13	9	19
雌雄計	26	30	23	40**

\*\* p < 0.01、Fisher 検定。申請者実施

2. 体重変化(図 1、2)

投与開始時から 16 週までは毎週、その後は 4 週間毎に体重を測定した。

各時点の体重測定値に統計学的有意差は認められなかった。しかし各試験期間ごとの体重増加量で見ると、統計学的有意差を伴った増体重抑制が雄の 1000ppm 群及び雌雄 2500ppm 群でみられた。このうち雄の 1000ppm 群の変化は軽度であり、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。2500ppm 群の試験期間を通した増体重は、雄で対照群の 84%、雌で 74%まで低下した。

図1. 雄の体重

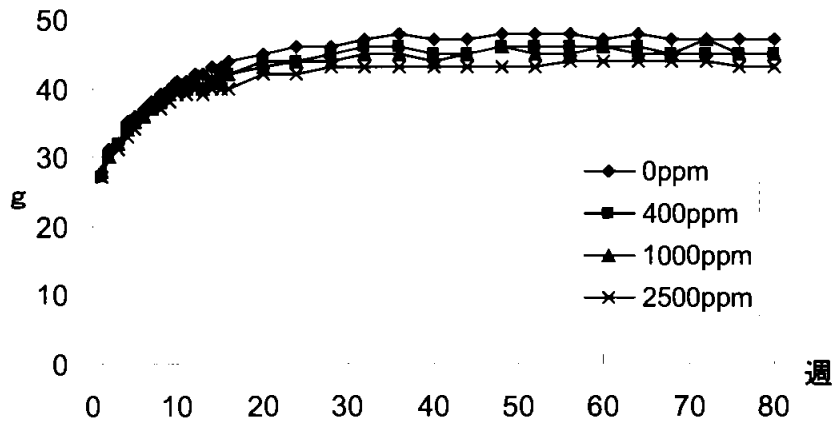


図2. 雌の体重

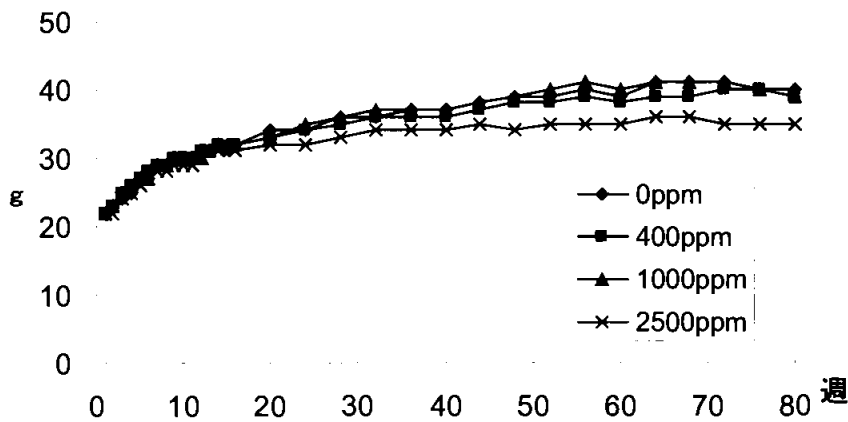


表2 各期間に平均増体重(g)

期間	雄				雌			
	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
1-3	4	5	5	4	3	3	3	2
1-8	11	10	10*	10***	7	7	7	7
1-13	14	13	13*	12***	10	9	9	9
1-52	19	19	18*	16***	17	16	18	14***
1-80	19	18	17	16(84)**	19	17	18	14(74)***

\*P<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.001 (ANOVA/Kruskal-Wallis 検定による)。

( )内は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

### 3. 摂餌量及び検体摂取量

全動物について投与開始時から16週までは毎週、その後は4週間毎に摂餌量を測定した。これを基に検体摂取量を算定した。

9-13週間目に2500ppm群雌雄は対照群に比べ平均摂餌量が統計学的有意差を伴って軽度増加(雄114%、雌109%)した。これ以外の群及びその他の時期

では雌雄ともに検体投与の影響はみられなかった。  
算出した検体摂取量を以下に示す。

表 3 1日あたり平均摂餌量

期間	雄				雌			
	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
1-3	42	43	44	45	39	41	41	42
9-13	42	46	46	48*	44	45	45	48*
48-52	39	40	39	37	32	33	34	34
76-80	41	42	40	42	34	34	35	35

\*P<0.05 (ANOVA/Kruskal-Wallis 検定による)。

表 4 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		400	1000	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	60.8	152.8	403.0
	雌	71.9	178.4	503.3

#### 4. 血液学的検査(白血球分画)

52週には対照群及び2500ppm群について、投与終了時に全群について、各群の動物番号の小さい順に雌雄各10匹の動物を対象に尾静脈から採血し血液塗抹標本を作製して白血球分画を調べた。

52週時には変化はみられなかった。投与終了時に雄の2500群で統計学的に有意な好中球の増加及びリンパ球の減少がみられたが、背景データの範囲(好中球8-53%、リンパ球44-92%)内であり、関連するその他の所見もないことから、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

表 5 白血球分画(有意差の認められた項目、投与終了時)

性別	雄		雌			
	0	2500	0	400	1000	2500
投与量(ppm)						
好中球(%)	32	▲52				
リンパ球(%)	66	▼47				

↑↓: P<0.05、▲▼: P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

#### 5. 臓器重量

投与終了時に各群の動物番号の小さい順に雌雄各10匹の動物を対象に、脳、腎臓、肝臓及び精巣の臓器重量を測定した。また、対体重比も算出した。

雄の1000ppm以上、雌の2500ppm群で肝臓実重量及び対体重比が増加した。病理組織学的検査において肝臓に所見が認められたことから、この変化は検体投与に関連したものと考えられた。また腎臓重量対体重比が雄の全投与群及び雌の2500ppm群で増加したが、これについては病理組織学的所見を伴わないことから投与との関連性は不明であった。



表 6 臓器実重量 (有意差の認められた臓器)

性		雄			雌
投与群 (ppm)		400	1000	2500	2500
最終体重				↓91	↓87
肝臓	実重量		↑115	↑168	↑129
	対体重比		↑123	↑187	↑143
腎臓	対体重比	↑117	↑121	↑114	↑115

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01, ↑↓: P<0.01 (ANOVA+t test)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

6. 剖検

全動物を剖検した。

雌雄の 2500ppm で肝臓に色調の変化(淡色化)、形の変化が認められた。2500ppm 雄では異常領域及び肥大が、同群雌では小葉構造の明瞭化が認められた。これらは後述の病理組織学的検査における肝臓細胞壊死がこれらの群で高頻度に認められたことに関連した肝臓への作用を示すものと考えられた。雌の 400 及び 1000ppm でも色調の変化は認められたが、雄の対照群と同程度の頻度であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

また、2500ppm 雌雄でみられた脾臓の肥大、同群雄でみられた形の変化、同群雄及び 1000ppm 以上の雌でみられた色調の変化(暗色化)は本検体の溶血作用に関連したものと考えられ、病理組織学的検査において脾臓の髓外造血が亢進していたことと対応している。

2500ppm 群雄で心臓の色調の変化が、1000ppm 以上で心臓の堅さの変化がみられた。さらに胸水が貯留していた例が、雄の 2500ppm で認められた。これらの所見の毒性学的な意義は不明であったが、いずれも検体投与に関連したものと考えられた。

その他に投与に起因すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

表 7 主な剖検所見

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
臓器/検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	色調の変化(淡色化)	20	17	21	42**	11	23**	23**	32**
	結節	2	1	1	6	1	0	0	0
	腫瘍	10	9	12	14	1	0	1	1
	小葉構造明瞭化	10	12	14	13	3	8	8	21**
	変形	3	5	9	19**	2	6	3	9*
	異常領域	3	5	7	14**	0	0	1	2
	肥大	0	1	0	18**	0	0	0	2
脾臓	肥大	4	4	10	16**	3	7	8	14**
	変形	7	11	12	23**	8	9	15	14
	色調の変化(暗色化)	10	7	16	21*	11	19	21*	25**
心臓	色調の変化	2	3	3	13**	3	0	0	4
	堅さの変化	0	0	3	5*	0	0	0	1
	肥大	1	2	5	11**	1	0	2	3
胸水貯留		0	0	3	11**	2	2	0	5

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

## 7. 病理組織学的検査

最終屠殺動物について以下の臓器、組織の病理標本を作成した。染色はヘマトキシリンエオジンで行った。

副腎、大動脈、膀胱、胸骨、脳、眼(視神経を含む)、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、大腿、胆嚢、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、顎下リンパ節、唾液腺、精巣、精嚢、精巣上体、胸腺、甲状腺(上皮小体)、気管、舌、子宮、膣、全ての異常のみられた組織及び腫瘤。

対照群及び 2500ppm 群の全例について、上記の組織学的検査を行った。400ppm 群及び 1000ppm 群については、腎臓、肝臓、及び肺のみ組織学的検査を行った。

### 7-1. 非腫瘍性病変 (表 8)

慢性肝細胞壊死が雌雄の 1000ppm 以上で認められた。また、脾臓の髄外造血が雌雄の 2500ppm 群でみられ、特に雄で顕著であった。これらの変化は検体投与に関連したものと考えられた。雄の 2500ppm 群で認められた心臓の心室性血栓症及び心筋線維症は加齢性病変として認められるものであるが同群雌雄における肝臓の病理変化に関連したものとも推察され、投与による影響ではあるが検体投与に直接起因したものとは考えなかった。その他の臓器に検体投与に関連した変化は認められなかった。

### 7-2. 腫瘍性病変 (表 9-1~9-3)

いずれの臓器にも腫瘍性所見に群間差は認められず、発がん性を示す根拠は得られなかった。

以上、デスメディファムをマウスに 80 週間混餌経口投与した結果、2500ppm 群雌雄で増体重抑制、1000ppm 以上の雄、2500ppm の雌で、肝臓実重量及び対体重比の増加がみられた。病理組織学的検査において 2500ppm 群雌雄で脾臓の髄外造血、1000ppm 以上の雌雄で肝臓に肝細胞壊死がみられた。これらの結果から、試験責任者は無毒性量は雌は 400ppm (雌 71.9mg/kg/日) と判断し、さらに、400ppm 雄で腎臓重量対体重比の増加及び慢性肝細胞壊死の軽度の増加がみられたことから、雄の無毒性量は得られなかったと結論している。

申請者注)試験責任者による 400ppm 雄でみられた腎臓重量対体重比の増加及び慢性肝細胞壊死の軽度の増加がみられたことから、雄の無毒性量は得られなかったとの結論に対し、申請者は腎臓については病理組織学所見をとみなわないこと、肝細胞壊死は有意差を伴わないことから、毒性とはみなさなかった。従って、無毒性量は雌雄とも 400ppm (雄 60.8mg/kg/日、雌 71.9mg/kg/日) と判断する。

表 8 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫 死亡	肝臓	14	16	13	21	12	12	7	17
	肝細胞壊死	0	0	9	20	0	0	5	12
	再生性肝細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	14	16	13	21	12	12	9	18
	心室性血栓症	2	1	3	9	3	0	1	2
	心耳性血栓症	0	0	2	1	0	0	0	0
	心筋線維症	4	6	5	11	2	0	2	3
	脾臓	11	16	13	21	11	11	7	14
髓外造血	7	11	8	13	3	2	4	6	
最終 屠殺	肝臓	36	33	36	29	38	37	41	31
	肝細胞壊死	1	6	30	26	1	0	30	30
	再生性肝細胞過形成	0	0	1	3	0	0	0	0
	心臓	36	0	4	29	38	1	1	31
	心室性血栓症	0	0	1	6	0	0	0	1
	心筋線維症	8	0	1	12	1	0	1	5
	脾臓	36	7	18	29	38	20	27	31
	髓外造血	5	4	7	13	5	4	10	13
全 動物	肝臓	50	49	49	50	50	49	48	48
	肝細胞壊死	1	6	39***	48***	1	0	35***	42***
	再生性肝細胞過形成	0	0	1	4	0	0	0	0
	心臓	50	16	17	50	50	13	10	49
	心室性血栓症	2	1	4	15***	3	0	1	3
	心耳性血栓症	0	0	2	1	0	0	0	0
	心筋線維症	12	6	6	23*	3	0	3	8
	脾臓	47	23	31	50	49	31	34	45
髓外造血	12	15	15	26**	8	6	14	19***	

