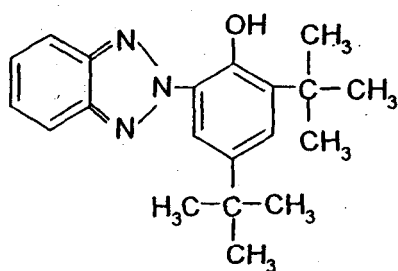


17-2. 2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-tert-ブチルフェノールの52週間反復投与毒性試験

1. 一般的事項

化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール				
構造式または示性式	 <p>Lot. No. S4-034-1</p>	分子量 (式量)	323.4		
		常温における性状	固体		
		安定性 (光, 熱, 光など)	常温で安定		
		融点	152.0~156.0℃		
		沸点	データなし		
		蒸気圧	データなし		
		分配係数	データなし		
試験に供した 化学物質の純度	100 wt% (LC面積法)	物理 化学 的 性 状	溶	水	不溶
			解		
			度		
不純物の名称および濃度	水分 0.01% (乾燥減量)				

その他 (別紙参照)

- 有害性情報 (急性毒性など)
- その他の物理化学的性質 (pH, pKaなど)
- 溶媒中の安定性
- 取り扱い上の留意点 (危険性, 有害性など)
- 廃棄方法
- 同一性確認のためのIRスペクトル

2. 急性毒性試験

試験 No.	試験の種類 および期間	動物種	1群当たり の動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
1	単回投与毒性試験	ラット	雄5匹 雌5匹	強制経口	2000	雌雄 : LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg	安評センター
2	投与量設定試験 (14日間)  観察項目 死亡率 一般状態 体重 摂餌量 臨床検査 器官重量 剖検	ラット	雄5匹 雌5匹	強制経口	0  100  300  1000	異常なし  ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値. 血糖, 中性脂肪, 尿素窒素, アルブミン, A/G, ALPの高値あるいは高値傾向. カリウムの低値. 肝臓の絶対重量および相対重量の高値.  流涎. ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値. 血糖, 中性脂肪, 尿素窒素, アルブミン, A/G, ALP, $\gamma$ -GTP, AST, ALTの高値あるいは高値傾向. カリウムの低値. 肝臓の絶対重量および相対重量の高値. 肝臓の肥大および白色斑/区域.  流涎. ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数, MCHCおよびMCVの低値. 血小板数, 白血球数および網状赤血球比率の高値. 血糖, 中性脂肪, 尿素窒素, アルブミン, A/G, ALP, $\gamma$ -GTP, AST, ALTの高値あるいは高値傾向. カリウムの低値. 肝臓および腎臓の絶対重量および相対重量の高値および高値傾向. 肝臓の肥大および白色斑/区域.	安評センター

\*NOEL, no-observed-effect level

3. 28日間反復投与毒性試験

試験 No.	試験の種類および期間	動物種	1群当たりの動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	所見又はNOEL*	実験場所
1	投与量設定試験 (28日間)  観察項目  体重 摂餌量 飼料効率 一般状態 臨床検査 器官重量 剖検 病理組織学的検査	ラット	雄5匹	強制経口	0 0.5 2.5 12.5 62.5	異常なし 雄: A/Gの高値. 肝臓の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向. 肝臓の肥大. 肝臓の肝細胞肥大および胆管増殖. 雄: ヘマトクリット値, ヘモグロビン量および赤血球数の低値. フィブリノーゲン量の低値. 血糖およびA/Gの高値. 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大および白色斑/区域. 肝臓の肝細胞肥大, 空胞変性, 胆管増殖, 巣状壊死および肉芽形成. 心臓の細胞浸潤. 雌雄: 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大. 肝臓の肝細胞肥大. 心臓の心筋変性および心筋肥大. 雄: ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値. フィブリノーゲン量の低値. 血糖の高値. アルブミン, A/G, ALT, ALPの高値. 肝臓の白色斑/区域. 肝臓の空胞変性, 胆管増殖および巣状壊死. 心臓の細胞浸潤 雌: 肝細胞の分裂像増多. 雌雄: 摂餌量の高値. 総摂餌量の高値あるいは高値傾向. フィブリノーゲン量の低値. 血糖, A/G, ALTの高値. 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大. 白色斑/区域. 肝臓の肝細胞肥大, 空胞変性, 分裂像増多および胆管増殖. 心臓の心筋変性, 細胞浸潤および心筋肥大. 甲状腺の濾胞細胞増生. 腎臓の尿細管上皮肥大. <回復試験> アルブミンの高値. 総ビリルビンの低値. 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大. 肝臓の色素沈着, 巣状壊死および肝細胞肥大.	安評センター

