

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(4) ビーグル犬における 104 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No.13)

供試動物：純系ビーグル犬、1 群雌雄各 8 匹、開始時 7 ヶ月齢

投与期間：104 週間

投与方法：各群別に必要量の検体を量り、少量の基礎飼料に混合してプレミックスを調製し、さらに必要量の基礎飼料を加えて混合して  
毎週調製し、104 週間にわたって毎日、経口投与した。

性別・投与量(ppm)	雄			雌		
体重	103	105	105	93	92	104
総体重増加						

統計学的有意差なし[対比較検定]

投与群の平均体重および体重増加は投与期間中、対照群に比し有意な差は認められなかった。

摂餌量；投与開始から 36 週までは毎週測定し、その後 56 週までは 2 週毎に、以降は 4 週毎

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

に測定した（報告書には 26 週までは毎週、56 週までは 2 週毎に、以降は 4 週毎に示した）。

摂餌量は投与期間中、対照群と同等であった。

検体摂取量；平均検体摂取量は以下の通りであった。

性別・投与量 (ppm)	雄			雌		
検体摂取量( mg/kg 体重/日)			28.25			26.82

血液学的検査；試験 0、4、13、26、52、78 および 104 週に全生存動物を対象として、一晩絶食、絶水後、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球分画、網状赤血球数、活性化部分トロンボプラスチン時間、血液凝固時間

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
赤血球数	13 週						
MCV	4 週						
	13 週						
	104 週						
MCH	26 週						
MCHC	26 週						
	104 週						
凝固時間	26 週						

統計学的方法：対比較検定  $t$

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

対照群に比し、表のような変動が認められたが、いずれの投与群も投与に関連性のある変動は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査用の採血と同時に採血した血液から得た血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

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)、カルシウム、尿素窒素、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、赤血球および血清コリンエステラーゼ(ChE)

また、投与終了後、脳 ChE も測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	性別・投与量(ppm)					
		雄			雌		
総ビリルビン	13週						
	26週						
グルコース	13週						
	52週						
	104週						
総コレステロール	4週						
	13週						
	26週						
	52週						
	78週						
カルシウム	13週						
	78週						
	104週						
総蛋白	13週						

統計学的方法：対比較検定 ↑↓ 矢印のない数値は有意差なし  
 表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

その他、総ビリルビン、グルコース、カルシウムおよび総蛋白に表のような変動が認められたが、これらの変化の生物学的意義はほとんどないと考えられた。

尿検査；血液検査と同時期にケージ受け皿からの流出尿を採取し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、比重、沈渣、還元性物質  
 投与関連性の変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13、52 および 102 週に、全群の全動物を対照として検査した。

検体投与に関連のある所見は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各 8 例）を対象として、麻酔下で瀉血屠殺し、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肺、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、脾臓、脳、心臓、下垂体、甲状腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器	性別・投与量(ppm)					
	雄			雌		
最終体重						
重量						

統計学的方法：対比較検定 ↑ ↓

矢印のない数値は有意差なし。

表中の数字は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したものである。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物（各群雌雄各8例）について剖検を行った。

認められた所見は偶発的で投与関連性は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色して病理標本を作製し、鏡検した。肝臓および脾臓についてはパール青鉄染色も行った。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈、唾液腺、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、卵巣、子宮（頸部を含む）、精巣、精巣上体、前立腺、食道、胃、小腸、大腸、膀胱、乳腺、リンパ節（腸間膜および胸部）、骨髓、肋骨接合部、骨格筋（神経を含む）、脊髄、眼（眼窩内涙腺を含む）、皮膚、肉眼的異常病変

主要な所見を次表に示したが、全ての所見は偶発的あるいは自然発生で投与関連性はないと考えられた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する104週間混餌投与毒性試験において、投与関連性のあると考えられる変化は最高用量でも認められなかった。したがって、無毒性量 (NOAEL)は 雄28.25 mg/kg/日、雌26.82 mg/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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

主要な病理組織学的所見

臓器	所見	性別・投与量(ppm)							
		雄				雌			
甲状腺									
脾臓									
肝臓									
腎臓									
精巣上体									
唾液腺									
胸腺									
胸部 リンパ節									
眼									
乳腺									
皮膚									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(5) ラット 104 週間発がん性

1) フェンメディファムのラットを用いた混餌投与による 104 週間反復投与発がん性試験

(資料 No.14)

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、

1 群雌雄各 50

匹、試験開始時 6 週齢、1 ケージ当たり雌雄別に 5 匹で飼育した。

投与期間：104 週間

投与方法：検体を直接基礎飼料に

104 週間自由摂取

させた。なお、試験飼料は 2 週間に 1 回調製した。

試験区分；試験群及び供試動物数を次表に示す。

検 体 (試験飼料投与期間)	投与濃度 (ppm)	供試動物数	
		雄	雌
フェンメディファム (104 週間投与)		50	50
		50	50
		50	50
		50	50

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、触診を毎週 1 回行った。

試験期間を通じ検体投与に関連した死亡例は認められなかった。

試験終了時までの各群における死亡数を次表に示す。

投与濃度(ppm)					
死亡数(率%)	雄	22/50(44)			
	雌	29/50(58)			

検体投与に関連した一般症状の変化はみられなかった。

対照群を含む全群にみられた所見として、尾部の痂皮、鼻部及び眼周囲の痂皮形成、脱毛、眼球突出、四肢関節部の腫脹等がみられたが、それらの発生頻度及び程度には群間に差はなく、この系統のこの日齢のラットに通常みられる所見であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

体重変化；投与開始前1週と投与期間中13週までは毎週1回、その後は4週間に1回全生存動物の個体別体重を測定した。

試験期間中及び試験終了時における対照群に対する各投与群の体重比及び104週間の総体重増加を次表に示す。

性別 投与量(ppm)	測定週	雄			雌		
		0					
3							
6							
9							
12							
17							
24							
28							
36							
44							
52							
60							
76							
84							
92							
96							
100							
104							
総体重増加(%)	0-104	96	97	95	105	114	99

Student t検定 ↑ ↓:p<0.05、↑↓:p<0.01、↑↓↓:p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

総体重増加は対照群に比較して有意な変化は認められなかった。

摂餌量；試験開始前1週間及び試験期間中13週までは週1回、その後は4週間に1回ケージ別に摂餌量を測定した。

試験期間中における各群の摂餌量の比較を次表に示す。

投与量(ppm)				
摂餌量	雄	97	95	94
	雌	100	99	95

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

飲水量；試験期間中目視で観察した。

検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量；試験 13 週間は毎週、その後は 4 週間毎に試験終了時まで平均検体摂取量 (mg/kg/day) を算出した。

試験期間中における平均検体摂取量を次表に示す。

性 別	雄 (mg/kg/day)				雌 (mg/kg/day)			
投与濃度(ppm)								
1~13 週								
17~40 週								
44~76 週								
80~104 週								
1~104 週	3.05					16.78		

血液学的検査；試験 50 週時(雄)あるいは 51 週時(雌)、78 週時及び 103 週時には全ての生存動物を対象として、尾部切断により採血し、血液塗抹標本を作製、固定後 May- Grunwald & Giemsa 染色を施し鏡検した。各検査時点における対照群及び 1000 ppm 群の全動物を対象に白血球百分比を観察した。

更に、78 週時には各群雌雄各 5 匹、また、103 週時には対照群及び 雌雄各 5 匹について赤血球の形態学的検査を実施した。

試験 50/51、78 あるいは 103 週時における白血球百分比には各群間に顕著な差はみられなかった。

検査週	性 別	雄				雌			
	投与濃度(ppm)								
	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
78									
103									

表中の数値は定性的評点の平均値(0：なし、1：僅少、2：少数、3：多数)

肉眼的病理検査；試験終了時(104 週時)に全ての生存動物を窒素あるいは二酸化炭素の吸入により屠殺、放血して剖検した。また、試験途中死亡動物についても同様に剖検した。

以下の臓器・組織について肉眼的病理検査(大型実質臓器は断面を検査し、腎臓は横断して皮質、髓質を検査、脳は前、中、後部に横断して検査)を行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

副腎、動脈、膀胱、骨(大腿骨及び肋骨)、脳、眼球、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、骨格筋、鼻腔、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎唾液腺、下顎リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、子宮、膣及び肉眼的病変部。

主な肉眼的病理所見の観察された動物数を次表に示す。

臓器	性別	雄				雌			
	投与濃度(ppm)								
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓									
腎臓									
肺									
脾臓									
副腎									
精巣									
卵巣									
子宮									
膵臓									
下垂体									
乳腺									
眼瞼									
甲状腺									
胃									
皮膚皮下									
リンパ節									
腹部									

検体投与に関連する肉眼的異常所見は認められず、全群の雌雄に散見された所見は、この系統のこの日齢のラットに通常みられる背景所見と同等であると考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、摘出した臓器・組織を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。但し、眼球はDavidson溶液で固定し、膀胱は同ホルマリン固定液を注入、膨張させて固定、また、肺は10%中性緩衝ホルマリン液で灌流固定した。以下の臓器・組織を薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し病理標本を作製した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

副腎、動脈、膀胱、骨(大腿骨及び肋骨)、脳、眼球、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、骨格筋、鼻腔、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎唾液腺、下顎リンパ節、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、子宮、膣及び肉眼的病変部。

但し以下の臓器・組織については肉眼的病変部位を除き通常の鏡検は行わなかった。

精嚢、膣、脊髄、大腿筋、下顎リンパ節、眼球、舌、大動脈弓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、直腸及び鼻腔

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1-1～表 1-3 に示す。

全ての臓器に非腫瘍性病変が認められたが、この系統のラットのこの齢に通常みられる所見であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2-1～表 2-3 に示す。

フェンメディファム投与に関連した腫瘍数の増加はみられず、また、悪性腫瘍の増加も認められなかった。

NOAEL は雄で 3.05mg/kg/日、雌で  
16.78mg/kg/日 であると 判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-1 認められた主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
死 亡・ 切 迫 殺 動 物	肝 臓							
	心 臓							
	腎 臓							
	肺							
	脾 臓							
副 腎								
胸 腺								
精 巢								
前立腺								
卵 巢								
子 宮								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-1 認められた主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
死 亡・ 切 迫 殺 動 物	脳									
	膵 臓									
	下垂体									
	乳 腺									
膀 胱										
甲状腺										
胃										
結 腸										