申請者が全動物についてのみ実施。

\*:p<0.05, \*\*:p<0.01, \*\*\*:p<0.001; Fisher検定

表 9-1. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
途中 死亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	肺	13	16	13	21	12	12	8	18
	腺腫(B)	1	1	0	3	2	0	0	3
	腺癌(M)	0	0	4	1	0	0	1	0
	肝臓	14	16	13	21	12	12	7	17
	肝細胞癌(M)	3	2	1	2	0	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)	3	1	3	6	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	12	16	12	21	10	9	8	15
	島細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	11	16	13	20	11	11	8	16
	癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣					12	10	9	18
	嚢胞腺腫 (B)					0	0	0	1
	皮膚/皮下組織	14	17	14	21	12	13	9	19
	骨肉腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	基底細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟骨線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	1	2	1	2	0	0	0	0
	乳癌(M)	0	0	0	0	1	0	2	1
	顎下リンパ節	2	3	4	9	1	1	2	4
	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	全身性所見	14	17	14	21	12	13	9	19
組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	
悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	3	4	2	5	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 9-2. 腫瘍性病変 最終屠殺動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
最終 屠殺 動物	<b>下垂体</b>	35	1	0	29	38	0	1	31
	腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0
	<b>肺</b>	36	33	36	29	38	37	41	31
	腺腫(B)	12	9	11	7	1	5	6	6
	腺癌(M)	4	3	4	3	1	3	4	1
	<b>肝臓</b>	36	33	36	29	38	37	41	31
	肝細胞癌(M)	5	2	4	4	0	0	0	1
	肝細胞腺腫(B)	8	13	12	13	0	0	0	3
	血管腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	2	0	0	1	1	1	0
	<b>胃</b>	36	16	20	29	38	17	17	31
	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	<b>胆嚢</b>	34	4	3	27	38	12	22	31
	乳頭状腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	<b>膵臓</b>	36	5	10	29	38	5	6	31
	島細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	1	0
	<b>脾臓</b>	36	7	18	29	38	20	27	31
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	<b>盲腸</b>	35	1	1	29	38	3	2	31
	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	<b>腎臓/尿管</b>	36	33	36	29	38	37	41	31
	癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿管 血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	<b>精巣</b>	36	4	11	29				
	血管腫(B)	0	0	1	0				
	間質細胞腫(B)	0	0	0	1				
	<b>卵巣</b>					38	37	40	31
	卵巣嚢胞腺腫(B)					2	5	4	2
	黄体腫(B)					2	0	2	3
	平滑筋腫(B)					0	0	1	0
	血管腫(B)					1	0	0	0
	<b>子宮</b>					38	29	38	31
	平滑筋肉腫					1	0	0	0
	平滑筋腫(B)					0	1	0	0
	<b>子宮頸部</b>					4	5	7	1
子宮内膜間質肉腫(M)					1	0	0	0	
平滑筋腫(B)					0	0	1	0	
血管腫(B)					0	0	0	1	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 9-2. 腫瘍性病変 最終屠殺動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
最終 屠殺 動物	皮膚/皮下組織	36	33	36	29	38	37	41	31
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	1
	線維腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	神経線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	6	6	4	3	4	1	3	1
	線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	耳介	1	1	1	2	1	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハート腺	0	1	0	0	1	0	1	0
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間リンパ節	36	4	7	29	37	7	5	31
	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	全身性所見	36	33	36	29	38	37	41	31
	組織球肉腫(M)	0	1	1	0	1	1	2	0
	悪性リンパ腫(M)	1	2	2	2	16	14	14	13

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

表 9-3. 腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	下垂体	44	16	10	47	48	9	8	46
	腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0
	肺	49	49	49	50	50	49	49	49
	腺腫(B)	13	10	11	10	3	5	6	9
	腺癌(M)	4	3	8	4	1	3	5	1
	肝臓	50	49	49	50	50	49	48	48
	肝細胞癌(M)	8	4	5	6	0	0	0	1
	肝細胞腺腫(B)	11	14	15	19	0	0	0	3
	血管腫(B)	0	0	2	1	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	2	1	0	1	1	1	0
	胃	43	31	30	47	47	25	25	44
	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆嚢	41	18	11	41	42	19	28	40
	乳頭状腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	48	21	22	50	48	14	14	46
	島細胞腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	1	0
	脾臓	47	23	31	50	49	31	34	45
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	42	14	9	43	43	10	8	40
	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	46	18	16	49	49	12	10	47
	癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓/尿管	49	49	49	50	50	48	49	46
	癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿管 血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	49	20	24	50				
	血管腫(B)	0	0	1	0				
間質細胞腫(B)	0	0	0	1					
卵巣					50	47	49	49	
嚢胞腺腫(B)					2	5	4	3	
黄体腫(B)					2	0	2	3	
平滑筋腫(B)					0	0	1	0	
血管腫(B)					1	0	0	0	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

Fisher 検定 有意差なし。申請者が全動物についてのみ実施。

表 9-3. 腫瘍性病変 全動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	400	1000	2500	0	400	1000	2500
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	子宮	/	/	/	/	48	38	46	46
	平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	平滑筋腫(B)	/	/	/	/	0	1	0	0
	子宮頸部	/	/	/	/	6	6	8	1
	子宮内膜間質肉腫(M)	/	/	/	/	1	0	0	0
	平滑筋腫(B)	/	/	/	/	0	0	1	0
	血管腫(B)	/	/	/	/	0	0	0	1
	皮膚/皮下組織	50	50	50	50	50	50	50	50
	骨肉腫(M)	0	1	0	0	1	0	0	0
	基底細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟骨線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	1	2	1	2	1	0	0	0
	乳癌(M)	0	0	0	0	2	1	2	2
	線維腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	神経線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	9	9	6	4	6	1	4	1
	線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	耳介	3	2	2	3	1	0	0	2
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー腺	0	2	1	0	1	0	2	0
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間リンパ節	47	18	17	49	47	18	12	46
	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
顎下リンパ節	5	4	8	10	2	2	3	7	
線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
全身性所見	50	50	50	50	50	50	50	50	
組織球肉腫(M)	0	2	1	0	1	2	2	0	
悪性リンパ腫(M)	1	2	3	3	19	18	16	18	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

Fisher 検定 有意差なし。申請者が全動物についてのみ実施。



(12) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) ラットにおける繁殖試験

(毒性資料 No. 原体-28)

試験機関：

報告書作成年：1986年 [GLP]

検体の純度：97.8%

試験動物：Wistar系 [KFM-Han, SPF] ラット、非近交系、1群 雌雄各30匹、  
投与開始時5～6週齢、体重 雄 110～148g、雌 77～124g

試験期間：1983年 6月10日～1984年 8月29日

P世代；投与開始からF1児動物離乳までの約200日間

F1世代；離乳からF2離乳までの約100日間

試験方法：検体を0、50、250及び1250ppmの濃度になるように飼料に混入しペレットに成型して、自由に摂取させた。検体を混入した飼料は2週毎に調製した。

用量設定根拠

妊娠ラットに0、300、1500及び7500ppmの濃度で妊娠6-15日まで混餌投与した予備試験（試験成績に添付）の結果、7500ppm群の母動物で削瘦、交配率の低下及び著明な増体重抑制、1500ppm群の母動物で増体重抑制がみられた。また全ての投与群で哺育期間中に児動物の増体重抑制が認められた。これらの結果から、本繁殖試験には50、250及び1250ppmの用量を設定した。

試験項目及び結果：交配・調整・選抜及び観察・検査項目の概要を後に示す表にまとめた。

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日2回以上観察した。

体重変化；雌雄とも交配期間を除き毎週1回測定した。但し、交配後の雌は交配後0、7、14及び20日に、さらに分娩後1、4、7、14及び21日に測定した。

摂餌量及び飼料効率；体重と同時期に摂餌量を測定した。但し分娩した母動物の摂餌量は分娩後14日まで測定した。また、体重、摂餌量及び飼料中濃度から雌雄親動物における1日当りの平均検体摂取量を計算した。

繁殖性に関する指標：以下の項目を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} = \frac{\text{出産した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

妊娠期間：妊娠0日から分娩までの期間  
交配に要した日数

同腹児に関する所見；分娩時に、一腹当りの出産児数、生存児数及び死亡児動物数を計数し、児動物の外表異常の検査をおこなった。児動物の生死は哺育4, 8, 12, 21日目に、性別は出生時及び21日目にも確認した。児動物の体重は1、4、7、14及び21日に測定した。また発達検査として、生後32日目以降に一腹あたり2匹の児動物を無作為に選択し、断崖回避能、四肢握力及び探索行動について検査を行った。

肉眼的病理検査及び臓器重量測定；P世代、F1世代の親動物は第2産児離乳後、全例を剖検し、臓器重量測定した。F1A、F1B、F2A、F2Bの児動物世代は、生後21日目に一腹ごとに平均的な体重の雌雄各1例を臓器重量測定用を選び、臓器重量測定後、臓器を病理組織学的検査に供した。以下の臓器の重量測定を行った。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、子宮、副腎、下垂体、胸腺。

病理組織学的検査；

親動物についてはF1世代のみ、児動物についてはF2B世代のみを対象に、対照群及び1250ppm群の以下の臓器について病理組織学的検査を行った。

また50及び250ppm群は肝臓、脾臓、甲状腺、骨髄についてのみ病理組織学的検査を行った。

副腎、骨(胸骨)、骨髄、脳、十二指腸、精巣上部、眼、ハーダー腺、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳線、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、精嚢、皮膚、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、子宮、肉眼的病変部。

試験の概要を次表に示す。

世代	期 間	作業手順	試験項目
P 世 代	生 育 (80日間)		一般状態を毎日2回、体重及び摂餌量を毎週1回測定し、飼料効率及び検体摂取量を計算。
	交 配 (12日間) F1A 妊 娠 出 産 哺 育	雌雄1対1で交配。交尾は膣垢で確認し、精子確認日を妊娠0日とする。	交配後、体重を妊娠0、7、14及び20日に測定した。
	離 乳		出生後21日に各同腹児から、雌雄各1匹の児動物の臓器重量を測定し、組織を保存した。出生後32日に各同腹児から、雌雄各2匹の児動物の行動試験を行った後、残存児動物とともに肉眼的病理検査を行った後、廃棄処分した。
	交 配 (8日間) F1B 妊 娠 出 産 哺 育	雌雄1対1で交配。交尾は膣垢で確認し、精子確認日を妊娠0日とする。	F1Aに準ずる。
	離 乳		F1B離乳後、P親動物を屠殺、肉眼的病理検査を実施。臓器重量を測定し、組織を保存。対照群及び最高投与群について病理組織学的検査を行った。
		出産後21日に1群雌雄各26匹の児動物を選択し、F1親動物群を形成。	

世代	期 間	作業手順	試験項目
F1 (F1B) 世 代	生 育 (100日間) 交 配 (15日間) F2A 妊 娠 出 産 哺 育 離 乳	F2B離乳後、F1親動物を屠殺し臓器重量を測定した後、病理組織学的検査を行った。	P世代に準ずる。
	交 配 (10日間) F2B 妊 娠 出 産 哺 育 離 乳		F2B児動物は出生後21日に同腹児から雌雄各1匹の臓器重量を測定、組織を保存した。対照群及び最高投与群について、病理組織学的検査を行った。出生後32日に各同腹児から雌雄各2匹の児動物の発達検査を行った後、残存児動物とともに肉眼的病理検査を実施後、廃棄処分した。

## 結 果

### 親動物の一般状態及び死亡；

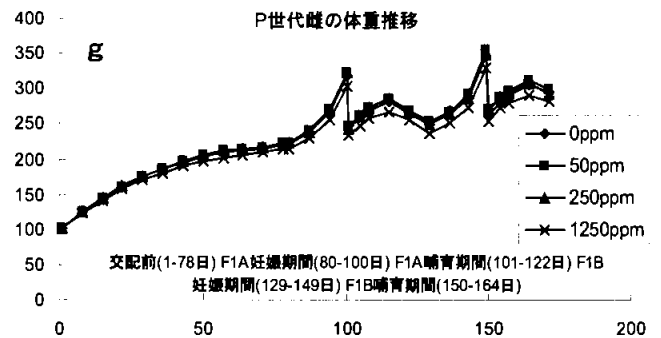
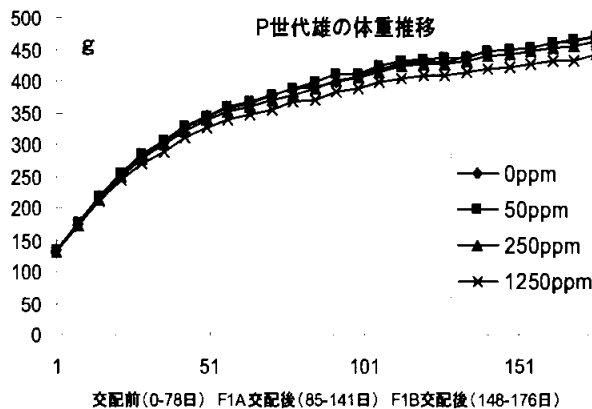
P世代対照群の母動物1匹は、F1B出産後13日に健康不良のため、切迫屠殺した。また、F1世代250ppm群の母動物1匹は、F2B出産後4日に全同腹児を共食した後に死亡した。これらは偶発的なものであり、剖検では投与との関連を示す所見は認められなかった。これら以外にはP及びF1世代いずれの世代においても行動、症状及び死亡に投与による影響は認められなかった。

### 体重変化；

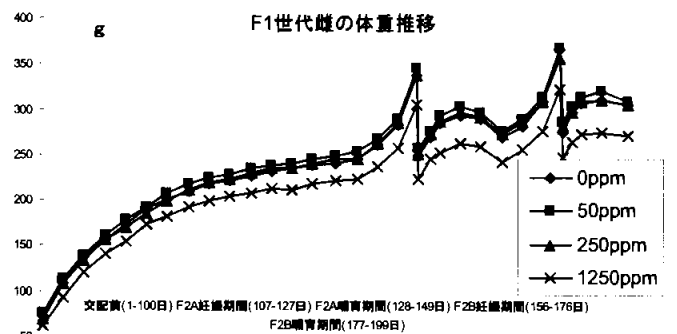
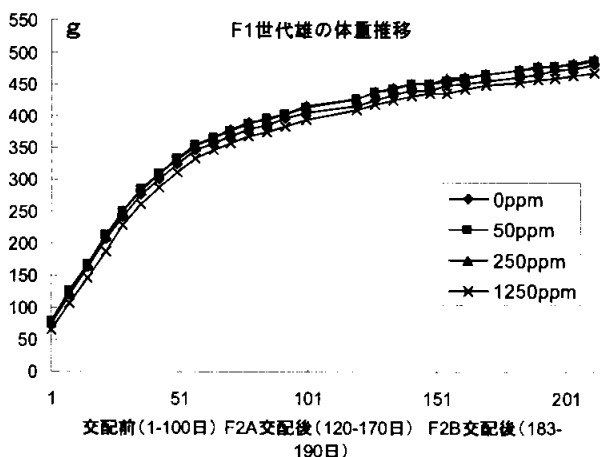
親動物：雌雄とも対照群に比べP及びF1世代ともに1250ppm群で増体重の抑制がみられ、P世代の雌を除き統計学的有意差 ( $P < 0.05$ ) が認められた。雄では軽度であり、最大でもP世代で対照群の7%、F1世代で9%の低下であった。雌ではF1世代では測定期間を通じて低下がみられ最大で15%低下した。P世代の雌1250ppm群においても、統計学的有意差は伴わないものの軽度な(最大7%)低下がみられた。その他の群では影響はみられなかった。

申請者注：P世代1250ppm群の交配前期間体重の雄での有意差は4週以降に認められている。また、1週（7日間投与後）の体重は対照群に対して雌雄共に98%と対照群との差は認められなかった。