試験 No.	試験の種類 および期間	動物種	1群当たり の動物数	投与経路	投与量 (mg/kg)	所見又はNOEL*	実験場所
					62.5	<p>雄:</p> <p>飼料効率および平均飼料効率の低 値。 ヘマトクリット値, ヘモグロビン 量, 赤血球数およびMCHCの低値。 網状赤血球比率の高値。 アルブミン, AST, ALP, 尿素窒素 の高値。 腎臓の絶対および相対重量の高値。 肝臓の肝細胞巣状壊死, 肉芽形成, 色素沈着および細胞質内封入体。腎 臓の尿細管好塩基性化, 間腔拡張お よび硝子円柱。</p> <p>&lt;回復試験&gt; ヘマトクリット値, ヘモグロビン 量, 赤血球数, MCHおよびMCHCの 低値。網状赤血球比率の高値。 尿素窒素, A/G, ALTおよびALPの 高値。 腎臓の相対重量の高値。 肝臓の褐色化。 肝臓の空胞変性, 細胞質内封入体, 肉芽形成および胆管増殖。心臓の心 筋変性および細胞浸潤。甲状腺の濾 胞細胞増生。</p> <p>雌:</p> <p>総コレステロールおよび中性脂肪の 高値。 &lt;回復試験&gt; フィブリノーゲン量の高値。 血糖, 総コレステロールおよび総蛋 白の高値</p> <p><u>NOEL</u> 雄 ; &lt; 0.5 mg/kg/day 雌 ; 2.5 mg/kg/dsy</p>	

\* NOEL, no-observed-effect level

4. 52週間反復投与毒性試験

被験物質投与期間	(雄) 自 2003年7月9日 至 2004年7月6日								(雌) 自 2003年7月10日 至 2004年7月7日							
	使用動物・系統	ラット Crj:CD (SD) IGS								1群当たりの動物数 対照, 低用量, 中間用量, 高用量: 雌雄各20匹						
投与経路	強制経口投与								投与13週終了時の検査動物数 対照, 低用量, 中間用量, 高用量/雌雄各10匹							
被験物質の純度	100% (LC面積法)								投与52週終了時の検査動物数 対照, 低用量, 中間用量, 高用量/雌雄各10匹							
解剖時期	投与13週終了時								投与52週終了時							
群	対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
投与量 (mg/kg)	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡 <sup>1)</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
一般状態																
肝臓	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	5	1	7	2	2	2
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
赤色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下腹部汚染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	3
呼吸緩徐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
削瘦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼球蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
体温低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹臥位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
歯の異常(上顎切歯の歯折)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
鼻周囲汚染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
斜傾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
横臥位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
体重																
投与36日			-	-	-	-	▽	-								
投与43-91日			-	-	-	-	▼	-								
投与92-204日											-	-	-	-	▽	-
投与232-364日											-	-	-	-	▼	-
摂餌量																
投与8日			-	-	△	-	-	-								
投与64日			-	-	△	-	-	-								
投与71日			-	-	△	-	-	-								
投与78日			-	-	▲	-	-	-								
投与120日											-	-	-	-	△	-
投与204日											-	-	-	-	△	-
投与232日											-	-	△	-	▲	-
投与260-288日											-	-	-	-	▲	-
投与344日											▽	-	-	-	-	-
投与364日											-	-	-	-	▲	△

検定結果: -, 有意差なし; △, p<0.05; ▲, p<0.01 (数値: 発現例数).

1) 自然発生性病変に起因した死亡と判断.

解剖時期 群	投与13週終了時								投与52週終了時							
	対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
投与量 (mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿検査																
尿量			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	△
尿浸透圧			-	-	-	-	▲	-			-	-	▲	-	△	▽
尿比重			-	-	-	-	▲	-			-	-	△	-	-	-
血液学的検査																
赤血球数			-	-	-	-	▼	-			-	-	▽	-	▽	-
ヘモグロビン量			-	-	▽	-	▼	-			-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット値			-	-	▽	-	▼	▽			-	-	↓	-	▽	-
MCV			-	-	-	-	-	▼			-	-	-	-	-	-
MCHC			-	-	-	-	-	△			-	-	-	-	-	-
血小板数			-	-	-	-	△	-			-	-	-	-	▲	△
PT			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
APTT			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	↑	-
非染色性大型細胞数			-	-	△	-	-	-			-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査																
総蛋白質			-	-	-	-	-	△			-	-	-	-	-	-
A/G比			-	-	▲	-	▲	▲			-	-	▲	-	▲	↑
α <sub>1</sub> -グロブリン			-	-	▼	-	▼	-			-	-	▼	-	▼	↓
α <sub>2</sub> -グロブリン			-	-	▼	-	▼	▽			-	-	▽	-	▼	↓
β-グロブリン			-	-	▼	-	▼	▼			-	-	-	-	▼	-
アルブミン			-	-	▲	-	▲	▲			-	-	▲	-	▲	-
総ビリルビン			-	▽	-	-	-	▽			-	-	-	-	-	▽
アルカリ性フォスファターゼ			-	-	▲	-	▲	↑			-	-	▲	-	▲	▲
グルコース			-	-	▲	-	▲	-			-	-	-	-	-	△
尿素窒素			-	-	△	-	▲	-			-	-	-	-	▲	-
無機リン			-	-	-	-	△	-			-	-	△	-	-	-
ナトリウム			-	-	▽	-	▼	-			-	-	-	-	-	-
カリウム			-	-	▲	-	▲	-			-	-	-	-	-	-