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-2 認められた主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別 投与濃度 (ppm)	雄				雌			
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓								
	心 臓								
	腎 臓								
	肺								
	脾 臓								
副 腎									
胸 腺									
精 巢									
前立腺									
卵 巢									
子 宮									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 1-2 認められた主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
最 終 屠 殺 動 物	脳									
	脾 臓									
	下垂体									
	皮膚皮下									
	乳 腺									
	膀 胱									
	甲状腺									
	胃									
	結 腸									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-3 認められた主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別 投与濃度 (ppm)	雄			雌		
全 動 物	肝 臓						
	心 臓						
	腎 臓						
	肺						
脾 臓							
副 腎							
胸 腺							
精 巢							
前立腺							
卵 巢							
子 宮							

Fisher 直接法 ↑:p<0.05、↑↑:p<0.01、↑↑↑:p<0.001、空欄は所見なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-3 認められた主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
全 動 物	脳									
	脾 臓									
	下垂体									
	皮膚皮下									
	乳 腺									
	膀 胱									
	甲状腺									
	胃									
	結 腸									

Fisher 直接法    ↑↓ : p<0.05、    ↑↓ : p<0.01、    空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-1 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
死 亡・ 切 迫 殺 動 物	肝 臓									
	腎 臓									
	副 腎									
	胸 腺									
	精 巣									
子 宮										
子宮頸管										
脳										
膵 臓										
下垂体										

[B]：良性、[M]：悪性、空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 2-1 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別 投与濃度 (ppm)	雄			雌		
死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	皮膚 皮下						
	乳 腺						
	舌						
	甲状腺						
	上皮 小体						
胃							
腹 部							
頭 部							
リガ細網 造血系 組織							
その他							

[B]: 良性、[M]: 悪性、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-2 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与濃度 (ppm)										
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓										
	腎 臓										
	肺										
	副 腎										
	胸 腺										
	精 巢										
卵 巢											
子 宮											
子宮 頸管											
脳											
下垂体											

[B] : 良性、[M] : 悪性、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 2-2 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌					
	投与濃度 (ppm)											
最 終 屠 殺 動 物	皮膚 皮下											
		乳 腺										
		甲状腺										
		腹 部										
	リンパ°細 網/造血 系											

[B] : 良性、[M] : 悪性、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-3 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投与濃度 (ppm)	雄			雌		
全 動 物	肝 臓						
	腎 臓						
	肺						
	副 腎						
	胸 腺						
	精 巢						
	卵 巢						
	子 宮						
	子宮頸管						
	脳						
	膵 臓						
	下垂体						

[B] : 良性、[M] : 悪性、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-3 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
全 動 物	皮膚 皮下							
	乳 腺							
	舌							
	甲状腺							
	上皮 小体							
胃								
リンパ 細網/ 造血系 組織								
腹 部								
頭 部								
その他								
合 計	検 査 動 物 数							
	腫瘍数	良性						
		悪性						
	腫瘍総数							
	担腫瘍動物数	良性						
悪性								
担腫瘍動物総数								

[B]: 良性、[M]: 悪性、 Fisher 直接法  $\uparrow\downarrow: p < 0.05$ 、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

2) フェンメディファムのラットを用いた混餌投与による 104 週間反復投与発がん性試験

(資料 No.15)

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、  
匹、試験開始時約 7 週齢

1 群雌雄各 50

投与期間：発がん性試験：104 週間

投与方法：検体を直接基礎飼料に

混入し、104 週間自由摂取

させた。なお、試験飼料は 2 週間に 1 回調製した。

試験区分；試験群及び供試動物数を次表に示す。

検 体 (試験飼料投与期間)	投与濃度 (ppm)	供試動物数	
		雄	雌
フェンメディファム (104 週間投与)		50	50
		50	50
		50	50
		50	50

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察し、触診を毎週 1 回行った。

試験期間を通じ検体投与に関連した死亡例は認められなかった。

試験終了時までの各群における死亡数を次表に示す。

投与濃度(ppm)				
死亡数(率%)	雄	23/50(46)		
	雌	19/50(38)		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

検体投与に関連した一般症状の変化はみられなかった。

対照群を含む全群にみられた所見として、尾部の痂皮、鼻部及び眼周囲の痂皮形成、脱毛、眼球突出、不活発、四肢関節部の腫脹等がみられたが、それらの発生頻度及び程度には群間に差はなく、この系統のこの日齢のラットに通常みられる所見であった。触診による外表部の腫瘤発現頻度は試験群間に差はみられなかった。

体重変化；投与開始前1週と投与期間中13週までは毎週1回、その後は4週間に1回全生存動物の個体別体重を測定した。

試験期間中及び試験終了時における対照群に対する各投与群の体重比及び104週間の総体重増加比を次表に示す。

性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
	測定週							
体 重 比 (%)	0							
	3							
	6							
	9							
	12							
	16							
	20							
	24							
	28							
	36							
	44							
	52							
	60							
	76							
	84							
	92							
96								
100								
104								
総体重増加比	0-104							

Student t 検定 ↑↓ : p<0.05、 ↑↑ : p<0.01、 ↑↑↑ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

摂餌量；試験開始前1週間及び試験期間中13週までは週1回、その後は4週間毎に1回摂餌量を測定した。

全ての投与群の雌雄とも対照群と同様の摂餌量を示した。

試験期間中における各群の摂餌量の比較を次表に示す。

投与量(ppm)				
摂 餌 量	雄			
	雌			

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

飲水量；試験期間中目視で観察した。

検体投与による影響はみられなかった。

検体摂取量；試験13週間は毎週、その後は4週間毎に試験終了時まで平均検体摂取量(mg/kg/day)を算出した。

試験期間中における平均検体摂取量を次表に示す。

性 別	雄 (mg/kg/day)		雌 (mg/kg/day)	
投与濃度(ppm)				
1~13週				
16~40週				
44~76週				
80~104週				
1~104週		13.64		4.28

血液学的検査；試験103週時には1群雌雄各10匹を対象として、エーテル軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について測定した。なお、血液凝固阻止剤としてEDTAを用いた。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球百分比及びHepatoquick test(無麻酔状態で尾端部切除により採取した血液を使用)

対照群に比較して有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄				雌			
投与濃度(ppm)								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
赤血球数								
ヘマトクリット値								
リンパ球数								

Student t 検定  $\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.01$ 、空欄は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

白血球分類；試験 53、79 及び 104 週時に全群の全生存動物を対象として、血液塗抹標本を  
 製、固定後 May-Grunwald & Giemsa 染色を施し顕微鏡下で以下の項目を計測した。

好中球数、リンパ球数、単球数及び好酸球数いずれの検査時とも各群間に顕著  
 な差はみられなかった。

血液生化学検査；血液検査時に採取した血液をヘパリン処理し、血漿を採取して以下の項目  
 について測定した。

尿素窒素、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン  
 アミノトランスフェラーゼ、総蛋白、総アルブミン、コレステロール、クレア  
 チニンホスホキナーゼ、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、Na、Ca、Cl、  
 P、アルカリホスファターゼ、赤血球コリンエステラーゼ及び血漿コリンエステ  
 ラーゼ

対照群に比較して有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与濃度(ppm)						
検査動物数						
コレステロール						
グルコース						

Student t 検定 ↓:  $p < 0.05$ 、 ↓↓:  $p < 0.01$ 、 ↓↓↓:  $p < 0.001$ 、空欄は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

雄では、全ての検体投与群でコレステロール値が対照群に比較して統計学的に有  
 意な低値を示した。しかし、対照群の値が通常値より高いために生じた結果である  
 と考えられた。

一方、雌では、検体投与による影響は認められなかった。

尿検査；試験 13 週時にラットを個体別代謝ケージに収容して、4 時間採尿し、以下の項目に  
 ついて測定した。

尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、血色素、ビリルビン、ウロビ  
 リノーゲン、沈渣及び外観

尿量に差がみられたが、通常のばらつきの範囲内と考えられ、検体投与による影響

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

は認められなかった。

眼科学的検査； 試験 89 週及び 103 週時に

雌雄各 20 匹以上を対象

にして散瞳剤処理後に間接検眼鏡を用いて検査した。

検体投与による影響はみられなかった。

観察された主な所見を次表に示す。

検査週	性別	雄				雌			
	投与濃度(ppm)								
89	有所見動物数/検査動物数								
103	有所見動物数/検査動物数								

空欄は所見なし

肉眼的病理検査； 試験終了時(104 週時)に全ての生存動物を窒素あるいは二酸化炭素の吸入により屠殺、放血して剖検した。また、試験途中死亡動物についても同様に剖検した。以下の臓器・組織について開腹時及び摘出後に肉眼的に観察し、また、肝臓等の実質臓器は剖面も検査した。

副腎、動脈弓、膀胱、骨(大腿骨及び肋骨)、脳、眼球、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、骨格筋、鼻腔、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、下顎唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎リンパ節、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、子宮、膣及び肉眼的病変部

検体投与に関連する軽度かつ少数の所見として、雌雄で脾臓あるいはリンパ節の腫大、雄で膀胱の拡張が観察された。しかし、これらは数多く観察される所見ではないものの、無処理の加齢ラットに時々みられる所見であることから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

観察された主な肉眼的病理所見と発現動物数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

臓器	性別	雄				雌			
	投与濃度(ppm)								
	所見\ 検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓									
腎臓									
肺									
脾臓									
副腎									
胸腺									
精巣									
卵巣									
子宮									
膵臓									
下垂体									
皮膚皮下									
皮下									
膀胱									
リンパ節									
甲状腺									
胃									

空欄は所見なし

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、摘出した臓器・組織を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。但し、眼球はDavidson溶液で固定した。骨髄塗抹標本は各群雌雄各10匹を対象に検査した(ただし対照群雄は9匹であった)。また、肺は10%中性緩衝ホルマリン液で灌流固定した。以下の臓器・組織を薄切し、H&E染色を施し病理標本を製作した。

副腎、動脈弓、膀胱、骨(大腿骨及び肋骨)、脳、眼球、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、骨格筋、鼻腔、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、下顎唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎リンパ節、精巣及び精巣上部、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、子宮、膣及び肉眼的病変部