### P世代の体重変化



### F1世代の体重変化



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

児動物：表6及び7-1に結果を示す。出生時の体重に投与による影響は認められなかった。哺乳期間における児動物の平均体重は1250ppm群ではF1A、F1B、F2A及びF2B児動物とも対照群に比べ、統計学的有意差を伴って低値であった。また、F1A児動物では250ppm群も統計学的有意差を伴って低値を示した。

摂餌量；P世代では雌雄のいずれの投与群にも有意差は認められなかった。F1世代では1250ppm群の雌雄でF2A交配前の1～22日に、雌ではこの時期に加えF2A及びF2Bの妊娠期・哺育期にも摂餌量が減少し、最大で対照群に比べ雄13%、雌18%低値であった。

試験期間中の平均検体摂取量（mg/kg/日）は下記の通りであった。

性		雄		
		50	250	1250
投与量（ppm）		50	250	1250
P	生育期間	4.0	20.5	105.8
	F1A交配後	3.0	15.0	74.3
	F1B交配後	3.0	14.0	71.3
	平均	3.3	16.5	83.8
F1	生育期間	4.4	22.5	117.6
	F2A交配後	3.0	13.4	68.1
	F2B交配後	2.5	12.8	64.5
	平均	3.3	16.2	83.4

性		雌		
		50	250	1250
投与量（ppm）		50	250	1250
P	生育期間	4.6	23.3	120.4
	F1A妊娠期間	4.0	21.0	108.0
	F1A哺育期間	9.0	44.3	211.7
	F1B妊娠期間	3.7	18.7	97.0
	F1B哺育期間	8.0	40.0	200.7
	平均	5.9	29.5	147.6
F1	生育期間	4.9	25.3	129.8
	F2A妊娠期間	4.0	19.0	101.7
	F2A哺育期間	8.3	40.7	194.3
	F2B妊娠期間	3.7	17.3	90.7
	F2B哺育期間	7.3	36.3	178.3
	平均	5.6	27.7	139.0

（申請者作成）

繁殖性に関する成績；各世代における交尾率、妊娠率、出産率、交尾に要した日数及び妊娠期間には投与による影響は認められなかった。

同腹児に関する成績；F1及びF2世代のいずれの児動物にも出生時及びその後の平均同腹児数、死亡児数及び性比は対照群と同様であった。また発達の程度を示す検査の結果は対照群と差はなく、また外表異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；P及びF1親動物、F1及びF2児動物に投与に関連した変化はみられなかった。

臓器重量；親世代では脾臓重量の増加がP世代では雄は1250ppm群、雌は250ppm以上、F1世代では雄250ppm以上、雌1250ppm群で認められ、後述の病理組織学的検査における髓外造血及びヘモジデリン沈着とともに検体投与に関連したものと考えられた。

腎臓重量は1250ppm群でP世代雄、F1世代雌のみで低下し、P世代の雌では子宮及び胸腺重量も低下した。これらについては関連すると考えられる病理組織学的所見はみられず、またP世代とF1世代で共通しては認められなかったことから、投与との関連

性は無いものと考えられた。

また、脳の対体重比重量の増加がP世代の1250ppm雄、実重量の低下及び対体重比の増加がF1世代の1250ppm雌でみられ、変化の方向が逆であること、関連する病理組織学的所見が認められないことから、偶発的な変化と考えられた。

児動物では脳実重量の軽度の低下及び対体重比の増加が1250ppm群のすべての世代の児動物でみられた。これらの群では腎臓、肝臓、脾臓、心臓、胸腺及び精巣について実重量の低下とこれに伴う対体重比あるいは対脳重量比の低下も認められた。また、F1A雄では心臓実重量及び対脳重量比が、同群雌では胸腺実重量、対体重比及び対脳重量比が250ppm群においても低下がみられた。これらの変化はいずれもこれらの群における児動物の体重増加が対照群に比べ有意に遅延していたことに関連したものと考えられ、いずれの臓器においても病理組織学的検査における検体投与に関連した所見が認められなかったことから、本検体投与による増体重抑制に関連したものと考えられた。

病理組織学的検査；F1親動物の肝臓では1250ppm群雌雄にヘモジデリン沈着がみられ、同群雌雄各1匹に髄外造血がみられた。脾臓では250及び1250ppm群の雌雄に髄外造血及びヘモジデリン沈着の増加がみられた。骨髄では1250ppm群雄で造血亢進が認められた。肝臓、脾臓及び骨髄にみられた所見は、検体による溶血に対する反応性または代償性の変化と考えられた。

甲状腺では濾胞過形成が1250ppm群雌雄に認められ、機能変化を示唆する形態学的変化と考えられた。

F2B児動物では投与に関連した所見は認められなかった。

以上から、2世代にわたるデスメディファム原体の混餌投与により親世代への影響として、1250ppm群のP及びF1世代の雌雄で増体重抑制及び一時的な摂餌量の低下がみられた。また1250ppm群のP及びF1世代の雌雄及びF1世代雌の250ppmで脾臓重量の増加が認められた。F1親動物について実施した病理組織学的検査で1250ppm群雌雄で、肝臓にヘモジデリン沈着、肝臓、脾臓に髄外造血及び甲状腺濾胞過形成がみられ、同群雄では骨髄に造血亢進が認められた。250ppm群雌雄においても脾臓の髄外造血及びヘモジデリン沈着の増加が認められた。これらのことから、親動物に対する無毒性量は50ppm (P: 雄 3.3mg/kg/日、雌 5.9mg/kg/日；F1: 雄 3.3mg/kg/日、雌 5.6mg/kg/日) と判断された。

児動物への影響としてはF1及びF2世代の1250ppm群及びF1A世代の250ppm群で増体重抑制がみられた。従って児動物に対する無毒性量もまた50ppm (P: 雄 3.3mg/kg/日、雌 5.9mg/kg/日；F1: 雄 3.3mg/kg/日、雌 5.6mg/kg/日) と判断された。

繁殖能に対しては、最高用量の1250ppmにおいても影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

表6. 結果の概要 親動物

世代		親:P 児:F1				親:F1B 児:F2					
投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250		
動物数	雄	30	30	30	30	26	26	26	26		
	雌	30	30	30	30	26	26	26	26		
一般状態及び死亡		検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。									
摂餌量	雄	影響なし				影響なし			交配前1-22日に減少		
	雌	影響なし				影響なし			交配前1-22日、78-85日、F2A及びF2B哺育期間に減少		
交配成績	交尾率(%)	A	100	100	100	100	96.2	100	92.3	96.2	
		B	100	100	100	100	100	100	100	100	
	妊娠率(%)	A	96.7	100	100	96.7	92.3	100	88.5	88.5	
		B	100	100	96.7	96.7	92.3	96.2	80.8	92.3	
	出産率(%)	A	100	100	100	100	100	100	100	100	
		B	100	100	100	100	100	100	100	100	
	交尾成立までの期間(日)	A	3.7	3.1	2.8	3.4	3.4	3.0	2.3	2.8	
		B	2.5	2.2	2.4	3.1	3.6	2.9	4.4	3.3	
	妊娠期間(日)	A	21.8	21.7	21.7	21.8	22.0	21.9	22.0	22.0	
		B	22.0	21.6	21.8	21.9	22.0	21.8	22.1	22.1	
	親動物 臓器重量*	雄	脳 実重量 対体重比				↑105				↓97
			腎臓	実重量 対体重比				↓89			
対脳重量比					↑105		↓95				
対脳重量比						↓90					
脾臓		実重量 対体重比				↑147			↑111	↑149	
		対脳重量比				↑155				↑153	
		対脳重量比				↑148			↑114	↑156	
雌		脳 実重量 対体重比								↓96 ↑107	
		腎臓	実重量 対脳重量比					↑107		↓89 ↓93	
			対脳重量比			↑111	↑143			↑154	
子 宮		実重量 対体重比			↑114	↑150				↑172	
		対脳重量比			↑112	↑146				↑161	
		実重量 対体重比				↓76					
胸 腺		実重量 対体重比				↓80					
		対脳重量比				↓77					
		実重量 対体重比				↓74					
対脳重量比					↓79						
対脳重量比					↓75						
肉眼的病理検査		検体投与に起因する所見なし									
#病理組織検査	肝臓	ヘモジリン	雄					0/26	0/26	0/26	12/26
		沈着	雌					0/26	0/26	0/26	2/25
		髓外造血	雄					0/26	0/26	0/26	1/26
			雌					0/26	0/26	0/26	1/25
	脾臓	髓外造血	雄					17/26	14/26	25/26	26/26
			雌					13/26	15/26	14/26	25/26
		ヘモジリン 沈着	雄	対照群、250ppm及び2500ppm群の雄各1例のみ検査した結果、投与による影響はみられなかった。				16/26	17/26	22/26	26/26
			雌					13/26	18/26	23/26	25/26
	甲状腺 濾胞過形成	雄					0/26	1/26	5/25	11/26	
	雌					0/26	2/25	3/25	12/25		
骨髓 造血亢進	雄					0/26	3/26	1/26	4/26		
雌					0/26	0/25	0/25	0/25			

↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01 t検定 A:第1産児、B:第2産児 #病理組織学的検査の数字は所見のみられた動物数/検査動物数を示す。\*臓器重量の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

表 7-1. 結果の概要 児動物

世 代		親 : P 児 : F1				親 : F1A 児 : F2						
投与量 (ppm)		0	50	250	1250	0	50	250	1250			
児 動 物	出産児数	A	11.1	11.6	11.9	11.1	11.2	12.3	11.0	10.8		
		B	11.1	11.2	10.8	11.1	11.8	11.3	10.3	10.5		
	生存児数	A	11.1	11.6	11.9	11.1	11.2	12.3	11.0	10.8		
		B	11.1	11.2	10.8	11.1	11.8	11.3	10.3	10.5		
	死産児率 (%)	A	0	0	0	0	0	0	0	0		
		B	0	0	0	0	0	0	0	0		
	体 重 g	哺育 1日目	A	6.4	6.2	↓6.1	↓6.1	6.1	6.0	6.1	5.8	
			B	6.1	6.0	6.1	6.0	6.2	6.2	6.4	↓5.9	
		哺育 4日目	A	9.5	9.2	↓8.8	↓8.8	8.8	8.7	8.8	↓8.1	
			B	8.8	8.8	8.9	8.5	9.3	9.4	9.8	↓8.7	
		哺育 7日目	A	13.4	1.3	↓12.9	↓12.4	12.2	11.9	12.4	↓11.2	
			B	12.7	12.8	12.9	↓12.1	14.4	13.5	13.7	↓11.9	
		哺育 14日目	A	25.5	25.1	↓24.1	↓22.7	23.8	24.1	24.6	↓21.6	
			B	24.5	24.9	25.5	↓22.7	22.6	22.4	24.9	↓20.9	
		哺育 21日目	A	41.2	41.2	↓39.2	↓36.4	39.5	39.8	40.4	↓35.4	
			B	39.9	40.5	40.4	↓35.6	33.7	36.8	37.9	↓31.5	
		死 亡 率 (%)	哺育 4日目	A	0.6	1.2	0.6	0.6	2.2	2.2	0.4	2.4
				B	0.7	3.3	0.6	0.3	1.8	2.5	0.5	0.8
	哺育 8日目		A	1.2	1.2	0.6	0.9	3.4	3.1	0.8	3.6	
			B	0.7	3.9	11.0	0.3	2.1	2.5	1.0	1.6	
	哺育 12日目		A	1.6	1.2	0.8	0.9	5.2	6.0	3.7	6.9	
			B	0.7	4.5	1.6	0.6	2.5	2.5	1.0	1.6	
	哺育 21日目		A	1.6	1.2	1.1	0.9	5.2	7.5	3.7	8.9	
			B	1.1	4.5	1.9	1.0	2.8	2.5	1.0	2.4	
	性 比 (雄の%)	出生時	A	51	55	49	49	48	52	50	49	
			B	53	46	52	49	52	48	47	43	
		離乳時 (21日目)	A	51	55	49	48	48	52	50	48	
			B	53	45	51	50	51	47	47	43	
発 達 程 度	断崖回避 能 (%)	A	100	100	100	100	100	100	100	100		
		B	100	100	100	100	100	100	100	100		
	四肢握力 (%)	A	100	100	100	100	100	100	100	100		
		B	100	100	100	100	100	100	100	100		
探索行動 *	A	1.93	1.92	1.92	1.86	1.67	1.65	1.67	1.74			
	B	1.74	1.73	1.53	1.57	1.65	1.53	1.62	1.62			
外表異常	AB	検体投与に起因する所見なし										
肉眼的病理検査	AB	検体投与に起因する所見なし										
病理組織学的検査	AB	検査実施せず				検体投与に起因する所見なし						

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01 t検定。

探索行動\* : 生後32日目に内径21cmの円筒形ケージに動物をいれ、30秒間探索行動を観察した。その結果から以下の評点を付した。1 ; 軽度あるいは探索行動なし。2 ; 立上がりを含む探索行動を示した。3 ; ケージ格子を昇るあるいはケージからの脱走



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

表7-2. 結果の概要 児動物 臓器重量 (対照群を100とした場合の%)

世代		親:P 児:F1				親:F1A 児:F2					
投与量	(ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250		
児動物	雄	A	脳	実重量			↓96			↓96	
			対体重比			↑109			↑107		
			心	実重量		↓91	↓86			↓96	
			対脳重量比		↓92	↓88					
			肝臓	実重量			↓90			↓87	
			対体重比					↓96	↓97	↓96	
		対脳重量比				↓93			↓91		
		腎臓	実重量			↓86					
		対体重比					↓94				
		対脳重量比				↓89					
		脾臓	実重量			↓84				↓84	
		対脳重量比				↓88				↓87	
		精巣	実重量			↓91				↓90	
		対脳重量比				↓93				↓93	
		胸腺	実重量			↓85					
		対体重比						↑112			
		対脳重量比				↓88		↑112			
		B	脳	実重量			↓96				
			対体重比						↓92		
			心	実重量			↓88			↑114	
			対脳重量比							↑112	
			肝臓	実重量					↑115	↑114	
			対脳重量比						↑113	↑112	
			腎臓	実重量			↓93				
	対体重比							↓94			
	脾臓		実重量			↓84					
	対体重比					↓86					
	対脳重量比					↓84					
	精巣		実重量			↓90					
	胸腺	実重量			↓86						
	雌	A	脳	実重量		↓97	↓95				↓97
			対体重比				↑109				↑107
			心	実重量				↓86			
			対脳重量比				↓92				
			肝臓	実重量			↓86				↓83
			対体重比		↑104				↓95		↓92
			対脳重量比				↓90				↓86
			腎臓	実重量			↓86				↓83
			対体重比						↓96	↓95	↓95
			対脳重量比				↓90				↓88
			脾臓	実重量							↓79
			対体重比		↑113						
		対脳重量比		↑113							
		胸腺	実重量			↓87	↓79				↓87
		対体重比			↓93	↓92					
		対脳重量比			↓90	↓84					
		卵巢	実重量			↓100					↓50
		対脳重量比				↓89					
B		脳	実重量			↓95					↓96
		対体重比				↑108					
		心	実重量			↓91					
		肝臓	実重量			↓88					↓92
		腎臓	実重量			↓86					
		対体重比						↓96			
	対脳重量比				↓91						
	脾臓	実重量			↓79						
	対体重比				↓88		↑121				
	対脳重量比				↓82						
	卵巢	対体重比		↓83							

↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01 t検定。A: 第1産児、B: 第2産児。

## ラットを用いた繁殖試験

(毒性資料No. 原体-29)

試験機関：

報告書作成年：1991年[GLP対応]

検体の純度：98%以上

供試動物：Sprague-Dawley (CD)系ラット、非近交系、1群雌雄各28匹、  
試験開始時5-6週齢、平均体重 雄146g、雌124g

投与期間：P世代；6週齢（交配前10週）からF1児離乳時まで  
F1世代；離乳時からF2児離乳時まで  
(試験期間：1991年2月-1991年11月)

投与方法：検体を0、100、400及び1200ppmの濃度で混入した飼料を自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

用量設定根拠；投与量は本試験の開始前に進行中であったラット慢性毒性試験(毒性資料No. 原体-23)において最高用量である1200ppm群で体重及び摂餌量に影響がみられないことから、本試験においても1200ppmを最高用量とした。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を後述の表にまとめた。なお本試験ではP世代F1世代ともに、交配、分娩は1回のみとし、F1児動物は離乳後、各腹から雌雄各1匹ずつ選抜し、合計雌雄各24匹をF1世代親動物とした。

一般状態及び死亡率；全ての親動物について、一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び交尾の確認；交配は雌雄1対1で同居させ、翌朝に膣栓形成または膣垢中の精子の有無により、交尾を確認し、この日を妊娠0日として起算した。

摂餌量；交配期間を除き、全ての親動物について毎週測定した。

体重変化；交配期間を除き、全ての親動物について毎週測定した。

繁殖性に関する指標；出産時に母動物ごとに出産児数、生存児数及び性別を調査し、外表異常を検査した。出生児動物について生死を毎日観察し、哺育0、1、4、7、14及び21日目に個別別体重及び生存児数を調べた。

交配、妊娠、出産及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\begin{aligned} \text{交尾率(\%)} &= \frac{\text{交尾を確認した雌動物数}}{\text{交配させた雌動物数}} \times 100 \\ \text{出産率(\%)} &= \frac{\text{生児を出産した母動物数}}{\text{交尾を確認した雌動物数}} \times 100 \end{aligned}$$

**臓器重量** ; 親動物についてのみ、それぞれの児動物離乳後に雌雄の全生存動物を対象に以下の臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

卵巣、子宮（頸部及び膈）、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、下垂体、副腎

肉眼的病理検査；親動物はそれぞれの児動物離乳後に雌雄の全生存動物について、児動物についてはF1世代は哺乳期間の24日目、F2世代は哺乳期間の21日目に各腹雌雄2例ずつを対象として肉眼的病理検査を実施した。

なお、病理組織学的検査は実施しなかった。

表1. 試験の概要

世代	期間(日)	作業手順	試験項目
P	生育 (10週)  交配  妊娠 (3週) F1出産  哺育 (3週)  離乳	雌雄1対1で交配、 交尾は膣垢中の精子の有無 または膣栓で確認。(この 日を妊娠0日とした)    継代用に各群各腹から雌雄 各1匹、合計雌雄24匹を選 抜。	一般状態、生死を毎日観察。 摂餌量、体重を週1回測定。  交配状況の観察。 交尾前日数の測定。  体重を週1回測定。  出産状況の観察。 出産児数、生存児数、死産児数、外表面 異常、性比、同腹生存児体重を観察。 親動物の体重、摂餌量を週1回測定。 哺育1, 4, 7, 12及び21日目に生存児数、児 動物体重を測定。  継代用に選抜されなかった児動物を屠 殺、肉眼的病理検査。 親動物屠殺、臓器重量測定、肉眼的病理 検査。
F1	生育 (12週) 交配(3週) 妊娠 (3週) F2出産 哺育 (3週) 離乳 (3週)	(P世代に準ずる)  生育用に各群各腹から雌雄 各1匹、合計雌雄24匹を選 抜。	(P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (F1に準ずる) (F1に準ずる) 生育用に選抜されなかった児動物を屠 殺、肉眼的病理検査。 親動物を屠殺、臓器重量測定、肉眼的 病理検査。 生育用に選抜されなかった児動物を屠 殺。
F2	生育(14日)		(P世代に準ずる) 生育期間終了時に生存動物屠殺、肉眼 的病理検査。

結果:

親動物

一般状態及び生死；親動物に死亡例はみられず、また投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

摂餌量；1200ppm 群雌雄の摂餌量は、P 世代、F1 世代ともに対照群と比べ低下した。P 世代では低下の程度は軽度であり、最大でも対照群と比べ雄 95%、雌 92%まで低下したにすぎなかった。F1 世代ではより程度が大きく対照群と比べ最大で雄 89%、雌 83%まで低下した。その他の群では雌雄ともにいずれの世代でも影響はみられなかった。

申請者注：P 世代では雌雄共に交配時まで摂餌量の低下は認められなかった。

各世代の摂餌量および投与濃度から検体摂取量を算出した。

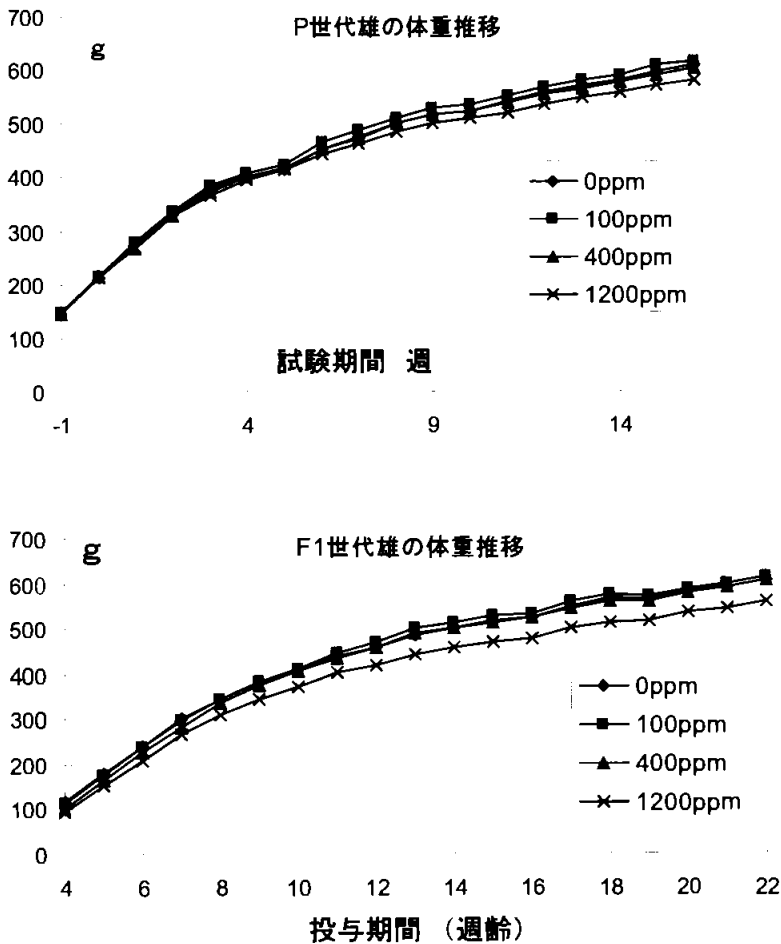
表 2. 検体摂取量(mg/kg/日)

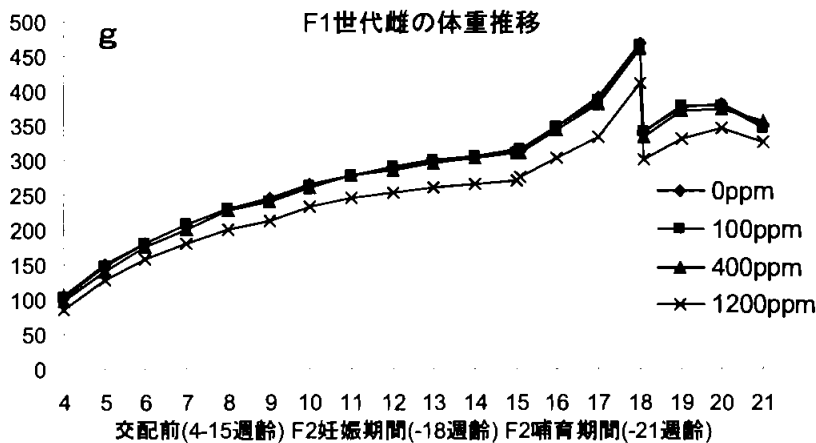
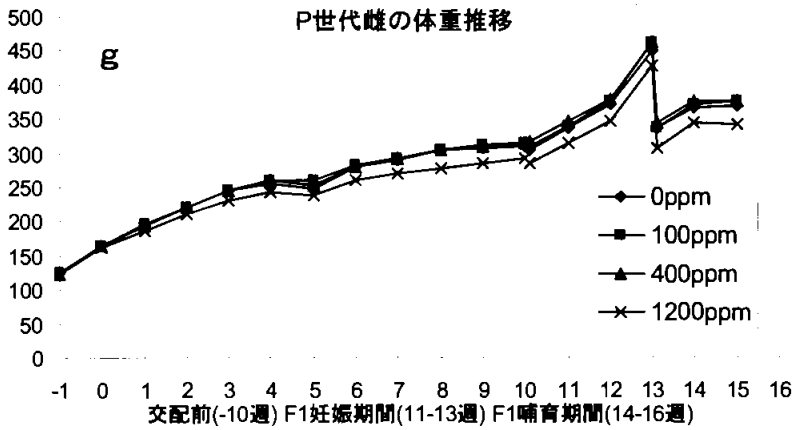
性別	世代	P世代			F1世代		
	(ppm)	100	400	1200	100	400	1200
雄	交配前	8.04	32.5	97.0	9.31	37.6	117.0
	交配後	5.7	22.2	70.2	5.9	24.3	75.5
	平均	7.63	30.7	92.3	8.5	34.5	107.5
雌	交配前	9.67	38.8	118.1	10.5	42.5	127.5
	妊娠期間	9.3	37.5	114.6	8.0	31.3	95.7
	哺育期間	19.7	78.0	233.8	19.1	75.4	241.4
	平均	11.2	45.1	137.0	11.6	46.3	142.0

(申請者が計算)

体重；1200ppm群の雌雄ではP世代、F1世代ともに増体重の抑制がみられ、対照群と比べP世代では最大で雄96%、雌91%、F1世代では雄81%、雌80%まで低下した。その他の群では雌雄ともにいずれの世代でも影響はみられなかった。

申請者注：P世代1200ppm群の交配前期間投与開始後4週までの平均体重は対照群に対して雄で97~99%、雌で93~96%であった。また、4週まで週毎の体重増加量では対照群に対して雄で各92、100、85及び117%、雌で各81、92、77及び120%と週で変動は認められるものの投与初期の体重増加に対照群との顕著な差は認められなかった。





剖検、臓器重量及び病理組織学的検査；

剖検時に投与に起因する変化は認められなかった。表3に示すように、臓器重量測定においてP世代の1200ppm群の精囊実重量が統計学的有意差を伴って減少した。しかし対体重比では有意差はみられないこと、及び同群の雄の体重が対照群と比べ軽度に低下していたこと、及びF1世代では変化が認められないことから本所見は毒性学的に重要なものとは考えなかった。またその他の特記すべき変化はみられなかった。

繁殖性

交尾率、出産率、交尾成立までの期間、妊娠期間、総出産児数、生存児数、死産児率について、検体投与による影響は認められなかった。

児動物

表3に示すように、1200ppm群の児動物の体重はF1世代及びF2世代ともに出生時から、哺育21日まで対照群に比べ低値であった。その他の群では影響はみられなかった。剖検時に投与に起因する変化は認められなかった。

デスメディファム原体をラットに2世代にわたり混餌投与した結果、親動物に対する影響として、1200ppm群親動物で摂餌量の低下、増体重抑制が認められたことから、親動物に対する無毒性量は400ppm(P世代:雄30.7mg/kg/日、雌45.1mg/kg/日、F1世代:雄34.5mg/kg/日、雌46.3mg/kg/日)と考えられた。

児動物に対する影響としては、出生時体重の低下、哺育期間中の増体重抑制が1200ppmで認められた。従って児動物に対する無毒性量についても400ppm(P世代:雄30.7mg/kg/日、雌45.1mg/kg/日、F1世代:雄34.5mg/kg/日、雌46.3mg/kg/日)と考えられた。

繁殖性に影響はみられず、繁殖性に対する無毒性量は1200ppm(P世代:雄92.3mg/kg/日、雌137.0mg/kg/日、F1世代:雄107.5mg/kg/日、雌142.0mg/kg/日)と考えられた。