上記の臓器・組織の病理組織学検査は

全動物を対象として、  
鏡検した。

なお、肝臓、腎臓及び肺については、  
鏡検した。

全生存動物を対象として

但し以下の臓器・組織については肉眼的病変部位を除き通常の鏡検は行わなかった。  
舌、下顎リンパ節、鼻腔、精囊及び膣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

認められた非腫瘍性病変を表 1-1～表 1-3 に示す。

検体投与により発現した色素沈着で何ら有害な影響を及ぼさなかった。

下部尿路及び副生殖器に炎症所見が認められ、発現頻度が対照群に比較して統計学的に有意な増加を示した。これらの病変は死亡要因の一つになり得ると考えられた。

雌では子宮内膜硬化症及び肺肺炎の軽度の増加が認められた。子宮内膜硬化症は加齢により発現する、害のない所見であると考えられる。

[腫瘍性病変]

認められた腫瘍性病変を表 2-1～表 2-3 に示す。

フェンメディファム投与はラットに腫瘍の発現を誘発せず、いずれの腫瘍の発現頻度にも統計学的有意差はみられなかった。

以上の結果から、フェンメディファムは腫瘍の発生頻度を増加させず、また、担腫瘍動物数を増加させなかった。

本試験における無毒性量は雄で 13.64 mg/kg/day 及び雌で 4.28mg/kg/day であると判断された。また、フェンメディファムに催腫瘍性は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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-1 観察された主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
死 亡 切 迫 殺 動 物	肝 臓							
	心 臓							
	腎 臓							
	肺							
	脾 臓							
	副 腎							
	胸 腺							
	精 巢							
	前立腺							
	卵 巢							
子 宮								
膀 胱								

空欄は所見なし、 - : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-1 観察された主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
死 亡・ 切 迫 殺 動 物	下垂体									
	乳 腺									
	膀 胱									
甲状腺										
胃										
胸骨肋骨										

空欄は所見なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 1-2 観察された主要な非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
最終屠殺動物	肝臓							
	心臓							
	腎臓							
	肺							
	脾臓							
副腎								
胸腺								
精巣								
前立腺								
卵巣								
子宮								

Fisher 直接法  $\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow$  :  $p < 0.01$ 、 $\uparrow\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.001$ 、空欄は所見なし  
 - : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 1-2 観察された主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
最 終 屠 殺 動 物	脾 臓									
	下垂体									
	乳 腺									
	膀 胱									
	甲状腺									
	胃									
	胸骨肋骨									

Fisher 直接法 ↑↓ : p<0.05、 ↑↑ : p<0.01、 空欄は該当なし

- : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-3 観察された主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
全 動 物	肝 臓							
	心 臓							
	腎 臓							
	肺							
	脾 臓							
	副 腎							
	胸 腺							
	精 巢							
前立腺								
卵 巢								
子 宮								

Fisher 直接法    ↓↓ : p<0.05、    ↑↓ : p<0.01、    ⇓↓ : p<0.001    、    空欄は所見なし  
 - : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-3 観察された主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
全 動 物	脾 臓									
	下垂体									
	乳 腺									
	膀 胱									
甲状腺										
胃										
胸骨肋骨										

Fisher 直接法 ↑↓ : p<0.05、 ↑↑ : p<0.01、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-1 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
死 亡 切 迫 殺 動 物	肝 臓							
	腎 臓							
	脾 臓							
	副 腎							
	胸 腺							
	精 巢							
	子 宮							
脳								
骨格筋								
膵 臓								
下垂体								

[B]：良性、[M]：悪性、 空欄は該当なし、－：検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-1 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
死 亡 ・ 切 迫 殺 動 物	皮膚 皮下									
	乳 腺									
	リンパ 節									
	甲状腺									
	上皮 小体									
胃										
骨										
Zymbal腺										
造血系										
腹 腔										

[B]: 良性、[M]: 悪性、 空欄は該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-2 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌					
	投与濃度 (ppm)											
最 終 屠 殺 動 物	肝 臓											
	脾 臓											
	副 腎											
	胸 腺											
精 巢												
前立腺												
子 宮												
脳												
膵 臓												
下垂体												

[B]：良性、[M]：悪性、 空欄は該当なし、－：検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-2 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与濃度 (ppm)									
最 終 屠 殺 動 物	皮膚 皮下									
	乳 腺									
	舌									
	鼻									
	甲状腺									
上皮 小体										
肝臓 造血系										
胃										
十二指 腸										
Zymbal腺										

[B]: 良性、[M]: 悪性、 空欄は該当なし、-: 検査せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-3 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与濃度 (ppm)										
全 動 物	肝 臓										
	腎 臓										
	脾 臓										
	副 腎										
	胸 腺										
	精 巢										
	前立腺										
	子 宮										
脳											
骨格筋											
膵 臓											
唾液腺											
下垂体											

[B]：良性、[M]：悪性、 空欄は該当なし、－：検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-3 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
全 動 物	皮膚 皮下							
	乳 腺							
	舌							
	鼻							
	リンパ 節							
	甲状腺							
	上皮小体							
	胃							
	十二指腸							
	骨							
Zymbal 腺								
以造血 系								
腹 腔								
合 計	検 査 動 物 数							
	腫瘍数	良性						
		悪性						
		転移						
	腫瘍総数							
担腫瘍動物数	良性							
	悪性							
	転移							
担腫瘍動物総数								

[B] : 良性、[M] : 悪性、 Fisher 直接法 ↑↓ : p<0.05、 空欄は該当なし、 - : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(6) ラットを用いた 24 カ月間反復経口投与慢性毒性および発がん性併合試験 (資料 No.16)

試験動物：Wistar 系ラット[HsdBrl Han:Wist]、1 群雌雄各 50 (発がん性群) および 20 (慢性毒性群) 匹、開始時 37~41 日齢

投与期間：発がん性群；24 カ月間

慢性毒性群；12 カ月間

投与方法：検体を直接粉餌に混合して、

24 カ月間にわ

たって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。対照群には同一ロットの基礎飼料を投与した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。観察は少なくとも以下の異常について行った。さらに、毎週、触診を含む身体検査を、特に表在性または触診腫瘤に注意を払いながら行った。

皮膚、被毛、眼および粘膜、呼吸器系、循環器系、自律神経および中枢神経系、自発運動量

および行動パターン

死亡率および主要所見の発生頻度を次表に示す。

所見	性別・投与量 (ppm)							
	雄				雌			
死亡率(%)	0/18	0/16	0/20	0/14	0/40	0/24	5/30	5/38

注：表中の xx/yy は、慢性毒性群(xx)は各群雌雄各 20 例、発がん性群(yy)は各群雌雄各 50 例中の死亡率および所見の発生頻度を示す。

上表のように死亡が認められたが、用量関連性の死亡は認められず、対照群に比し有意差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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

体重変化；投与開始日（0週）に測定し、16週までは毎週1回、その後は4週間に1回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

試験終了時の体重および体重増加を次表に示す。

群	項目	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
慢性毒性群	体重(52週)						
	体重増加(0~52週)						
発がん性群	体重(104週)						
	体重増加(0~104週)						

統計学的方法：Behrens-Fisher検定 ↓：p<0.05、U：p<0.01

矢印のない数値は有意差なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

摂餌量および食餌効率；最初の16週間までは毎週、その後は4週間に1回、1週間にわたるケージごとの給餌量、残餌量および掻き出し量を測定し、投与開始後16週間について動物当たり週平均摂餌量および食餌効率を算出した。

群	項目	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
慢性毒性群	摂餌量(0~52週)	104	97	99	98	97	99
	食餌効率(0~16週)	100	102	101	95	107	89
発がん性群	摂餌量(0~104週)	100	99	99	98	103	92
	食餌効率(0~16週)	101	97	100	102	103	92

有意差なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

検体摂取量(mg/kg 体重/日)		投与量 (ppm)		
慢性毒性群	雄			
	雌			
発がん性群	雄	4.60		
	雌	6.42		

血液学的検査；慢性毒性群の雌雄各 10 匹/群を対象として麻酔下で後眼窩静脈叢から 13、26 および 52 週に一晚絶食後に採血した。78 および 104 週の採血は発がん性群の雌雄各 10 匹/群を対象として同様に行い、以下の項目の測定を行った。なお、104 週の雄の血液は多くが凝固していたので、105 週に非絶食下で全群の雄（各群 10 匹）から再度採血した。また、発がん性群の全生存動物を対象として 51、78 および 103 週に尾静脈から無麻酔下で採血し、血液塗抹標本を作製し、白血球分画および異常形態について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数および分画、血小板、メトヘモグロビン、網赤血球、血液の異常形態、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
ヘマトクリット	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
ヘモグロビン	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
赤血球	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
MCH	13						
MCHC	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
MCV	13						
	52						
白血球	52						
	78						
	104						
リンパ球数	52						
	78						
	104						
好塩基球数	52						
	104						
単球数	13						
	52						
	78						
	104						
血小板数	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
プロトロンビン時間	52						
	78						
APTT	13						
	52						
	78						
血小板	13						
	26						
	52						
	78						
	104						

統計学的方法：Fisher 直接確立検定 ↓↓：p<0.05、↑↑：p<0.01

\*：ノンパラメトリック検定 矢印のない数値は有意差なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

影

響の認められた動物にハイツ小体数の増加は認められなかった。

網赤血球の範囲（赤血球中の割合として）

検査 時期 (週)	性別・投与量 (ppm)							
	雄				雌			
13								
26								
52								
78								
104								

赤血球不同症および過染色症の分布（空欄は「0」を意味する）

検査時期 (週)		性別・投与量 (ppm)											
		雄				雌							
赤血球不 同症	13	-											
		+											
		++											
		+++											
	26	-											
		+											
		++											
		+++											
	52	-											
		+											
		++											
		+++											
	78	-											
		+											
		++											
+++													
104	-												
	+												
	++												
	+++												
過染色症	13	-											
		+											
	26	-											
		+											
	52	-											
		+											
	78	-											
		+											
	104	-											
		+											
	++												