表3. 結果の概要 親動物及び児動物

世代			親 : P				児 : F1				
投与量 (ppm)			0	100	400	1200	0	100	400	1200	
動物数	雄		28	28	28	28	24	24	24	24	
	雌		28	28	28	28	24	24	24	24	
一般状態及び死亡			検体投与に起因すると思われる所見は認められなかった。								
親	摂餌量	雄	交配前	100	103	101	99	100	102	100	95
		雌	交配後	100	103	98	98	100	101	100	98
	交配成績	雄	交配前	100	103	103	97	100	99	99	87
		雌	妊娠期間	100	99	104	99	100	102	98	88
		雌	哺育期間	100	103	102	93	100	100	98	95
動物	交配成績	交尾率 (%)	82	96	96	93	88	96	96	92	
		出産率 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	
	交尾成立までの日数(中央値)	2.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.5	2.0	3.0		
	妊娠期間 (日)	22.0	21.8	22.0	22.0	22.0	21.8	21.9	22.0		
臓器重量			精囊実重量1200ppm群で対照群の89%↓				検体投与に起因する所見なし				
肉眼的病理検査			検体投与に起因する所見なし								
剖検時 着床数			15.7	16.6	16.7	16.1	17.0	16.7	16.4	15.7	
出産児数			14.1	15.8	15.3	15.0	15.4	15.3	15.3	14.3	
生存児数			14.0	15.6	14.9	14.8	14.5	15.1	15.1	14.0	
児動物	体重 (対照群に対する%) #	哺育1日目	雄	100	97	101	99	100	98	102	97
			雌	100	97	100	95	100	98	102	98
		哺育4日目	雄	100	95	101	92	100	98	96	95
			雌	100	97	102	93	100	96	95	95
		哺育7日目	雄	100	95	101	89	100	99	95	92
			雌	100	99	102	90	100	97	93	93
		哺育14日目	雄	100	100	100	88	100	102	99	93
			雌	100	100	101	88	100	101	97	94
	哺育21日目	雄	100	100	100	86	100	100	96	92	
		雌	100	101	101	86	100	98	95	92	
	生存児動物数 (各腹毎の平均) ##	哺育0日目		14.0	15.6	14.9	14.8	14.5	15.1	15.1	14.0
		哺育1日目		13.9	15.2	14.7	14.6	14.2	14.4	14.6	13.9
		哺育4日目		13.6	14.1	14.5	14.3	13.4	13.8	13.8	13.4
		哺育7日目		13.6	13.9	14.3	14.0	13.2	13.6	13.4	13.2
哺育14日目		13.5	13.9	14.1	13.8	13.0	13.2	13.2	13.1		
哺育21日目		13.4	13.7	14.0	13.8	13.0	13.2	13.2	13.1		
外表異常			検体投与に起因する所見なし								
肉眼的病理検査			検体投与に起因する所見なし								

↓ : p < 0.01 Kruskal-Wallis検定

# : ANOVA 有意差なし。## : Kruskal-Wallis検定で有意差なし



## ラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料No. 原体-30-1)

試験機関：

報告書作成年：1985年[GLP]

検体の純度：97.8%

試験動物：Wistar系[KFM-Han]ラット、非近交系、1群 雌25匹

交配開始時11~12週齢、体重 190~227g

投与期間：妊娠6日~15日の10日間投与（1984年 9月16日~10月24日）

交配確認日を妊娠0日とした。

試験方法：検体を2%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液で懸濁し0、10、100及び1000mg/kgの投与量で妊娠6日から15日まで毎日1回、強制単回経口投与した。投与容量は体重1kgあたり10mlとし、投与液は毎日投与前に調製した。対照群には2%CMC水溶液を投与した。

用量設定根拠；投与量の設定には0、10、100及び1000mg/kgを1群各5匹の妊娠雌ラットに強制経口投与した予備試験（試験成績に添付）の結果に基づいた。その結果、1000mg/kg群で母動物に軽度の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたことから、本試験では最高投与量を1000mg/kgとし、毒性の徴候を生じない投与量として10mg/kgを低用量とした。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日2回観察し、摂餌量を妊娠6、11、16及び21日に測定した。体重を妊娠0日から21日まで毎日測定した。妊娠21日に母動物を屠殺し帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

胎児；帝王切開時に胎児の体重を測定し性別及び外表異常を検査した。半数を固定後Wilson法に従い内臓検査を行い、また残りの半数については骨格検査を行った。

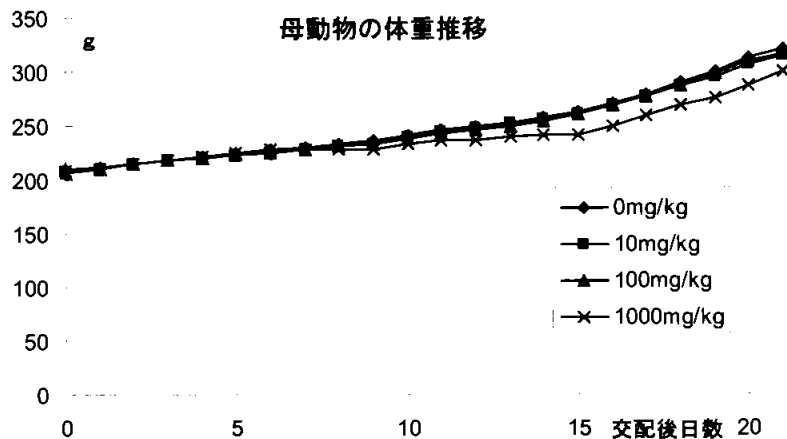
試験結果：概要を表に示す。

親動物；母動物の死亡例はみられず投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重については、1000mg/kg群で特に交配後9日以降、対照群に比べて軽度(最大8%)の増体重抑制がみられた。摂餌量も1000mg/kg群の母動物では投与期間中の妊娠6-16日目に対照群と比べ19%減少した。100mg/kg以下の群の体重及び摂餌量は対照群と同様であった。

剖検では投与に関連した所見はいずれの群にも認められなかった。

黄体数、着床数、着床死亡率、生存及び死亡胎児数は、いずれの投与群も対照群と同様であった。



胎児；1000mg/kg群の胎児の重量は対照群と比べ有意に減少し、前述の同群における母毒性によるものと考えられた。また雄の胎児の割合が10mg/kg群で有意に低下したが、100及び1000mg/kg群では有意差はみられず偶発的なものと考えられた。外表検査では無下顎児が100mg/kg群に1匹、口蓋裂または小下顎症あるいはこれらの合併症を有する胎児が1000mg/kg群に7匹認められた。この所見は検体投与との関連性は否定できなかったものの、1000mg/kg群の口蓋裂あるいは小下顎症またはこれらの合併症を有する胎児はすべて同腹児であり、当該母動物(No. 100)では摂餌量及び増体重が低値であったことから母毒性に起因する可能性が考えられた。また、100mg/kg群の所見は1例であり、背景データにも本所見は1例認められていることから、偶発的なものである可能性も考えられた。100mg/kg群では臍ヘルニアが1例みられ、偶発的な所見と考えられた。内臓検査において腎盂拡張が10mg/kg群に1匹及び100mg/kg群に2匹にみられたが1000mg/kg群には認められず、偶発的なものと考えられた。骨格検査では、いずれかの胸骨核の欠損、胸骨核の縦裂などの異常が1000mg/kg群に高頻度にみられたが、これは母体毒性による胎児の成熟不全に起因するものと考えられた。また同群で指骨、踵骨、胸骨分節の骨化遅延がみられたが、これらはこの群における胎児重量の減少によるもので、検体による直接的な作用ではないと考えられた。

以上の結果から、1000mg/kg群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたことから、母動物における無毒性量は100mg/kg/日と判断された。また母動物への影響に起因する胎児重量の減少及び骨格異常及び化骨遅延がみられた。さらに胎児の外表異常が1000及び100mg/kgにみられたことから、胎児における無毒性量は10mg/kg/日と判断された。催奇形性の有無については追試により確認を行った(資料No. 30-2)。

申請者注：最高投与量を500mg/kgとし追試験を実施した結果、500mg/kg群で母動物及び児動物とも体重減少などの毒性徴候が認められたが、前試験で見られた小下顎症は500mg/kg群に1例認められたのみであり、これは非特異的かつ偶発的であると結論された。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	10	100	1000		
1群当りの動物数		25	25	25	25		
親	死亡/切迫動物数	0	0	0	0		
	不妊動物数	0	2	2	1		
	流産動物数	0	1	0	0		
	妊娠動物数	25	22	23	23a		
動物	一般状態	投与による変化なし					
	摂餌量	1000mg/kg群では6-16日間対照群に比べ有意に低下(最大81%)した。その他の群では投与による影響は認められなかった。					
	体重変化	1000mg/kg群では9-21日間対照群に比べ有意に低下(92%)した。その他の群では投与による影響は認められなかった					
剖検所見	投与による変化なし						
	着床所見 (1腹当り)	黄体数	12.2	12.3	12.7	12.0	
		着床数	11.7	11.6	12.2	11.2	
		着床前死亡率(%)	4.6	5.9	4.1	6.5	
		着床後死亡率(%)	3.4	8.6	5.4	5.8	
		生存胎児数	11.3	10.6	11.5	10.5	
		死亡胎児数	0	0	0	0	
	総胎児数	282	233	265	242		
胎児重量(g)	4.8	4.8	4.8	↓4.2			
性比(雄/雌)	(152/130)	↓(103/130)	(129/136)	(120/122)			
外表異常	膺ヘルニア	0	0	1	0		
	矮小児	0	0	0	1		
	眼瞼開裂を伴う無下顎	0	0	1	0		
	口蓋裂/小下顎症	0	0	0	7		
内臓異常	検査胎児数	138	118	133	123		
	腎盂拡張	0	1	2	0		
骨格所見	検査胎児数	144	115	132	119		
	骨格異常	胸骨縦裂	5	2	2	13	
		胸骨欠損	3	5	0	5	
		亜鈴状胸椎	2	1	0	3	
		胸骨分節非対称	0	4	0	0	
		胸骨部融合	0	0	0	3	
		波状肋骨	0	2	0	1	
	骨格変異	過剰肋骨	右	14	8	22	25
			左	15	8	18	29
		化骨遅延	胸骨	第1胸骨核	0	3	0
第2胸骨核				0	1	3	6
第5胸骨核				15	13	7	23
第6胸骨核				7	3	5	16
頭蓋骨		9	17	12	14		
未化骨		前肢指骨 c	左	101	68	75	97
			右	90	58	72	96
		後肢指骨 c	左	124	96	116	113
	右		122	99	116	116	
後肢踵骨	左	122	100	151	117		
	右	120	97	119	116		

↑ ↓ : P<0.05 (Studentのt検定、性比はχ<sup>2</sup>乗検定)

a: 21日目の帝王切開時に誤投与が確認された1匹は評価及び生殖成績から除外した。

b: 表中の数値は全て所見の認められた胎児数を示す。

c: 1~5指(趾)の中手(足)骨、基節骨、中節骨、末節骨の化骨核のいずれかに未化骨がみられた胎児数。

## ラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料No. 原体-30-2)

試験機関：

報告書作成年：1985年[GLP]

毒性資料No. 原体-30-1では胎児の外表検査で100mg/kg群に1匹、1000mg/kg群で7匹に下顎骨の異常がみられ、検体との関連性が否定できず、また偶発的所見とも考えられることから同系統のラット及び同方法により、この外表異常の発現を確認するため追試験を行った。

検体の純度：98.3%

試験動物：Wistar系ラット、1群 雌35匹、交配開始時11～12週齢、体重 190～270g

投与期間：妊娠6日～15日の10日間投与（1985年 2月10日～ 3月25日）

交配確認日を妊娠0日とした。

試験方法：検体を2%CMC水溶液で懸濁し0、10、100及び500mg/kgの投与量で妊娠6日から15日まで強制経口投与した。投与液は投与前に毎日調製した。対照群には2%CMC水溶液を投与した。

用量設定根拠；本試験は先に実施した催奇形性試験（資料No. 30-1）で100mg/kg群に2例、1000mg/kg群に8例の外表異常が認められ、100mg/kg群にみられた所見が、偶発的であったか否かを検討するための追試験であり、同投与量を用いたが、明確な母体毒性を引き起こした1000mg/kg群は、異常胎児を惹起させると考えられることから、本試験では最高投与群を500mg/kgとした。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日2回観察した。摂餌量は妊娠6、11、16及び21日に測定した。また、体重は妊娠0日から21日まで毎日測定した。

妊娠16日目に採血し、及びメトヘモグロビンを測定するとともに、血液塗抹標本作製し、ハインツ小体を観察した。

妊娠21日に母動物を屠殺し帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

胎児；帝王切開時に胎児の体重を測定し性別及び外表異常を検査した。半数を固定後Wilson法に従い内臓検査を行い、また残りの半数については骨格検査を行った。

試験結果：概要を表に示す。

親動物；母動物の死亡例はみられず、投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

体重については、500mg/kg群の母動物で妊娠9日以降試験終了時まで統計学的有意差を伴った増体重抑制(最大で対照群の92%)がみられた。

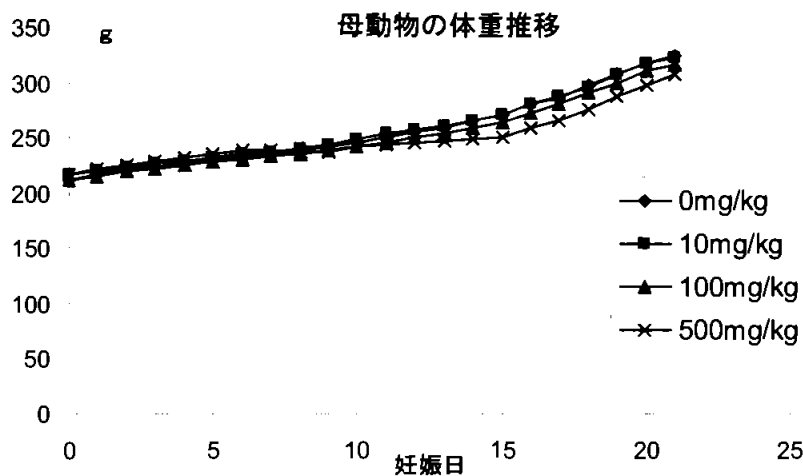
また摂餌量も同群では、投与期間である妊娠6～16日に有意に(最大で対照群の76%)低下した。100mg/kg以下の群では体重及び摂餌量とも対照群と差異はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

剖検では投与に関連した所見はいずれの群にも認められなかった。

妊娠16日目に実施した血液学的検査では、500mg/kg群にメトヘモグロビン及びハイツ小体の有意な増加が認められ、100mg/kg群でもメトヘモグロビンが認められた。

申請者注：メトヘモグロビン増加は10日間反復投与した後での変化であり、一般状態に変化もみられないことから短期投与による毒性影響とは考えなかった。



子宮内所見；

黄体数、着床数、着床死亡率、生存及び死亡胎児数はいずれの投与群も対照群と同様であった。

胎児；

500mg/kg群で胎児重量が有意に減少した。性比では変化はみられなかった。外表検査では500mg/kg群に小下顎症1匹、100mg/kg群に矮小児及び全身性水腫が各1匹認められたが、これらの所見及びその頻度は本系統及び週齢のラットに偶発的にみられるものであり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

内臓検査及び骨格検査では投与に関連した変化はみられなかった。500mg/kg群に指骨核、踵骨、胸骨分節の骨化遅延あるいは未化骨の増加がみられたが、これらはこの群における胎児重量の減少に関連したものと考えられた。

以上の結果、母動物の500mg/kg群で摂餌量の減少及び増体重抑制、また血液検査でメトヘモグロビン及びハイツ小体の増加、100mg/kg群においてもメトヘモグロビン形成が認められたことから母動物の無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。胎児では500mg/kgで体重の減少がみられたことから、胎児における無毒性量は100mg/kg/日と判断された。また、デスメディファム原体は最高投与量の500mg/kgでも胎児に対して催奇形性を示さなかった。

申請者注：資料No. 30-1及び30-2のまとめ

0、10、100及び1000mg/kgを経口投与した最初の試験では1000mg/kg群の親動物に摂餌量の減少及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

体重増加抑制などの母体毒性がみられ、同群胎児では体重の減少が認められた。また、100及び1000mg/kg群に下顎骨の外表異常がみられ、このことを確認するために追試験を行った。追試験では最高投与量を500mg/kgとした。

500mg/kg群で母動物及び児動物とも体重減少などの毒性徴候が認められたが、前試験で見られた小下顎症は500mg/kg群に1例認められたのみであった。小下顎症は本系統のラットに偶発的に認められる所見であり、母毒性が認められていることから、非特異的な所見であると考えられた。

2報告の結果、

母動物に対する無作用量 10mg/kg/日

胎児に対する無作用量 100mg/kg/日 と判断された。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	10	100	500		
1群当りの動物数		35	35	35	35		
親	死亡/切迫動物数	0	0	0	0		
	不妊動物数	2	3	0	3		
	流産動物数	0	0	0	0		
	妊娠動物数	33	32	35	32		
一般状態		投与による影響は認められなかった					
動物	摂餌量	500mg/kg群では、6-16日間対照群に比べ有意に(76%)低下した。その他の群では投与による影響は認められなかった					
	体重変化	500mg/kg群では、12-21日間対照群に比べ有意に(最大92%)低下した。その他の群では投与による影響は認められなかった					
血液学的検査	ハインツ小体(‰)	0	0	1	371**		
	メトヘモグロビン(%)	1.3	1.6	3.7**	9.3**		
剖検所見		投与による影響は認められなかった。					
着床(1腹所見)	黄体数	13.2	13.1	12.8	14.1		
	着床数	12.9	12.4	12.6	13.5		
	着床前死亡率(%)	2.3	5.3	1.8	4.4		
	着床後死亡率(%)	6.6	6.6	6.1	7.6		
	生存胎児数	12.0	11.6	11.8	12.5		
	死亡胎児数	0	0	0	0		
	総胎児数	397	370	413	399		
胎児重量(g)		4.7	4.7	4.8	4.2↓		
性比(雄/雌)		(202/195)	(177/193)	(220/193)	(194/205)		
外表異常	矮小児	0	0	1	0		
	全身性水腫	0	0	1	0		
	小下顎症	0	0	0	1		
内臓異常	検査胎児数	198	185	204	202		
	胃内凝血	1	1	0	1		
	腎盂拡張	0	0	1	0		
胎児動物a	検査胎児数		199	185	209	197	
	骨格異常	胸骨欠損	1	5	5	1	
		胸骨変形	0	0	0	1	
		波状肋骨	1	0	0	0	
	過剰肋骨	右	4	0	2	5	
		左	4	1	4	4	
	化骨遅延	胸骨	第1胸骨核	0	0	1	0
			第5胸骨核	6	12	16	21
			第6胸骨核	0	1	0	1
	頭蓋骨	2	4	6	3		
	未化骨	前肢指骨b	左	99	119	117	125
			右	83	104	93	124
		後肢指骨b	左	182	169	177	193
			右	181	169	184	189
		後肢踵骨	左	187	158	178	193
右			183	160	179	193	

↑↓: P<0.05 (Dunnettの検定) \* : P<0.05、\*\* : P<0.01 (Studentのt検定)

a : 表中の数値は全て所見の認められた胎児数を示す。

b : 1~5指(趾)の中手(足)骨、基節骨、中節骨、末節骨の化骨核のいずれかに未化骨がみられた胎児数。

## ラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料No. 原体-31)

試験機関：

報告書作成年：1991年[GLP対応]

検体の純度：不明

試験動物：SD系ラット、非近交系、1群 雌25匹

交配開始時10～11週齢、妊娠0日目体重 218～331g

投与期間：妊娠6日～16日の11日間投与（1991年1月17日～1991年6月26日）

交配確認日を妊娠0日とした。

試験方法：検体をCMC水溶液(CMCの濃度不明)に懸濁し0、60、250及び1000mg/kgの投与量で妊娠6日から16日までの11日間、毎日1回強制経口投与した。投与液は毎日投与前に調製した。なお、対照群にはCMC水溶液を投与した。投与容量は体重1kgあたり10mLとした。

用量設定根拠：投与量の設定には1群8-9匹の妊娠ラットを用いた予備試験(試験成績に添付)の結果に基づいた。0、125、250、500及び1000mg/kgを妊娠6日から16日にわたり強制経口投与した結果、1000mg/kg群の母動物で増体重抑制及び摂餌量の低下が認められ、また500ppm以上の群の胎児体重が低下したことから、本試験では最高用量を1000mg/kgとし、以下250、60mg/kgと設定した。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日2回観察した。摂餌量は妊娠4日目から、毎日測定した。体重は妊娠0、6、9、13、17及び20日に測定した。妊娠20日に全母動物を屠殺・剖検し帝王切開により胎児を摘出した。摘出時に卵巣の黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。また剖検時に1000mg/kg群の母動物で脾臓の肥大が認められたため、全剖検例の脾臓重量を測定した。

胎児；帝切時に胎児体重を個別に測定し外表検査を行った。その後各腹ごとに半数の胎児はブアン液に固定しWilsonの粗大切片法にて検査した。残りの半数はアルコールに固定した後内臓を検査した後、骨格検査に供した。

結果：概要を表に示す。

親動物；死亡動物は認められなかった。一般状態の観察で尿の着色が1000mg/kg群の21例中18例、250mg/kg群で23例中3例に認められ、また、同一個体におけるこの所見が見られた頻度も用量に関連して増加した。この所見は投与に関連するものと思われたが毒性学的な意義は不明であった。

1000mg/kg群の摂餌量は対照群に比べ減少し、特に妊娠9-16日で低下の程度が大

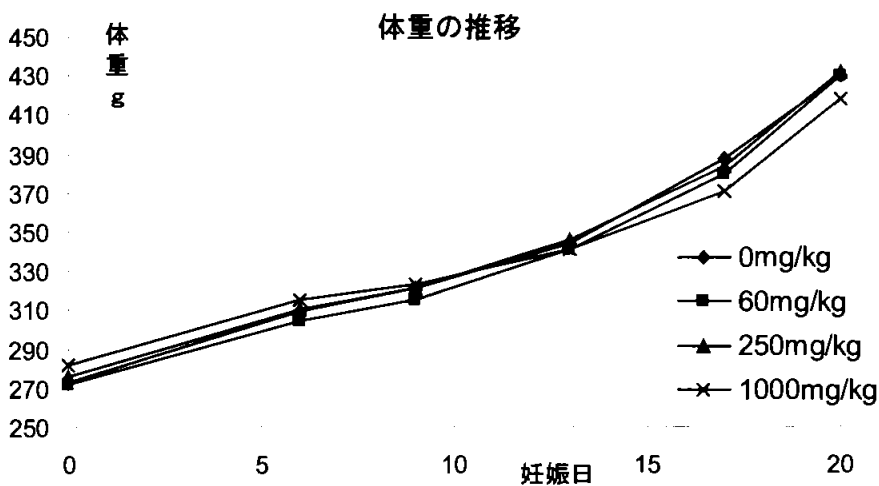
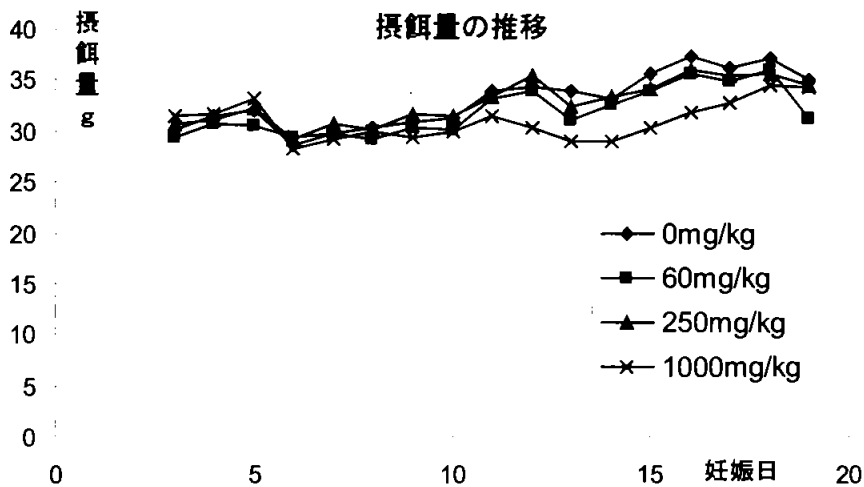


きく最大で対照群の85%にまで低下した。

体重については各時点の測定値及び最終体重にはいずれの群にも統計学的有意差はみられなかった。しかし投与期間中の体重増加量でみると、1000ppm群で対照群の71%にまで減少した。

その他の群には摂餌量及び体重ともに投与による明らかな影響はみられなかった。

また、剖検において1000mg/kg群で脾臓の肥大がみられたため全母動物の脾臓重量を測定した結果、1000mg/kg群及び250mg/kg群では統計学的に有意な脾臓重量の増加がみられた。剖検においてこれ以外の変化は認められなかった。



胎児； 1000mg/kg群で胎児体重が減少し、投与による母動物に対する影響に起因したものと考えられた。

外表及び内臓検査では1000mg/kg群の母動物No. 100において口蓋裂を有する胎児が3例、母動物No. 95において心室中隔欠損を有する胎児が2例認められた。これらの2例の母動物の胎児重量は同群中最も低いものであり、検体による母動物への影響が強く認められていることから、これら母動物に対する2次的な影響によるものと考えられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

た。また、これらの母動物では精巣の下降の遅延が4例(母動物No. 95に3例、母動物No. 100に1例)に認められ、胎児体重の低下に関連したものと考えられた。

さらに、250mg/kgの同腹児(母動物No. 53)7例において、脊柱側湾がみられたが、用量との関連がなく、全て同腹児であることから、偶発的な変化と考えられた。

骨格検査において1000mg/kg群で胸骨化骨核の非対称、過剰肋骨、胸骨及び指骨の化骨遅延が増加した。これらは同群の母動物における摂餌量低下及び増体重抑制に起因するものであり、胎児に対する催奇形性を示すものとは考えられなかった。

以上の結果、デスメディファム原体を妊娠雌ラットに6～16日まで投与した場合、1000mg/kg群で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。また脾臓重量が250mg/kg以上の群で増加したことから母体における無毒性量は60mg/kg/日と判断された。胎児では1000mg/kg群に体重の減少及び骨化遅延がみられたことから胎児における無毒性量は250mg/kg/日と判断された。

また、最高投与量の1000mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	60	250	1000	
1群当りの供試動物数		25	25	25	25	
親動物	妊娠動物数	20	24	24	21	
	全ての着床が吸収胚であった母動物	0	0	1	0	
	不妊動物数	5	1	1	4	
	検査動物数	20	24	23	21	
	一般状態	投与による影響はみられない。		尿の着色3例	尿の着色18例	
	摂餌量(妊娠期間中の合計)%	100	97	100	92	
	体重変化(投与期間中の体重変化)%	100	97	93	71	
	最終体重(g)	441	431	433	416	
	剖検所見;	1000mg/kg群で脾臓肥大。				
	脾臓重量(g)	0.74	0.75	*0.88	**1.34	
	着床所見 (1腹当り)	黄体数	16.0	16.5	16.2	17.2
		着床数	15.2	15.5	15.6	16.7
		着床後早期死亡数	0.4	0.7	1.0	0.7
着床後後期死亡数 <sup>b</sup>		0.1	0.3	0.04	0.6	
死亡胎児数 <sup>c</sup>		0	0	0	0.1	
生存胎児数		14.8	14.6	14.5	15.3	
	生存胎児重量(g)	3.76	3.67	3.63	2.99	
総胎児数		295	350	334	321	
性比(雄/雌)		151/144	173/177	166/168	172/149	
外表及び内蔵異常 <sup>#</sup>	心室中隔欠損	0	0	0	2(1)	
	口蓋裂	0	0	0	3(1)	
	精巣下降遅延	0	0	0	4(2)	
胎児動物	検査胎児数	153	182	172	166	
	骨格異常 <sup>#</sup>	胸骨核の非対称	0	4(4)	1(1)	8(7)
		脊柱後弯 <sup>d</sup>	0	0	7(1)	0
	骨格検査 変異	過剰(14)肋骨	32	19	38	17
		肩甲骨化骨遅延	0	0	0	11
		胸骨化骨遅延 <sup>e</sup>	68	81	75	140
		第5中手骨未化骨	64	92	96	146
	第5中足骨未化骨	0	0	0	11	