-: 異常なし    +: 軽度異常    ++: 中等度異常    +++: 高度異常

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

その他に認められた血液学的検査結果の変動には用量関連性もなく、軽微で、雌雄の片方にのみ認められることから正常な生物学的変動の範囲内であると考えられた。

血液塗沫標本に投与関連性の変化は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査用の採血と同時に採血した血液から得た血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(AIP)、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)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン(A/G)比、

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

その他に認められた群間差は用量関連性もなく、軽微で、雌雄の片方にのみ認められ、特定の群の個体別の変動が大きいことに起因しており、偶発的变化であると考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
AST	13						
	26						
	52						
GGT	52						
CPK	13						
	52						
ビリルビン	13						
	26						
	78						
尿素	52						
クレアチニン	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
コレステロール	104						
ナトリウム	13						
	26						
	52						
	78						
カリウム	13						
	26						
塩素	13						
	26						
カルシウム	26						
無機リン	13						
	52						
アルブミン	13						
	26						
	52						
	78						
	104						
A/G	13						
	26						
	52						
	78						
	104						

統計学的方法：Fisher直接確立検定 ↑：p<0.05、↑↑：p<0.01

\*：ノンパラメトリック検定 矢印のない数値は有意差なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

尿検査；慢性毒性群の雌雄各10匹/群を対象として13、26および52週に一晚絶水・絶食下で採尿（約17時間尿）した。78および104週の採尿は発がん性群の雌雄各10匹/群を対象として同様に行い、以下の項目の測定を行った。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、血色素、沈渣

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

群	検査項目	検査時期(週)	性別・投与量 (%)							
			雄				雌			
慢性毒性群	pH	26								
	比重(g/L)	13								
		26								
	蛋白	13								
発がん性群	尿量	104								

統計学的方法：Fisher 直接確立検定  $\dagger\dagger$  :  $p<0.05$ ,  $\dagger\dagger\dagger$  :  $p<0.01$

\* : ノンパラメトリック検定 矢印のない数値は有意差なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

表のように、対照群に比し有意差が認められたが、いずれも軽微で、一時的変化であり、正常な生物学的変動に起因していると考えられ、投与関連性はないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前に全群の全動物を、52 週は慢性毒性群の全群の全動物を、78 および 104 週は発がん性群の 全ての生存動物を検査した。

次表に主要な水晶体の変化を示す。

群	検査時期	所見	性別・投与量 (mg/kg)							
			雄				雌			
慢性毒性群	52 週	検査動物数	20	20	20	20	20	20	19	19
発がん性群	78 週	検査動物数	49			50	47			46
	104 週	検査動物数	41			43	30			31

明確に投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

その他の変化は加齢性の変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

臓器重量；慢性毒性群および発がん性群の試験終了時の全生存動物を対象として屠殺後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（頸部を含む）

次表に統計学的有意差が認められた臓器について示す。

群	臓器	性別・投与量 (ppm)			
		雄		雌	
慢性毒性群	最終体重				
	重量				
	対体重比				
	対体重比				
発がん性群	最終体重				
	重量				
	重量				
	対体重比				
	対体重比				
	重量				
	重量				
	対体重比				
	対体重比				
	対体重比				

統計学的方法：d；Dunnnett検定、bf；Behren-Fisher検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01

矢印のない数値は有意差なし

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を示したもの

いずれの投与群とも病理組織学的にも重量の減少に関連する病変は認められなかった。

その他に認められた群間差は用量関連性もなく、雌雄の片方にのみ認められ、最終体重の群間差に起因していると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物（慢性毒性および発がん性群）について剖検を行った。

慢性毒性群および発がん性群における統計学的有意差の認められた所見を次表に示す（空欄は該当所見発生なし）。

群	臓器	性別・投与量 (mg/kg)			
		雄		雌	
慢性毒性群	検査動物数				
	脂肪組織				
発がん性群	死亡/切迫殺動物				
	検査動物数				
	最終屠殺動物				
	検査動物数				
	全動物				
	検査動物数				

統計学的方法：Fisher 直接確立検定  $\uparrow$  :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\uparrow$  :  $p < 0.01$  矢印のない数値は有意差なし

慢性毒性群において、投与に関連のある肉眼的所見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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

全動物を対象としてヘマトキシリン・エオジンで染色して病理標本を作製し、鏡検した。精巣はPAS染色を行った。

脳（大脳、中脳および小脳）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、心臓、大動脈（胸部）、唾液腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、子宮、子宮頸部、精巣上体、前立腺、精囊、皮膚、食道、胃（腺胃および噴門を含む）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（腸間膜及び下顎）、雌の乳腺（後部）、骨格筋、坐骨神経、大腿骨（膝間接、骨端板および骨髓を含む）、胸骨（骨髓を含む）、脊髄（頸髄、胸髄および腰髄）、眼（網膜および視神経を含む）、外涙腺、肉眼的異常病変

**非腫瘍性病変：**

慢性毒性群における主要な非腫瘍性所見について表1に示す。

表1 52週間慢性毒性群における主要な非腫瘍性所見（空欄は該当所見発生なし）

臓器		性別・投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
検査動物数		20	20	20	20	20	20	19	19
肝臓									
脾臓									

統計学的方法：Fisher 直接確立検定    ↓↓：p<0.05、↓↓↓：p<0.01    矢印のない数値は有意差なし

その他の所見は毒性学的に重要性のない偶発的変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

発がん性群における投与関連性の非腫瘍性所見を表 2、投与関連性の所見を含め統計学的有意差の認められた非腫瘍性所見について表 3 に示す。

表 2 発がん性群における投与関連性の非腫瘍性所見（空欄は該当所見発生なし）

臓器		性別・投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
検査動物数							
肝臓							
脾臓							
腎臓							

統計学的方法：Fisher 直接確立検定  $\uparrow$  :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\uparrow$  :  $p < 0.01$

投与関連性の所見が肝臓、脾臓および腎臓で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 発がん性群における統計学的有意差の認められた非腫瘍性所見(空欄は該当所見発生なし)

臓器/組織	所見	性別・投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
検査動物							
死亡 / 切迫殺動物	心臓						
	腎臓						
	肝臓						
	坐骨神経						
	脾臓						
検査動物							
最終屠殺動物	精巣上体						
	腎臓						
	涙腺						
	肝臓						
	肺/気管支						

統計学的方法：Fisher 直接確立検定 ↑↑：p<0.05、↑↑↑：p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表3 発がん性群における統計学的有意差の認められた非腫瘍性所見（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
最終屠殺動物	乳腺 (protocol)						
	膵臓						
	下垂体						
	脾臓						
	精巣						
	子宮						
全動物	検査動物数						
	腎臓						
	涙腺						
	肝臓						
	乳腺 (protocol)						
	膵臓						
	下垂体						

統計学的方法：Fisher 直接確立検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表3 発がん性群における統計学的有意差の認められた非腫瘍性所見（続き）

臓器/組織		所見	性別・投与量 (mg/kg)						
			雄			雌			
全動物	脾臓								
	精巣								
	子宮								

統計学的方法：Fisher 直接確立検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01

腫瘍性病変：全ての腫瘍性病変について慢性毒性群は表4に、発がん性群は表5示す。

その他、慢性毒性群および発がん性群のいずれの腫瘍性病変も偶発的あるいは自然発生的で投与関連性がないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

したがって、本試験条件下における本剤の無影響量 (NOEL) は 雄：4.6mg/kg/日；  
雌：6.4mg/kg/日 と判断した。また最高用量 でも、検体投与に起因する催  
腫瘍性は認められなかった。

表 4 慢性毒性群における全ての腫瘍性病変 (空欄は該当所見発生なし)

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)							
		雄				雌			
検査動物/組織数									
副腎									
心臓									
腸間膜 リンパ節									
肺									
乳腺 protocol									
卵巣									
下垂体									
唾液腺									
甲状腺									
子宮									
皮膚/皮下									
尾									
造血系									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（空欄は該当所見発生なし）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)							
		雄				雌			
死亡/切迫殺動物									
検査動物									
副腎									
脳									
十二指腸									
腎臓									
肝臓									
腸間膜リンパ節									
肺									
乳腺 protocol									
脾臓									
下垂体									
前立腺									
胸腺									
甲状腺									
子宮									
脂肪組織									
胆管									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
死亡/切迫殺動物							
造血系							
ハタゲ腺							
乳腺領域							
筋肉							
耳下腺							
皮膚/皮下							
最終屠殺動物							
検査動物							
副腎							
脳							
盲腸							
精巣上体							
眼							
十二指腸							
腎臓							
腸間膜リンパ節							
乳腺 protocol							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)							
		雄			雌				
最終屠殺動物									
卵巣									
膵臓									
上皮小体									
下垂体									
前立腺									
唾液腺									
皮膚 (protocol)									
脾臓									
胃									
精巣									
胸腺									
甲状腺									
膀胱									
子宮頸部									
子宮									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)						
		雄			雌			
最終屠殺動物								
脂肪組織								
骨								
腋窩 リンパ節								
乳腺領域								
筋肉								
皮膚/皮下								
尾								
膣								
全動物								
	検査動物							
副腎								
脳								
盲腸								
精巣上体								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
全動物							
眼							
十二指腸							
腎臓							
肝臓							
腸間膜リンパ節							
肺							
乳腺 protocol							
卵巢							
膵臓							
上皮小体							
下垂体							
前立腺							
唾液腺							
皮膚 (protocol)							
脾臓							
胃							
精巣							
胸腺							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
全動物							
甲状腺							
膀胱							
子宮頸部							
子宮							
脂肪組織							
胆管							
骨							
造血系							
ハタゲ腺							
腋窩 リンパ節							
乳腺領域							
筋肉							



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表5 発がん性群における腫瘍性病変（続き）

臓器/組織	所見	性別・投与量 (ppm)					
		雄			雌		
全動物							
耳下腺							
皮膚/皮下							
尾							
膣							
合計	検査動物数						
	腫瘍数	良性					
		悪性					
		腫瘍総数					
	担腫瘍動物数	良性					
		悪性					
担腫瘍動物総数							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(7) 発がん性試験

1) フェンメディファム原体のマウスを用いた混餌投与による 78 週間発がん性試験 (資料 No.17)