\*: P<0.05、\*\* : P<0.01 (最小有意差法により検定。)

a: 妊娠12日以前に死亡したと考えられるもの。

b: 妊娠12-16日に胚が死亡したと考えられるもの。

c: 妊娠16日以降に死亡したと考えられるもの。

d: 軽度の頸部/胸部の脊柱の後弯、胸骨の背腹湾曲、鎖骨の形の異常、肋骨の短小及び肥厚、両側性の前肢の湾曲のいずれはあるいは全てを有する胎児数。

e: いずれかの胸骨に化骨遅延がみられた胎児数。

#: ( )内は当該所見を有する胎児が認められた母動物数。

## ウサギを用いた催奇形性試験

(毒性資料No. 原体-32)

試験機関：

報告書作成年：1984年[GLP]

検体の純度：97.8%

試験動物：チンチラ系雑種ウサギ、1群 雌16匹

交配開始時4～6ヶ月齢、妊娠0日体重 2975～4175g

投与期間：妊娠6日～27日の22日間投与（1982年12月13日～1983年 1月26日）

交配確認日を妊娠0日とした。

試験方法：雌ウサギは妊娠能が確認された雄と交配し、交尾を確認した日を妊娠0日とした。

検体を2%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁し0、50、150及び450mg/kgの投与量で妊娠6日～27日までの21日間、毎日強制経口投与した。投与液は毎日投与前に調製した。なお、対照群には2%CMC水溶液を投与した。投与容量は体重1kgあたり4mLとした。

用量設定根拠：投与量の設定には0、150、450及び1350mg/kgを1群4匹の雌ウサギに妊娠6日から27日にわたり強制経口投与した予備試験（試験成績に添付）の結果に基づいた。その結果、全投与群の母動物及び胎児に増体重抑制、1350mg/kg群に着床後死亡数の増加を認めたことから本試験では最高用量を450mg/kgとし、以下150、50mg/kgを設定した。

申請者注：予備試験は動物数4例/群と少なく単回投与による毒性影響の参考としなかった。

試験項目：概要を表に示す。

親動物；一般状態及び生死を毎日2回観察した。摂餌量は妊娠0-6、6-11、11-15、15-19、19-24及び24-28日間の値を測定した。体重は交尾確認から毎日測定した。妊娠28日に屠殺・剖検し、帝王切開により胎児を摘出した。摘出時に卵巣の黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

胎児；帝王切開時に体重を個別に測定し全例を外表検査後、内臓異常(胸腔、腹腔及び骨盤腔臓器)を検査し性別を判定した。頭部はトリクロロ酢酸とホルマリンの混合液で固定し、Wilson法に従って頭部及び脳を検査した。頭部以外の部分は骨格検査に供した。

結果：結果の概要を表に示す。

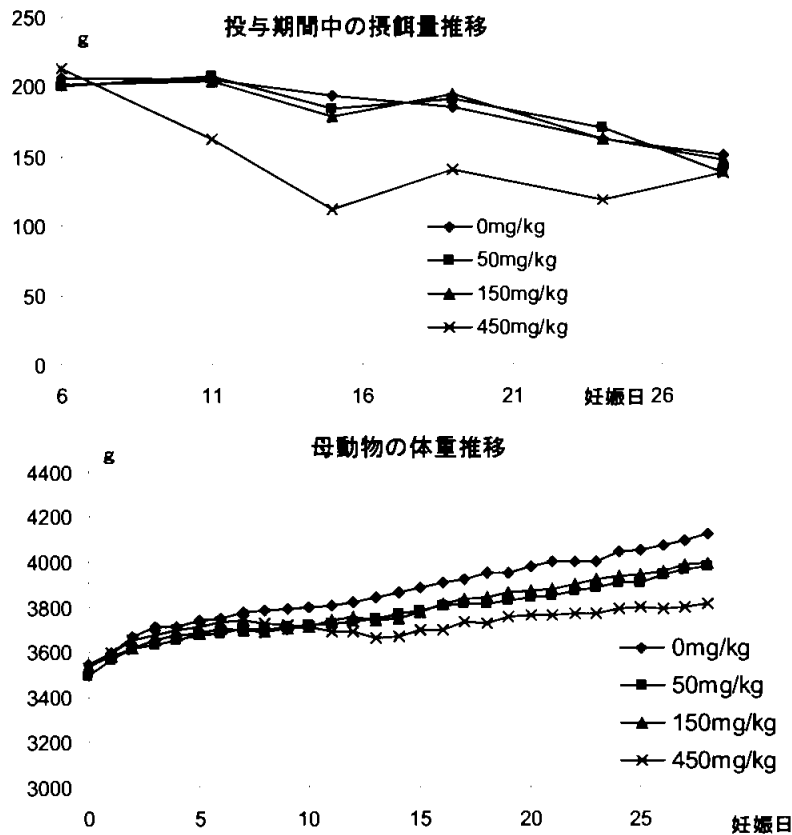
親動物；全群に死亡動物は認められなかった。また投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

450mg/kg群の摂餌量は対照群に比べ減少し、投与期間(妊娠6-28日)中の摂餌量は対照群に比べ25.6%減少した。その他の群には影響はみられなかった。

体重についても450mg/kg群では妊娠6日目から7日目には体重増加に有意な差は認められなかったが妊娠8日目から13日目に体重が減少し、その後回復しなかった。帝王切開時の子宮重量を差し引いた補正増体重の妊娠6日目体重に対する割合(補正後の相対増体重)は対照群が-2.6%であったのに対し、450mg/kg群では

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

-7.1%であった。その他の群の体重には明らかな影響はみられなかった。母動物の剖検で投与に関連した変化はみられなかった。



子宮内所見；黄体数、着床数、着床前死亡数、生存胎児個数は、いずれの投与群も対照群と同様であった。

胎児；150及び450mg/kg群で有意に胎児体重が減少した。450mg/kg群における胎児重量の低下は、投与による同群の母動物の摂餌量の低下及びこれに関連する増体重抑制に起因したものと考えられた。150mg/kg群の胎児重量の低下は軽度で、同群における同腹児数の増加に関連したものとも考えられたが、投与との関連性は否定できなかった。450mg/kg群で左右距骨、後肢指骨、第5胸骨の骨化遅延が増加し、同群の母動物における増体重抑制及びこの群における胎児重量の低下に起因するものと考えられた。各投与群に散見されたその他の所見は用量との関連がなく、検体の影響とは考えられなかった。

以上の結果、デスメディファム原体を妊娠雌ウサギに妊娠6～27日まで投与した場合、450mg/kg群で増体重抑制及び摂餌量の低下がみられたことから母体における無毒性量は150mg/kg/日と判断された。

胎児では450mg/kg群に胎児体重の低下及び骨化遅延が、150mg/kg群で胎児体重の低下がみられたことから胎児における無毒性量は50mg/kg/日と判断された。

また、最高投与量の450mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	50	150	450			
1群当りの供試動物数		16	16	16	16			
親動物	妊娠動物数	14	15	13	15			
	帝王切開時に生存児を有しなかった母動物数	1a	0	1b	1b			
	不妊動物数	2	1	3	1			
	検査動物数	13	15	12	14			
	一般状態	投与による影響は認められなかった。						
	摂餌量(妊娠6-28日の合計)%※	100	99.9	99.3	↓74.4			
	最終体重※	4123	3975	3994	3809			
	補正後の相対増体重#※	-2.6	-3.1	-4.3	↓-7.1			
	剖検所見	投与による影響は認められなかった。						
	着床所見 (1腹当り)	黄体数	11.7	11.4	12.3	12.1		
着床数		9.8	9.0	9.7	9.9			
着床前死亡数		1.8	2.4	2.6	2.1			
着床後死亡数		1.2	1.6	0.7	2.1			
生存胎児数		8.7	7.4	9.0	7.8			
死亡胎児数		0	0	0	0			
総胎児数		113	111	108	109			
胎児重量(g)		36.1	32.3	↓31.5	↓24.7			
性比(雄/雌)※		(58/55)	(50/61)	(54/54)	(53/56)			
外表及び内蔵異常 小型児c		0	3	1	1			
胎児動物	骨格奇形	肋骨分岐	1e	1	0	0		
		骨格異常	第5胸骨核の縦裂	1	0	0	0	
		第5胸骨核の形の異常	1	3	3	1		
	骨格変異	過剰(14)肋骨	右	0	0	3	0	
			左	0	0	3	0	
		化骨遅延	胸骨	第2胸骨核	2	3	0	2
				第5胸骨核	60	65	48	45
				第6胸骨核	0	0	0	1
		未化骨	距骨	左	0	2	0	6
	右			0	2	0	6	
	前肢指骨 c		左	95	107	96	106	
			右	89	105	95	105	
	後肢指骨 c		左	37	68	52	86	
	右	37	64	50	87			
第5胸骨核	21	24	26	43				

※を付した項目は統計解析を実施した。↑↓: P<0.05、▲▼: P<0.01

体重、補正増体重、摂餌量 Dunnett検定(申請者実施)、胎児性比Studentのt検定。

(検定は胎児重量のみ実施)

#: 帝王切開時の子宮重量を差し引いた補正増体重の妊娠6日目体重に対する割合

a: 対照群の1例は前肢に骨折が認められ、全身状態が悪化したために妊娠27日目に屠殺した。

b: 150及び450mg/kg群の各1例は、帝王切開時に生存児を有しなかった。

c: 小型児とは、その胎児がみられた同腹児の平均体重の半分(50%)以下の重量の場合を示す。

d: 1~5指(趾)の基節骨、中節骨、末節骨の化骨核のいずれかに未化骨がみられた胎児数。

e: 胸骨分節癒合も伴っていた。

(2) ウサギを用いた催奇形性試験

(毒性資料No. 原体-33)

試験機関：

報告書作成年：1991年[GLP対応]

検体の純度：不明

試験動物：New Zealand 白色種ウサギ、1群 雌16匹

投与開始時体重 3.26～4.67kg、交配開始時4～6ヶ月齢

投与期間：妊娠6日～18日の13日間投与（1991年3月15日～1991年5月22日）

交配確認日を妊娠0日とした。

試験方法：個体ごとの交配確認日が明らかな母動物(妊娠1～3日)を入荷した。検体をカルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液(CMCの濃度不明)に懸濁し0、30、90及び270mg/kgの投与量で妊娠6日から18日までの13日間、毎日強制経口投与した。投与液は毎日投与前に調製した。なお対照群にはCMC水溶液を投与した。投与容量は体重1kgあたり4mLとした。

用量設定根拠：投与量の設定には1群3匹の未交配雌ウサギあるいは1群8匹の妊娠ウサギを用いた予備試験(T519、試験成績に添付)の結果に基づいた。未交配ウサギに対して第1群は125mg/kgを5日間投与し2日間休薬した後500mg/kgを5日間投与した。第2群は250mg/kgを8日間、第3群は1000mg/kgを2日間投与した結果、250mg/kg以上で摂餌量低下及び増体重抑制がみられた。妊娠ウサギに対しては0、40、120及び360mg/kgを妊娠6日から18日にわたり強制経口投与した結果、360mg/kg群の8例中3例で流産が認められたことから、この用量は催奇形性試験には高すぎると判断した。これらの結果から本試験では最高用量を270mg/kgとし、以下90、30mg/kgを設定した。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日2回観察した。摂餌量は妊娠4日目から毎日測定した。体重は6、9、12、15、19、22及び29日に測定した。妊娠29日に屠殺・剖検し、帝王切開により胎児を摘出した。摘出時に卵巣の黄体数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。また剖検時に270mg/kg群で脾臓の肥大が認められたため、全剖検例の脾臓重量を測定した。

胎児；帝切時に体重を個体別に測定し外表検査後、口蓋を調べ、さらに眼球と頭蓋骨については皮膚を除去した後異常の有無を観察した。その後、全胎児の1/3はブアン液に固定し、内臓検査に供した。残りの2/3はアルコールに固定した後頭部を冠状面で切開し検査した後、頭部以外を骨格検査に供した。

結果： 概要を表に示す。

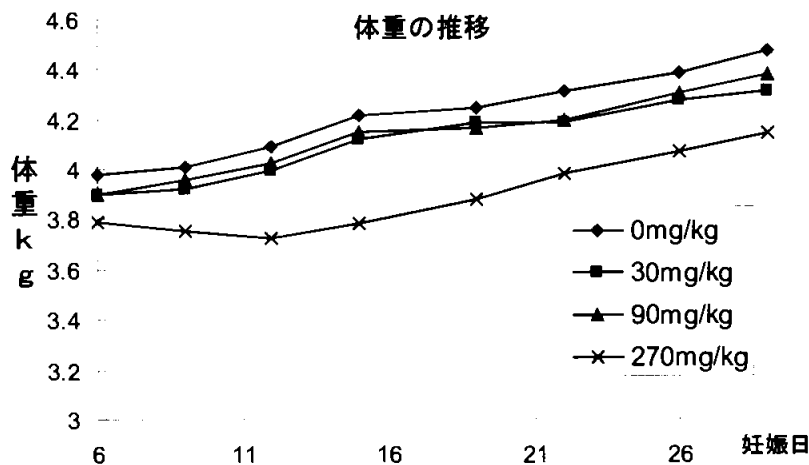
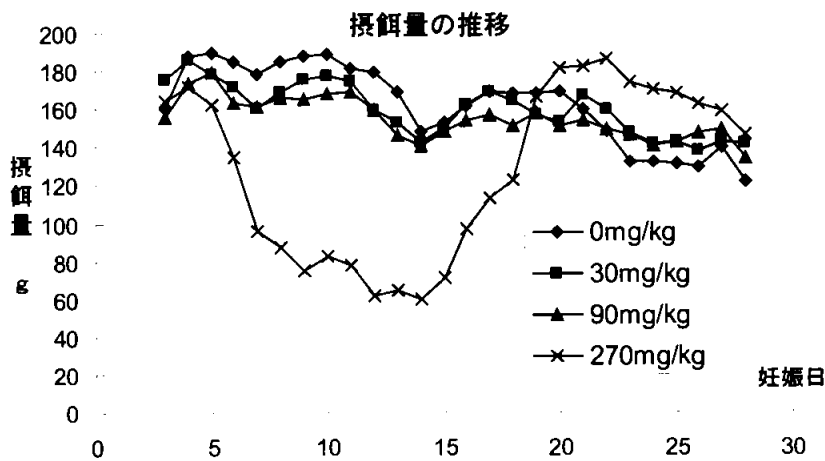
親動物；いずれの群にも死亡動物は認められなかった。

270mg/kg群の摂餌量は対照群に比べ減少し、特に妊娠6-15日で低下の程度が大きく最大で対照群の35%にまで低下した。同群では糞量の減少が14例中12例で認められ、摂餌量の低下によるものと考えられた。

また、同群では体重についても妊娠6日目から12日目に体重が低下し、その後終了時まで対照群に比べ低値で推移した。その他の群には摂餌量あるいは体重に明らかな影響はみられなかった。

また、統計学的有意差は伴わないものの90mg/kg群以上では脾臓重量の増加がみられた。

一般状態及び剖検において上記以外の所見はみられなかった。



子宮内所見；黄体数、着床数、着床前死亡数及び生存胎児数はいずれの投与群も対照群と同様であり、投与による影響はみられなかった。

胎児； 270mg/kg群で胎児体重が減少（対照群40.2gに対し37.4g）し、同群の母動物における摂餌量低下及び増体重抑制に起因したものと考えられた。同群では骨格検査において胸骨及びいずれかの指骨の化骨遅延が増加し、上述の胎児重量の低下に関連し



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

たものと考えられた。

外表及び内臓検査ではいくつかの所見が各投与群に散見されたが、いずれも用量との関連がなく、検体の影響とは考えられなかった。

以上の結果、デスメディファム原体を妊娠雌ウサギに6～18日まで投与した場合、270 mg/kg群で体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられ、脾臓重量が90mg/kg以上の群で増加したことから母体における無毒性量は30mg/kg/日と判断された。

胎児では270mg/kg群に体重の減少及び骨化遅延がみられたことから胎児における無毒性量は90mg/kg/日と判断された。

また、最高投与量の270mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	30	90	270	
1群当りの供試動物数		16	16	16	16	
親動物	妊娠動物数	13	14	14	14	
	帝切時に生存児を有しなかった母動物数	0	2a	0	0	
	全ての着床が吸収胚であった母動物	0	0	0	1	
	不妊動物数	3	2	2	2	
	検査動物数	13	12	14	13	
	一般状態	投与による影響は認められなかった。			糞量減少	
	摂餌量(6~18日間の合計)%	100	94	91	51	
	体重変化(6~29日間の体重変化)%	100	84	96	71	
	最終体重g	4466	4313	4369	4140**	
	剖検所見;	投与による影響は認められなかった。				
	脾臓重量g	2.32	2.31	2.77	2.72	
	着床所見 (1腹当り)	黄体数	11.5	10.8	11.9	11.4
		着床数	10.5	8.1	10.2	10.5
		着床後早期死亡数b	0.3	0.3	0.7	1.0
着床後後期死亡数c		0.3	0.1	0.4	0.1	
死亡胎児数d		0.4	0.2	0.4	0.5	
生存胎児数		9.5	7.6	8.8	8.9	
	生存胎児重量(g)	40.2	43.4	41.3	37.4	
総胎児数		123	91	123	116	
性比(雄/雌)		66/57	57/34	72/51	63/53	
胎児動物 外表及び 内臓異常	脳ヘルニア	0	0	2	0	
	頭頂骨開裂	1	0	0	0	
	軽度の水頭症	0	0	1	0	
	右動脈転移	0	0	0	1	
	肺動脈弁閉鎖	0	1	0	0	
検査胎児数		83	60	82	78	
骨格検査 変異	骨格異常	余剰の頸椎	0	0	1	0
		頸椎及び胸椎の側湾	0	0	1	0
	過剰(13)肋骨	37	28	47	40	
		胸骨化骨遅延 e	32	25	35	40
		指骨未化骨 f	2	5	4	13

\*\* : P<0.01 (最小有意差法により検定。)

a : 30mg/kg群の1例は摂餌量及び体重低下が認められたのち妊娠22日目に流産した。他の1例は妊娠9日目に投与過誤により死亡した。

b : 胎盤のみが肉眼で確認できるもの。

c : 胚が肉眼で確認できるもの。

d : 妊娠18日以降に死亡したと考えられるもの。

e : いずれかの胸骨に化骨遅延がみられた胎児数。

f : 1~5指(趾)の基節骨、中節骨、末節骨の化骨核のいずれかに未化骨がみられた胎児数。

(13) 変異原性

デスメディファムの枯草菌を用いたDNA修復試験

(毒性資料No. 原体-34)

試験機関：

報告書作成年：1990年[GLP]

検体の純度：98.4%

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保有株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、代謝活性化系の存在下及び非存在下でDNA損傷の誘発性を検討した。検体をDMSOに溶解し、最終濃度は代謝活性化系非存在下は609、1219、2438、4875、9750、19500µg/ディスク、存在下は305、609、1219、2438、4875、9750 µg/ディスクとした。検体の処理量は代謝活性化系の非存在下の場合、1ディスク当たり50 µL、存在下の場合25 µLとした。陰性対照としてカナマイシン、陽性対照として代謝活性化系の非存在下ではマイトマイシンC、存在下ではTrp-P-1を用いた。

試験結果：以下に結果の表を示す。溶解限界濃度まで検討した結果、代謝活性化の存在下及び非存在下のいずれにも両試験菌株に対する生育阻害作用は認められなかった。

但し、代謝活性化の有無に関わらず、高処理群では検体が濾紙上に残存していた。一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びTrp-P-1では、顕著な差が認められた。

化合物	濃度 (µg/ディスク)	S-9mix	阻止帯 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	0	0	0
デスメディファム	609	—	0	0	0
	1219	—	0	0	0
	2438	—	0	0	0
	4875	—	0	0	0
	9750	—	0	0	0
	19500	—	0	0	0
陰性対照 カナマイシン	0.3	—	9.7	10.7	<0
陽性対照 マイトマイシンC	0.02	—	14.1	1.2	12.9
溶媒対照 (DMSO)	—	+	0	0	0
デスメディファム	305	+	0	0	0
	609	+	0	0	0
	1219	+	0	0	0
	2438	+	0	0	0
	4875	+	0	0	0
	9750	+	0	0	0
陽性対照 Trp-P-1	20	+	7.9	0	7.9

以上の結果から、デスメディファム原体は代謝活性化を含めた本試験条件下において、枯草菌に対しDNA損傷を誘発しなかった。

## デスメディファムの細菌を用いた復帰変異性試験

(毒性資料No. 原体-35)

試験機関： [GLP]

報告書作成年：1990年

検体の純度：97.6%

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535及びTA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvr) を用い、S-9mixの存在下及び非存在下でAmesらの方法により変異原性を検定した。

検体をエタノールに溶解した。予備試験の結果、試験菌株に対して抗菌性を示さなかった5000  $\mu$ g/プレートを最高用量とした。試験濃度は10~5000  $\mu$ g/プレートの範囲で7用量とした。同様な処理による試験を2回行った。

陽性対照としてS-9mixの非存在下ではアジ化ナトリウム ( $\text{NaN}_3$ )、

4-NOPD (4-nitro-o-phenylene-diamine)、MMS (methyl methane sulfonate) 及びS-9mixの存在下では2-AA (2-aminoanthracene) を用いた。

試験結果：次頁に結果の表を示す。

2回の試験とも5000  $\mu$ g/プレートの濃度でも、またS-9mixの有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照ではいずれも顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、デスメディファム原体は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある

試験1.

(平均値: n=3)

化合物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9mix の有無	復帰変異コロニー/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvr	TA98	TA1537
陰性対照		—	83	17	32	16	7
溶媒対照 (エタノール)		—	80	21	40	16	6
デスメディファム	10.0	—	64	17	40	15	5
	33.3	—	70	21	31	15	6
	100.0	—	66	30	32	14	4
	333.3	—	56	22	30	12	4
	666.6	—	*	15	*	*	3
	1000.0	—	11	15	28	11	3
5000.0	—	**	7	24	**	2	
陽性対照	NaN <sub>3</sub>	—	556	541			
	4NOPD	—				1474	161
	MMS	—			779		
陰性対照		+	79	13	37	16	7
溶媒対照 (エタノール)		+	73	30	31	16	7
デスメディファム	10.0	+	71	27	36	18	5
	33.3	+	56	22	36	11	7
	100.0	+	71	24	34	13	4
	333.3	+	71	24	29	11	8
	666.6	+	*	21	*	*	5
	1000.0	+	39	22	24	6	4
5000.0	+	**	8	16	**	3	
陽性対照	2-AA	+	1575	128	326	1363	193

試験2.

(平均値: n=3)

化合物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9mix の有無	復帰変異コロニー/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvr	TA98	TA1537
陰性対照		—	81	9	42	16	4
溶媒対照 (エタノール)		—	85	8	39	17	4
デスメディファム	10.0	—	82	4	33	15	4
	33.3	—	79	7	34	16	4
	100.0	—	76	5	37	14	3
	333.3	—	71	5	22	14	2
	666.6	—	65	3	23	14	3
	1000.0	—	50	2	22	9	**
5000.0	—	**	1	22	**	**	
陽性対照	NaN <sub>3</sub>	—	898	517			
	4NOPD	—				1680	163
	MMS	—			729		
陰性対照		+	79	6	37	18	5
溶媒対照 (エタノール)		+	80	8	37	19	5
デスメディファム	10.0	+	76	8	38	20	5
	33.3	+	79	9	36	22	7
	100.0	+	78	8	40	20	5
	333.3	+	64	5	29	15	4
	666.6	+	63	3	27	14	4
	1000.0	+	52	3	26	12	2
5000.0	+	**	1	15	1	**	
陽性対照	2-AA	+	543	53	277	1416	219

\* 実施せず

\*\* 自然復帰変異なし

NaN<sub>3</sub>: (sodium azide)

4NOPD: (4-nitro-o-phenylene-diamine)、

MMS: (methyl methane sulfonate)

2-AA: (2-aminoanthracene)

## デスメディファムの細菌を用いた復帰変異性試験

(毒性資料No. 原体-36)

試験機関：

報告書作成年：1990年[GLP]

検体の純度：不明

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538) を用い、S-9mixの存在下及び非存在下でAmesらの方法により変異原性を検定した。

検体をジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解した。TA100を用いて33、100、333、1000、3333及び10000 $\mu$ g/プレートの濃度で実施した予備試験の結果、10000 $\mu$ g/プレートでは検体が沈殿し、また軽度の生育抑制が認められたことから、同じ濃度を本試験に設定した。試験は1濃度につき3プレートを設定した。同様な処理による試験を2回行った。

陽性対照としてS-9mixの非存在下ではアジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、2-ニトロフルオレン(2-NF)、9-アミノアクリジン(9-AA)、及びS-9mixの存在下では2-AA(2-aminoanthracene)を用いた。陽性対照の溶媒としては $\text{NaN}_3$ については無菌水を、その他はDMSOを用いた。

試験結果：次頁に結果の表を示す。

2回の試験とも10000 $\mu$ g/プレートの濃度でも、またS-9mixの有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照ではいずれも顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、デスメディファム原体は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

試験1.

化 合 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9mix の有無	復帰変異コロニー/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	100	—	111	10	20	5	18	
デスメディファム	33	—	88	12	18	7	17	
	100	—	101	14	17	5	15	
	333	—	83	12	20	7	12	
	1000	—	84	11	21	7	13	
	3333	—	56	15	20	8	11	
	10000	—	55	11	5	3	3	
陽性対照	NaN <sub>3</sub>	1	—	852	219	---	---	---
	9AC	80	—	---	---	---	1272	---
	2NF	1	—	---	---	240	---	241
溶媒対照 (DMSO)	100	+	92	13	13	10	14	
デスメディファム	33	+	87	12	24	9	11	
	100	+	97	11	21	10	12	
	333	+	94	10	20	7	16	
	1000	+	78	8	16	5	11	
	3333	+	49	7	3	2	6	
	10000	+	35	8	4	3	2	
陽性対照 2-AA	0.5	+	760	---	172	---	313	
	2	+	---	108	---	127	---	

試験2.

化 合 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9mix の有無	復帰変異コロニー/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照 (DMSO)	100	—	102	7	19	7	20	
デスメディファム	33	—	106	8	14	4	16	
	100	—	93	8	17	7	16	
	333	—	87	7	16	9	17	
	1000	—	103	10	21	9	19	
	3333	—	81	11	13	7	19	
	10000	—	49	3	5	3	9	
陽性対照	NaN <sub>3</sub>	1	—	364	182	---	---	---
	9AC	80	—	---	---	---	1153	---
	2NF	1	—	---	---	164	---	240
溶媒対照 (DMSO)	100	+	112	10	19	11	22	
デスメディファム	33	+	114	6	20	13	18	
	100	+	131	9	23	13	20	
	333	+	100	11	21	9	15	
	1000	+	90	8	17	10	16	
	3333	+	71	8	6	2	9	
	10000	+	36	7	4	3	11	
陽性対照 2-AA	0.5	+	402	---	199	---	259	
	2	+	---	174	---	115	---	

---: 実施せず、数値はいずれも3プレートの平均

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム、2-NF: 2-ニトロフルオレン、  
9-AA: 9-アミノアクリジン、2-AA: 2-アミノアントラセン