供試動物：CD-1 系マウス、1 群雌雄各 50 匹、試験  
開始時約 6 週齢、1 ケージ当たり個体別に飼育した。

投与期間：78 週間

投与方法：検体を直接基礎飼料にの濃度で混入し、78 週間自由摂  
取させた。なお、試験飼料は 2 週間に 1 回調製した。

試験区分：試験群及び供試動物数を次表に示す。

検 体 (試験飼料投与期間)	投与濃度 (ppm)	供試動物数	
		雄	雌
フェンメディファム (78 週間投与)		50	50
		50	50
		50	50
		50	50

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察し、触診を毎週 1 回行った。

試験期間を通じて検体投与に関連した死亡例は認められなかった。しかし、検体投与群の死亡数は対照群に比較して軽度の上昇を示したが、統計学的有意差は認められなかった。

試験終了時までの各群における死亡数(%)を次表に示す。

投与濃度(ppm)					
死亡数(率%)	雄	5/50(10)	10/50(20)	10/50(20)	10/50(20)
	雌	7/50(14)	10/50(20)	7/50(14)	13/50(26)

検体投与に関連した一般症状の変化はみられなかった。

対照群を含む全群にみられた所見として、立毛、腹部の腫脹及びチアノーゼ、四肢蒼白、不活発及び活動亢進がみられたが、これらは、この系統のこの日齢のマウスに通常みられる所見であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

体重変化； 投与開始前1週と投与期間中13週までは毎週1回、その後は4週間に1回全生存動物の個体別体重を測定した。

性別	雄				雌		
	投与量(ppm)	測定週					
体重比 (%)	0						
	3						
	6						
	10						
	13						
	18						
	22						
	28						
	36						
	44						
	52						
	60						
	68						
	76						
78							
体重増加比(%)	0-78	112	95	84	106	106	75

Student t 検定 ↓ : p<0.01, ↓↓ : p<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

摂餌量； 試験開始前1週間及び試験期間中13週までは週1回、その後は4週間に1回個体別の摂餌量を測定した。

雌雄いずれの群においても群間に差はなく、検体投与による影響はみられなかった。

試験期間中における各群の摂餌量の比較を次表に示す。

投与量(ppm)				
摂餌量	雄	102	99	101
	雌	97	100	94

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

飲水量； 試験期間中目視で観察した。

検体投与による影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

検体摂取量；試験 14 週間は毎週、その後は 4 週間毎に試験終了時まで平均検体摂取量 (mg/kg/day)を算出した。ただし、27-28 および 77-78 週の期間は 2 週間毎に算出した。試験期間中における平均検体摂取量を次表に示す。

性 別	雄 (mg/kg/day)			雌 (mg/kg/day)		
投与濃度(ppm)						
1~13 週						
14~40 週						
41~60 週						
61~78 週						
1~78 週	74.79				396.00	

血液学的検査；試験 52 週時及び 78 週時には全ての生存動物を対象として、採血し、血液塗抹標本を作製、メタノールで固定後 May- Grunwald & Giemsa 染色を施した。各検査時点における対照群及び 7000 ppm 群の全動物を対象として、鑑別白血球数(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数)を計数した。

試験 52 週及び 78 週時の両検査時における鑑別白血球数には雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時(78 週時)に全ての生存動物を二酸化炭素の吸入により屠殺、放血して剖検した。また、試験途中死亡動物についても同様に剖検した。以下の臓器・組織について肉眼的病理検査(肝臓及び腎臓は剖面を検査)を行った。

副腎、動脈弓、膀胱、骨(胸骨及び肋骨)、脳、眼球(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(胆嚢を含む)、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、骨格筋、鼻腔、食道、卵巣(輸卵管を含む)、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎唾液腺、下顎リンパ節、精巣(精巣上体を含む)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、子宮、膈及び肉眼的病変部。

少数のマウスに脾臓の腫大が観察された。この変化には用量関連性はなく、偶発所見であると考えられた。主な肉眼的病理所見の観察された動物数を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

臓器	性 別	雄			雌		
	投与濃度(ppm)						
	所見\検査動物数						
肝 臓							
胆 嚢							
腎 臓							
肺							
脾 臓							
胸 腺							
卵 巢							
皮 膚							
膀 胱							
リンパ節							
胃							
皮 下							
腹 部							
四肢							

空欄は所見なし

病理組織学的検査；肉眼的病理検査後、摘出した臓器・組織を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。但し、眼球はDavidson溶液で固定し、膀胱は同ホルマリン固定液を注入、膨張させて固定、また、肺は10%中性緩衝ホルマリン液で灌流固定した。以下の臓器・組織を薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し病理標本を作製した。

副腎、動脈弓、膀胱、骨(胸骨)、脳(前頭部、頭頂部、小脳部を横断)、眼球(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(胆嚢を含む)、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、骨格筋、食道、卵巣(輸卵管を含む)、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃(腺胃及び前胃)、下顎唾液腺、精巣(精巣上体を含む)、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、子宮及び肉眼的病変部

腎臓、肝臓、肺及び肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた非腫瘍性病変を表 1-1～表 1-3 に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

その他の所見は、この種の試験で通常みられるものであり、フェンメディファム投与に関連するものではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた腫瘍性病変を表 2-1～表 2-2 に示す。

雌雄ともに群間に腫瘍数の差異は認められなかった。

性量(NOAEL)を雄は 74.79mg/kg/day 雌は 396.00mg/kg/day と判断する。 無毒

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-1 観察された主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
死 亡・ 切 迫 殺 動 物	臓 器							
	副 腎							
	十二指腸							
	心 臓							
	回 腸							
	腎 臓							
	肝 臓							
	肺							
	卵 巢							
	脾 臓							
胸 腺								
腺 胃								

空欄は所見なし、－：該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 1-2 観察された主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与濃度 (ppm)							
全 動 物	副 腎							
	十二指腸							
	眼 球							
	心 臓							
	回 腸							
	空 腸							
	腎 臓							
	肝 臓							
	肺							
	リンパ節							
	卵 巢							
脾 臓								
腺 胃								
精 巢								

Fisher 直接法 ↑↓ : p<0.05、 ↑↑↓ : p<0.01、 ↑↑↑↓ : p<0.001 、空欄は所見なし  
 - : 該当なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表 1-3 観察された主要な非腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与濃度 (ppm)										
全 動 物	甲状腺										
	胸 腺										
	膀 胱										
	子 宮										

Fisher 直接法 ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01, ↑↑↑ : p<0.001 , 空欄は所見なし  
- : 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-1 観察された腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌							
	投与濃度 (ppm)													
死亡・ 切迫 殺動 物	臓器	所見 \ 検査動物数												
	肝臓													
	肺													
	乳腺													
	その他													
	皮膚													
	精巣													
	子宮													
	最終 屠殺 動 物	臓器	所見 \ 検査動物数											
		腎臓												
		肝臓												
		肺												
		乳腺												
		その他 (全身)												
皮膚														
脾臓														
精巣														
卵巣														
子宮														

[B]: 良性、[M]: 悪性、 空欄は所見なし

- : 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表 2-2 観察された腫瘍性病変(続き)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与濃度 (ppm)										
全 動 物	腎 臓										
	肝 臓										
	肺										
	乳 腺										
	その他 (全身性)										
	皮 膚										
脾 臓											
精 巢											
卵 巢											
子 宮											
合 計	検 査 動 物 数										
	腫瘍数	良性									
		悪性									
		転移									
	腫瘍総数										
担腫瘍動物数	良性										
	悪性										
担腫瘍動物総数											

[B]: 良性、[M]: 悪性、空欄は所見なし

—: 該当なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

(参考資料)

フェンメディファム原体のマウスを用いた混餌投与による 8 週間反復経口毒性試験

供試動物：CD-1 系マウス（スイスマウス由来）、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5～6 週齢  
、雌雄別に 1 ケージ当たり 5 匹で飼育した。

投与期間：8 週間

投与方法：検体を 基礎飼料に混合し、8 週間自由摂取させた。対照群は基礎飼料のみを与えた。検体を混合した飼料は週 1 回の頻度で調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 一般状態及び生死について週末を除き毎日観察した。

投与期間を通して一般状態に検体投与の影響は認められなかった。投与 8 週の採血時に 雄マウスが 1 例のみ死亡したが、採血によるもので検体投与に関連する死亡ではなかった。

体重； 投与開始日の群分け時に体重を測定し、それ以降は週 1 回の頻度で測定した。

投与群の動物の体重増加は、雌雄とも正常な範囲内にあると判断され、検体投与に伴う変化は認められなかった。

試験終了時における各投与群の体重増加の対照群に対する比率を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与濃度 (ppm)						
体重増加比 (%)	114	115	84	93	100	85

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

摂餌量及び食餌効率； ケージごとに週 1 回の頻度で摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

投与群の動物の摂餌量及び食餌効率は、雌雄とも対照群の動物と同等であると判断され、検体投与に起因する影響は認められなかった。

試験期間中における各投与群の摂餌量及び食餌効率の対照群に対する比率を次表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

に示す。

性 別	雄			雌		
投与濃度 (ppm)						
摂餌量	100	100	100	100	92	92
食餌効率	87	86	116	107	92	108

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

性 別	雄			雌		
投与濃度 (ppm)						
検体摂取量 (mg/kg/day)	125.3			143.6		

飲水量； 投与期間中毎日目視により観察した。

投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与 8 週時に全例（各群雌雄各 10 匹）を対象として、エーテル軽麻酔下で眼窩洞から採血し、以下の項目の測定を行った。なお、血液凝固阻止剤として EDTA を用いた。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数 (WBC)、血小板数 (PLTS)、網赤血球数 (Retics)、メトヘモグロビン濃度 (MetHb)、ハイツ小体 (HzB)、白血球分画

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)						
ヘマトクリット値						
ヘモグロビン濃度						
赤血球数						
MCV						
総白血球数						
好中球数						
リンパ球数						
血小板数						
メトヘモグロビン濃度						

Williams の多重比較検定による有意差検定 (↑↓ :  $p < 0.05$ 、↑↓ :  $p < 0.01$ )

空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した対照群 血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。なお、血液凝固阻止剤としてヘパリンを用いた。

総蛋白、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、尿素窒素 (Urea N)、グルコース、アルカリホスファターゼ (AIP)、GPT、GOT、ナトリウム (Na)、カリウム (K)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄		雌	
投与量 (ppm)				
アルブミン				
グロブリン				
GPT				

Student の *t*-検定による有意差検定 (↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$ )

空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

投与群において用量に依存した明らかな影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として二酸化炭素吸入により屠殺、剖検して以下の臓器重量を測定した。

副腎、腎臓、脾臓、心臓、肝臓、精巣、卵巣

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄		雌	
投与量 (ppm)				
体重				
肝臓				
脾臓				

Williams の多重比較検定による有意差検定 (↑↓ :  $p < 0.01$ )

空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物について剖検を行い、以下の臓器を 10%緩衝ホルマリン溶液（眼球は Davidson 固定液）で固定して保存した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、脳（髄質、小脳、皮質断面）、眼球、大腿骨（関節を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺（全葉及び主気管支）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脾臓、胸骨（骨組織及び骨髄）、精巣（精巣上体を含む）、胸腺（存在する場合）、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮体及び頸部）、大動脈、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔、上咽頭、中耳、歯、涙腺、ジンバル腺）、喉頭及び咽頭、脊柱（頸椎、胸椎及び腰椎からの脊髄）、舌、膈

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)								
所見\検査動物数								

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製して鏡検した。また、肝臓の凍結組織切片を Oil Red O 染色し、腎臓を PAS 染色または Oil Red O 染色して鏡検した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、脳（髄質、小脳、皮質断面）、眼球、大腿骨（関節含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺（全葉及び主気管支）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脾臓、胸骨（骨組織及び骨髄）、精巣（精巣上体を含む）、胸腺（存在する場合）、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮体及び頸部）及び肉眼的病変部

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)									
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓									
	程度								
脾臓									

雌雄とも最大耐量は 雄：125 mg/kg/day、雌：144 mg/kg/day 相当  
であると判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

## 2) フェンメディファム原体のマウスを用いた混餌投与による発がん性試験 (資料 No.18)

供試動物：CD-1 系マウス (スイスマウス由来)、1 群雌雄各 52 匹、投与開始時 6~7 週齢  
、雌雄別に 1 ケージ当たり 4 匹で飼育した。

投与期間：雄 102 週間  
雌 104 週間

投与方法：検体を 基礎飼料に混合し、102~104 週間自由摂取させた。対照群は基礎飼料のみを与えた。検体を混合した飼料は週 1 回の頻度で調製した。

### 観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 投与期間中、全例について 1 日 2 回の頻度で一般状態及び生死を観察した。また、投与 4 週時までは週末及び祝日を除く毎日、その後は週 1 回の頻度で詳細な観察を行うとともに、触診により腫瘤の発生時期、部位、大きさを記録した。

死亡の発生頻度や発生時期に検体投与との関連は認められなかった。

試験終了時の死亡率を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)								
総動物数								
死亡率 (%)	65	62	60	73	29	40	35	38

腫瘍の発生部位及び発生率に投与群と対照群で差は認められなかった。

対照群及び投与群における触知可能な腫瘍の発生数を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)								
腫瘍の発生総数	27	27	26*	21	7	12	7	5

\* 1例に極めて小さい腫瘍が複数発生していたが、腫瘍の発生数は1とした。

体重； 投与開始日の群分け時に体重を測定し、それ以降は週1回の頻度で個体別体重を測定した。

体重増加量に投与群と対照群で統計学的な有意差は認められなかった。

対照群及び投与群における投与期間中の体重増加量 (g) を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与群 (ppm)								
0～試験終了週*	16	18	16	16	16	16	15	15

\* 雄：102週、雌：104週

摂餌量及び食餌効率； ケージごとに週1回の頻度で摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

すべての投与群の雄でわずかな低値が認められたが、用量相関性、統計学的有意差ともに認められないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

投与期間中の総摂餌量 (g) の対照群に対する比率を次表に示す。

性別	雄				雌		
投与量 (ppm)							
1～試験終了週*	90	92	94	102	101	102	

\* 雄：102週、雌：104週

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した。

最初の投与26週間の食餌効率(体重増加量あたりの摂餌量から算出)は、投与群と対照群でほぼ同等であった。

対照群及び投与群における投与開始26日目までの食餌効率の対照群に対する比率を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)						
食餌効率	95	96	96	94	100	88

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)						
検体摂取量 (mg/kg/day)			110			117

血液学的検査； 投与 103 週目に各群雌雄 10 匹を対象にエーテル軽麻酔下で眼窩洞から採血し、以下の項目について検査を行った。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数 (WBC)、血小板数、網赤血球数、メトヘモグロビン濃度、血液塗抹標本を用いた白血球分類

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)						
MCHC						
リンパ球数						

Williams の多重比較検定による有意差検定 ( $\uparrow\downarrow p < 0.05$ )、空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を示した。

毒性学的な意義はないと考えられた。

臓器重量；試験終了時に全生存動物を対象として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

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)						
体重 (g)						
心臓 (g)						
腎臓 (g)						

Williams の多重比較検定による有意差検定 ( $\uparrow\downarrow p < 0.05$ )、空欄は有意差なし。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

毒性学的な意義はないと考

えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。腫瘍が疑われる異常部位、大きさ及び数を詳細に記録し、隣接組織への癒着や浸潤についても記録した。

全動物について以下の臓器・組織を 10%緩衝ホルマリン溶液（眼球は Davidson 固定液）で固定して保存した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、脳（髄質、小脳、皮質断面）、眼球、大腿骨（関節部含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺（全葉及び主気管支）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊柱（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸骨（骨組織及び骨髄）、精巢（精巢上体を含む）、胸腺（存在する場合）、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮体及び頸部）、肉眼的病変部、大動脈、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔、上咽頭、中耳、歯、涙腺、ジンバル腺）、喉頭及び咽頭、舌、膣

さらに、小結節、腫瘍及び肉眼的に異常な組織を周辺組織とともに保存した。

主要な肉眼的病理所見を以下に示す。

雄マウスにおける主要な肉眼的病理所見

投与群 (ppm)	D			T			計			D			T			計		
検査時期	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数																		
肝臓																		
腎臓																		
脾臓																		

D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

雌マウスにおける主要な肉眼的病理所見

投与群 (ppm)	D			T			計			D			T			計		
検査時期	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数																		
肝臓																		
腎臓																		
脾臓																		
子宮																		
卵巣																		

D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。また、肝臓の凍結組織切片を Oil Red O 染色し、腎臓を PAS 染色または Oil Red O 染色して鏡検した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、脳（髄質、小脳、皮質断面）、眼球、大腿骨（関節部含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺（全葉及び主気管支）、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊柱（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸骨（骨組織及び骨髓）、精巢（精巢上体を含む）、胸腺（存在する場合）、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮体及び頸

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

部) 及び肉眼的病変部

非腫瘍性病変

病理組織学的検査で観察された変化は、老齢化に伴うものなど自然発生による病変で、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

観察された主要な非腫瘍性病変を表1及び2に示す。

腫瘍性病変

認められたすべての腫瘍性病変を表3及び4に示す。

これら

の肝細胞腫瘍発生数はいずれの群についても背景データの範囲内であった。

また、本試験で認められた他の腫瘍性病変について検体投与との関連は認められなかった。

投与群 (ppm)				
検査動物数	52	52	52	52
	8	11	9	15
	4	3	7	2

雄マウスにおける 腫瘍発生数の背景データ

投与期間 (週)	104	100	99	105	104	104	97	108	105
検査動物数	52	104	104	52	88	52	52	52	52
	2	13	15	6	16	11	12	14	9
	12	25	17	14	25	9	6	10	20

雌マウスにおける 発生数

投与群 (ppm)	0	10	100	1000
検査動物数	52	52	51	52

雌マウスにおける 発生数の背景データ

投与期間 (週)	104	104	105	105	104	104	104	108	106
検査動物数	52	104	104	52	88	52	52	52	52
	5	15	23	4	18	18	14	10	7



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

本試験の NOAEL を 雄 : 110mg/kg. 雌 :  
117mg/kg と判断する。  
また、催腫瘍性は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ユービーエルジャパン株式会社にある。

表1 観察された主要な非腫瘍性病変（雄）

投与群 (ppm)													
検査時期	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	
動物数	34	18	52	32	20	52	31	21	52	38	14	52	
肝臓													
脾臓													
腎臓													

D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表2 観察された主要な非腫瘍性病変（雌）

投与群 (ppm)		D			T			計			D			T			計			
検査時期		D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	
動物数		15	37	52	21	31	52	18	33	51	20	32	52							
肝臓																				
脾臓																				
腎臓																				

D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表2 観察された主要な非腫瘍性病変（雌） 続き

投与群 (ppm)												
検査時期	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数	15	37	52	21	31	52	18	33	51	20	32	52
子宮												
卵巣												

D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表3 腫瘍性病変の発生数(雄)

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数	34	18	52	32	20	52	31	21	52	38	14	52
担腫瘍動物数												
多中心性腫瘍												
気管												
肺												
心臓												
胸腺												

\*D : 試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T : 試験終了時の屠殺動物数  
 [B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 腫瘍性病変の発生数(雄) 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数	34	18	52	32	20	52	31	21	52	38	14	52
担腫瘍動物数												
リンパ節												
肝臓												
脾臓												

\*D: 試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T: 試験終了時の屠殺動物数  
 [B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 腫瘍性病変の発生数(雄) 続き

投与群 (ppm)	D			T			計			D			T			計			
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	
動物数																			
担腫瘍動物数																			
膵臓																			
腎臓																			
膀胱																			
前立腺																			
精囊																			
精巣																			

\*D: 試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T: 試験終了時の屠殺動物数  
 [B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 腫瘍性病変の発生数（雄） 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
精巣上体												
甲状腺												
上皮小体												
副腎												
下垂体												
唾液腺												
骨格筋												
食道												

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 腫瘍性病変の発生数(雄) 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
胃												
十二指腸												
空腸												
回腸												
盲腸												
乳腺												
皮膚												
眼球												
坐骨神経												
脳												

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表3 腫瘍性病変の発生数(雄) 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
胸骨												
大腿骨 及び 関節												
皮下腫 瘍												
皮下組 織												
縦隔												
脂肪組 織												
胸腔												

\*D: 試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T: 試験終了時の屠殺動物数  
[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数 (雌)

投与群 (ppm)	D			T			計			D			T			計		
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数																		
担腫瘍動物数																		
多中心性腫瘍																		
気管																		
肺																		
心臓																		
胸腺																		

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数（雌） 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
リンパ節												
肝臓												
脾臓												
膵臓												

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数(雌) 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
腎臓												
膀胱												
子宮												
頸部												

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数（雌） 続き

投与群 (ppm)														
検査時期*														
動物数														
担腫瘍動物数														
卵巣														
甲状腺														
副腎														
下垂体														
唾液腺														
骨格筋														

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数（雌） 続き

投与群 (ppm)													
検査時期*		D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数													
担腫瘍動物数													
胃													
十二指腸													
空腸													
回腸													
盲腸													
大腸													

\*D：試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T：試験終了時の屠殺動物数  
 [B]：良性腫瘍、[M]：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数(雌) 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
乳腺												
皮膚												
眼球												
脊髄												
坐骨神経												
脳												
胸骨												
大腿骨及び結合部												

\*D: 試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T: 試験終了時の屠殺動物数

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

表4 腫瘍性病変の発生数(雌) 続き

投与群 (ppm)												
検査時期*	D	T	計	D	T	計	D	T	計	D	T	計
動物数												
担腫瘍動物数												
皮下腫 瘍												
縦隔												
尾												
脂肪組 織												
胸腔												
膣												

\*D: 試験途中死亡動物及び切迫屠殺動物の合計数、T: 試験終了時の屠殺動物数

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

(6) フェンメディファムのラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.19)

供試動物： Wistar (Mol: WIST)系ラット、投与開始時 6 週齢、  
1 群雌雄各 24 匹

投与期間： P 世代；投与開始から F<sub>1</sub> 児離乳までの 18 週間、F<sub>1</sub> 世代；離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳までの 18 週間、[F<sub>2</sub> 世代；離乳までの 3 週間(哺育期間)]

投与方法： 検体を直接基礎飼料に混入して、交配前までの生育期における前週までの体重および摂餌量の測定結果から濃度を調製し、2 世代にわたって自由摂取させた。なお、交配中、妊娠中および哺育中における飼料中検体濃度は交配前の週の濃度を使用した。  
対照群には基礎飼料のみを与えた。なお、試験飼料は毎週 1 回調製した。

試験区分；試験群、投与量、投与用量および供試動物数を次表に示す。

検体名 (試験飼料投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	投与用量 (ppm)	P および F <sub>1</sub> 親供試動物数	
			雄	雌
フェンメディファム (2 世代投与)			24	24
			24	24
			24	24
			24	24

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁以降の表にまとめた。

一般状態および死亡率；試験期間中は全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認；交配は雌の発情を膣垢で確認し、雌雄 1 対 1 で同居させて翌日膣栓および膣垢内の精子検査により交配を確認して、確認日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産をもって行った。

繁殖に関する指標；交配、妊娠、出産および哺育時期の観察に基づき、次の指数を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

#### 繁殖性

受胎率＝妊娠母動物数/交尾母動物数×100

妊娠率＝生存児出産母動物数/交尾母動物数×100

#### 児動物

同腹児数＝死亡児を含む出産児数/母動物（生後1日）

性比＝雌/雄児動物数

生存児数：生後1、4、7、14および21日に計数

外表異常の検査(奇形を含む)：出産時の新生児について肉眼的検査

身体検査および行動異常：児動物について身体検査および行動異常の検査

体重変化：生後1、4、7、14および21日に測定

剖検：死亡動物、切迫殺動物および身体/行動異常動物

病理組織学的検査；F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>児動物の離乳後、直ちに親動物を屠殺、肉眼的病理検査を行った。以下の臓器・組織を4%ホルムアルデヒド中性リン酸緩衝液で固定し、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して対照群および最高投与群 について病理組織学的検査を行った。また、色素沈着には Prussian blue 染色を行った。

卵巣、子宮、頸管、陰、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、凝固腺、下垂体および肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

交配・調整・選抜および観察・検査項目の概要

世代	期間(週)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(10週間)		生死および一般状態を毎日観察 体重、摂餌量を週1回測定 投与10週時から発情周期を検査
	交配(2週間)		交配状況の観察
	妊娠(3週間)		妊娠0、7、14、20日に体重、摂餌量を測定
	出産		出産状況の観察、 妊娠0日から出産日までの妊娠期間を計算 生存児および死産児の外表異常、性別判定、 体重測定
	哺育(3週間)		母動物の出産後0、7、14および21日に体重、 摂餌量の測定 出産時、生後4、7、14および21日に生存児数、 児体重測定、 途中死亡および生後4日屠殺児の肉眼的病理 検査
	離乳		離乳後、親動物は屠殺、肉眼的病理検査、対 照群および最高投与群について病理組織学的 検査、母動物の子宮の着床部位を計数。 継代用以外の児動物を屠殺し廃棄。
F <sub>1</sub>	生育(10週間)		性成熟の観察 (P世代に準ずる)
	交配(2週間)		(P世代に準ずる)
	妊娠(3週間)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(3週間)		(P世代に準ずる)
	離乳		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	生育(3週間)		F <sub>1</sub> 親動物は、離乳後直ちに屠殺し肉眼的病理 検査 F <sub>2</sub> 児動物は屠殺し廃棄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

結果：結果の概要を次頁以降の表に示す。

#### 親動物

一般状態；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>世代を通じて検体投与による一般状態に異常所見は認められなかった。認められた所見は検体投与による影響ではなく、この系統のこの日齢のラットに通常みられる所見であった。

F<sub>0</sub>世代

約投与4週時にはすべての群で

脱毛が少数例に観察された。

死亡動物；F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>世代の育成期間中および哺育期間中に親動物の死亡例は認められなかった。

体重変化；

F<sub>0</sub>世代

妊娠期間中における母動物の体重増加は対照群を含む各群とも同等であった。離乳時の母体重は225mg/kg群でも対照群より低かった。

F<sub>1</sub>世代

妊娠期間中における母動物の体重増加は対照群を含む各群とも同等であった。離乳時の母体重は全投与群とも有意に低く、育成開始時の体重を反映していたと判断する。

摂餌量；

F<sub>0</sub>世代

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はコピーエルジャパン株式会社にある。

#### F<sub>1</sub> 世代

検体投与群雌雄の摂餌量は対照群と同等であり、検体投与の影響はみられなかった。

食餌効率；

F<sub>0</sub>およびF<sub>1</sub>世代ともに雄では食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。

親動物の交配能力および繁殖能力：

受胎率および妊娠率；

P世代およびF<sub>1</sub>世代の受胎率および妊娠率に検体投与による影響はみられなかった。

P世代およびF<sub>1</sub>世代の着床痕；

いずれの世代においても着床痕数に検体投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；

P世代およびF<sub>1</sub>世代

各群にみられた肉眼的病理検査所見はこの系統のラットに通常みられる所見で、検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；

P世代

雄では、下垂体に異常所見はみられず、腫瘍性病変も認められなかった。

精巣の精子形成は正常で、精巣上体、精囊、前立腺および凝固腺の病理組織学的所見に検体投与による異常所見は認められなかった。

また、雌では、下垂体に異常所見はなく、腫瘍性変化もみられなかった。卵巣には各段階の正常な成熟卵胞および黄体がみられた。子宮内膜間質と結合組織内にヘモジデリン沈着がみられたが、対照群および検体投与群の間に出現頻度および程度の差はみられなかった。

F<sub>1</sub> 世代

P世代の病理組織学的検査で観察された所見と同じ所見がみられたが、検体投与による影響は認められなかった。

#### 児動物

死亡児動物；

F<sub>1</sub>児およびF<sub>2</sub>児の哺育期間中(生後21日間)における死亡数を次表に示す。

世 代		親：P		児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub>		児：F <sub>2</sub>	
投 与 量 (mg/kg/日)									
死亡児動物数	雌雄								

死亡原因は削瘦、低体重あるいは食殺によるもので通常ラットにみられる所見であつ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

た。

児動物の外見異常；

所見は少数例であり、通常みられる所見であって検体投与による影響ではないと考えられた。

同腹児数；

PおよびF<sub>1</sub>世代の同腹児数は各群同等で検体投与による影響はみられず、また、哺育期間中における児動物の死亡数にも検体投与による影響は認められなかった。

児動物の体重；

P世代の哺育21日にF<sub>1</sub>児体重は225 mg/kg 群雌雄で対照群に比較して統計学的に有意な低値を示し、哺育14日には同群雌で有意な低値を示した。

P世代およびF<sub>1</sub>世代の同腹児数

いずれの世代においても同腹児数に検体投与による影響はみられなかった。

P世代およびF<sub>1</sub>世代における生産児の性比

いずれの世代においても生産児の性比に検体投与による影響はみられなかった。

以上の結果から、フェンメディファムを飼料に混入してラットの2世代にわたって投与したところ、母動物に対して体重増加抑制が認められ、ラット雌雄の繁殖性に対する検体投与の影響は認められなかった。

、無毒性量は親動物に対して75mg/kg、

児動物に対して25mg/kgと 判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

結果の概要

世 代			親:P				児:F <sub>1</sub>				
投 与 量 (mg/kg/日)											
供試親動物数	雄		24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌		24	24	24	24	24	24	24	24	
親動物	一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	死亡率		0	0	0	0	0	0	0	0	
	体重g(%) 測定週 投与開始0 交配開始10	雄	0								
		雌	10								
	体重増加 g(%)	雄	育成期								
		雌									
		雌	妊娠期間								
	離乳時母体重(g)										
	摂餌量(g/週) 1-10週	雄									
		雌									
	食餌効率	雄									
		雌									
	検体摂取量 (mg/kg/日)	雄									
		雌									
	肉眼的 病理検査	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
		雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	病理組織学的検査		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
受胎動物数(率%)											
全胚吸収/子産腹数											
妊娠動物数(率%)											
着床痕数/腹											
妊娠期間(日)											
児動物	産児数	母動物数	21	20	22	21	23	23	24	23	
		同腹児数									
	性 別	雄									
		雌									
	生 存 同腹児数 (生後日数)	1									
		4(調整前)									
		4(調整後)									
		7									
		14									
	4日生存率(%) 調整前										
	離乳時生存率(%)										
	生存児体重 g (%) (生後日数)	1	雄								
			雌								
		4	雄								
			雌								
		7	雄								
			雌								
14	雄										
	雌										
21	雄										
	雌										
死亡児数/母動物(0-21日)											

Student-t 検定 ↓ : P<0.05, \* : P ≤ 0.5 ( )内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

(9) 催奇形性試験

1) フェンメディファムのラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.20)

供試動物：Wistar (Mol: WIST)系妊娠ラット、1群 22 匹、4ヵ月齢、  
同系統同齢の雄ラットと 1:1 で同居し、翌朝陰栓の存在で交尾を確認して妊娠 0 日とした。

投与期間： 妊娠 6～15 日まで

投与方法：検体を 1% CMC 水溶液に懸濁して、  
妊娠 6～15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。  
なお、投与容量は 10 あるいは 20 mL/kg(体重)/日とし、対照群には 1% CMC 水溶液のみを同容量投与した。投与液は毎週 1 回調製した。

試験区分：試験群、投与量および供試動物数を次表に示す。

検体名 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	供試動物数
		妊娠雌
フェンメディファム (妊娠 6～15 日)		22
		22
		22
		22

観察・検査項目：

親動物：一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、3、6～15、18 および 20 日に体重を測定した。

摂餌量は妊娠 0～3、3～6、6～9、9～12、13～15 および 15～20 日に測定した。

妊娠 20 日目に二酸化炭素吸入による麻酔下で屠殺して、外表、胸腔および腹腔を肉眼的検査した後、卵巣および子宮を摘出して以下の項目について検査した。

- ・黄体数
- ・着床数
- ・早期および後期吸収胚数
- ・子宮角中の生存および死亡胎児数並びに吸収部位数および分布
- ・胎児の性別および胎児体重



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

- ・胎盤重量
- ・胎児の外表異常

生存胎児；各同腹児の約 2/3 を開腹し、胸腔および腹腔内臓器の異常を検査した後、アザリ  
ンレッド染色により骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。内臓異常の有無  
を検査した。

残る約 1/3 の胎児はブアン固定液で固定後、粗大切片を作製して内臓異常の有無につ  
いて検査した。

胚の損失；胚の吸収は以下の通り着床前及び着床後に分類した。

$$\text{着床前損失率} = \frac{\text{黄体数} - \text{着床痕数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{着床後損失率} = \frac{\text{着床痕数} - \text{生存胎児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$$

結 果：結果の概要を次頁以降の表に示す。

#### 親動物

一般状態；少数例に部分的な脱毛が全群に散見された。この所見はこの系統のラットに通  
常みられるもので、検体投与による影響ではない。

体重変化；

摂餌量；妊娠 6-9 日には全ての検体投与群で対照群に比較して有意な低値を示した。しか  
し、各投与群間に差はみられなかった。

妊娠率；

全例妊娠した。

着床所見；生存胎児数、着床前後の胚損失数は対照群を含む全群で同等であった。

肉眼的病理検査；

検体投与の影響ではないと考えられた。

子宮および胎盤重量；子宮および胎盤重量対照群を含む全群で同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

### 胎児動物

胎児体重；

胎児体重には有意差は認められなかった。

性比；各群の生存胎児の性比に差はみられず、検体投与の影響はみられなかった。

胎児の外表および内臓検査；外表および内臓異常に検体投与による影響はみられなかった。

胎児の骨格検査；全ての検体投与群で対照群に比較して頸椎の不完全骨化が統計学的に有意な増加を示した。しかし、投与群間に差はみられなかった。これは検体投与によるものではなく対照群における発現頻度が低かったためである。

同腹児数、着床数、性比にフェンメディファム投与による影響はみられず、また、外表、内臓および骨格異常の発現に検体投与による直接的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ユービーエルジャパン株式会社にある。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)						
1群当たり妊娠動物数		22	22	22	22	
親動物	一般状態					
	死亡数(率)		0	0	0	0
	妊娠数(率)		22(100)	22(100)	21(95)	22(100)
	体重変化g (%)	妊娠 0日				
		妊娠 7日				
		妊娠 10日				
		妊娠 15日				
		妊娠 20日				
	体重増加(妊娠0-20日)g (%)					
	摂餌量g (%)	妊娠 6-9日				
		妊娠 9-12日				
		妊娠 12-15日				
		妊娠 15-20日				
		妊娠 0-20日				
	着床所見	黄体数				
		着床数				
生存胎児数						
吸収胚数		早期				
		後期				
胚損失率 (%)		着床前				
	着床後					
子宮重量g						
胎盤重量g						
最終屠殺時肉眼的病理検査						
胎児動物	胎児体重g					
	性比:雄雌					
	雌雄 (%)					
	(雄%)					
	外表異常	検査胎児数				
		変異				
	内臓異常	検査胎児数				
		変異				
	骨格異常	検査胎児数				
		変異				

Dunnett 検定 ↓ : p<0.05、Wilcoxon 検定 ↓p<0.05、Fisher 直接法 ↑\*↓\* : p<0.05  
 ( )内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値(%)を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

2) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No.21)

供試動物：New Zealand Whiteウサギ（交尾確認後、黄体ホルモンを静注した妊娠雌）

動物は、最初の3バッチは連続する3日間に、4バッチ目は1週間後に各16匹ずつ入手した。この4バッチを用いて試験を開始し、妊娠29日に生存胎児を有する腹数を評価した後、群あたり12腹以上の生存胎児を有する腹数を確保するために初回の入手6週間後に、5バッチ目を10匹入手し、対照群と高用量群に割り付けた。

投与期間：器官形成期の13日間(妊娠6～18日)

投与方法：検体を摩砕後、1.0%メチルセルロースに懸濁し、  
妊娠6～18日まで(器官形成期)の13日間、毎日1回強制経口投与した。

なお、対照群の動物には賦形剤のみ同様に投与した。交尾確認日を妊娠0日とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユービーエルジャパン株式会社にある。

観察・検査項目：

母動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠0、2、6、8、10、14、19、23および29日に、摂餌量は体重測定日間の摂取量を測定した。妊娠29日に頸椎脱臼により屠殺し、臓器の先天異常および肉眼的病理検査を行った。卵巣および子宮について、黄体数、着床数、生存胎児数および分布、胚/胎児死亡、(早期吸収胚、後期吸収胚、流産)数および分布を検査した。

胎児；生存胎児は外表異常の検査後、屠殺し、個体別体重を測定、内臓異常の検査、性別の判定を行った。異常の疑いのある胎児は顕微解剖、病理組織学的検査等により最初の観察を確認した。胎児の皮膚および内臓を除去後、固定し、前頭頭頂縫合線で切り、脳の肉眼的異常について検査後、骨格異常検査に供した。

試験結果：結果の概要を以下の表に示す。

母動物（表1）；

死亡、切迫殺：  
ため、2例

摂餌量および体重の減少による一般状態の悪化の  
を妊娠15日 および妊娠22日

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

に切迫殺した。 これらの症状は同用量の予備試験でも認められていないことから、投与関連性はないと考えられた。

摂餌量：

妊娠10～22日は対照群の約89%と少なく、有意に減少した。その後の摂餌量に対照群との差は認められなかった。その他の群では対照群との差は認められなかった。

体重：

投与期間中（妊娠6～19日）の平均体重増加は抑制され、この抑制は投与終了後も持続していた。

一般状態、剖検所見および着床所見：いずれの検査項目も対照群に比し有意差は認められなかった。

表1 母動物の成績（空欄は発生なし、異常なしまたは対照群と差なし）

投与用量 (mg/kg/日)					
1群当り交尾雌数		21	16	16	21
未妊娠雌数					
流産雌数					
屠殺雌数					
早産雌数 <sup>c</sup>					
全胚吸収雌数					
妊娠29日生存胎児を有する雌数					
一般状態					
体重					
体重増加 <sup>c</sup>	妊娠6～10日				
	妊娠6～14日				
	妊娠6～19日				
	妊娠6～29日				
摂餌量 <sup>c</sup> ：妊娠10～22日					
剖検所見					
着床所見 (/腹)	黄体数				
	着床数				
	着床前胚死亡率(%)				
	胚吸収数総数				
	早期胚吸収数				
	後期胚吸収数				
	着床後胚損失率(%)				
	生存胎児数				

統計学的方法：摂餌量はF-検定、体重増加および着床所見はWilliams'検定 ↓：p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はユーピーエルジャパン株式会社にある。

胎児動物（表2）；

性比、胎児体重：対照群と比較して有意差はなく、投与関連性の影響は認められなかった。

胎児の異状：奇形を有する胎児数、奇形の種類および発生率、内臓および骨格異常の種類および発生率に投与関連性の影響は認められなかった。

変異を

有する胎児の腹数は対照群とほとんど差はなかった。

表2 胎児の成績（空欄は発生なし、異常なしまたは対照群と差なし）

投与用量 (mg/kg/日)					
妊娠 29 日生存胎児を有する雌数		15	13	15	16
生存胎児数[腹当たり(総数)]					
雄					
雌					
性比% (雄/雄+雌)					
生存胎児体重(g)/腹 平均体重(g)					
検査胎児(腹)数					
奇形胎児数 (腹数)					
奇形胎児発生率 (%)					
外表 奇形					
内臓 奇形					

( ) 内の数値は腹数

(統計学的方法：Williams'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ユーピーエルジャパン株式会社にある。

表2 胎児の成績（空欄は発生なし、異常なしまたは対照群と差なし）（つづき）

投与用量 (mg/kg/日)					
検査胎児(腹)数		109(15)	104(13)	126(15)	115(16)
内臓異常	異常胎児数(腹数)	4(4)	9(7)	11(7)	4(3)
	異常胎児発生率%	4.1	10.0	7.5	4.0
	眼：				
	胸部：				
	肝臓：				
骨格異常	異常胎児数(腹数)				
	異常胎児発生率(%)				
	頭蓋：				
	頸部：				
	胸部：				
骨格変異					

( ) 内の数値は腹数

(統計学的方法：Williams'検定 有意差なし)

したがって、無毒性量は母動物に対して71 mg/kg/日、発育毒性に対して1000 mg/kg/日であった。催奇形性は認められなかった。