検定結果: -, 有意差なし; △, p<0.05; ▲, p<0.01; ↑, 傾向.  
 程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

解剖時期		投与13週終了時								投与52週終了時							
群		対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
投与量 (mg/kg)		0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見(生存例)	検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
肝臓																	
肥大	+	0	0	0	0	0	0	5*	1	0	0	0	0	7**	0	9**	5*
淡灰色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
暗赤色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
褪色	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
横隔膜ヘルニア	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肺																	
白色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4	0
暗赤色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺																	
暗赤色化	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	10	8	8	8	10	10	9	9
膝窩リンパ節																	
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
脾臓																	
灰白色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
心臓																	
灰白色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
腎臓																	
小陥凹	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎盂拡張	+	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
灰白色腫瘍	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣																	
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精巣上体																	
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
前立腺																	
暗赤色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
卵巢																	
肥大	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
嚢胞	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	3	NA	1	NA	2
卵巢嚢の拡張	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
子宮																	
内膜ポリープ	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
乳腺																	
乳汁の貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	3	0	5
下垂体																	
暗赤色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	3	0	1
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	1
淡黄色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
甲状腺																	
欠損(左側)	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肥大(右側)	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎																	
褐色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	1
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚																	
脱毛	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
口頭の白色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
白色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	3
四肢																	
後肢の腫脹	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
後肢の胼胝	+	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	5	0	7	2	1	2

検定結果: \*, p<0.05; \*\*, p<0.01 (数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用.

程度:-, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著

解剖時期		投与13週終了時								投与13~52週終了時							
群		対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
投与量 (mg/kg)		0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見(死亡例)	検査例数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
食道																	
壁の肥厚	+							0				0					1
胃																	
前胃の粘膜肥厚	+							0				0					1
前胃の穿孔	+							0				0					1
脂肪組織の癒着	+							0				0					1
肝臓																	
褪色	+							0				1					0
肺																	
暗赤色斑	+							1				0					0
胸腺																	
暗赤色点	+							1				0					0
小型化	+							0				2					1
脾臓																	
肥大	+							0				1					0
腎臓																	
表面粗造化	+							0				2					0
灰白色腫留	+							0				1					0
膀胱																	
赤色尿貯留	+							0				1					0
精巣																	
小型化	+							0				1					NA
乳腺																	
乳汁貯留	+							0				0					1
下垂体																	
淡赤色腫留	+							0				0					1
副腎																	
肥大	+							0				1					0
その他																	
前肢の淡赤色腫留	+							0				1					0

数値: 発現例数

略号: NA, 非適用

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著



解剖時期	投与13週終了時								投与52週終了時									
	群		対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
	投与量 (mg/kg)		0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
器官重量																		
(絶対重量)																		
最終体重				—	—	—	—	▼	—			—	—	—	—	▼	—	
甲状腺				△	—	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—	
肝臓				—	—	▲	—	▲	▲			—	—	▲	—	▲	▲	
脾臓				—	▼	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—	
副腎				—	—	—	—	▽	—			—	—	—	—	—	—	
精巣上体				—	NA	▽	NA	—	NA			—	NA	—	NA	—	NA	
体重比器官重量																		
(相対重量)																		
脳				—	—	—	—	▲	—			—	—	—	—	▲	—	
下垂体				—	—	—	△	—	—			—	—	—	—	▲	—	
甲状腺				—	—	—	△	—	—			—	—	—	—	△	—	
心臓				—	—	—	—	▲	—			—	—	—	—	▲	—	
肺				—	—	—	—	—	—			—	—	—	—	▲	—	
肝臓				—	—	▲	—	▲	▲			—	—	▲	—	▲	▲	
脾臓				—	▼	—	—	—	—			—	—	—	—	—	—	
腎臓				—	—	—	—	△	—			—	—	—	—	▲	—	
精巣上体				—	NA	▽	NA	—	NA			—	NA	—	NA	△	NA	
精巣				—	NA	—	NA	▲	NA			—	NA	—	NA	▲	NA	

検定結果: —, 有意差なし; △, p<0.05; ▲, p<0.01.

略号: NA, 非適用.

群	投与12週終了時								投与13~52週終了時							
	対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
投与量 (mg/kg)	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見 検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
(生存例)																
食道																
筋層の繊維化 +	1	0	NE	NE	NE	NE	0	1	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
胃																
腺胃粘膜の好中球浸潤 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
腺胃の腺腔拡張 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	2	0
盲腸																
筋層の繊維化 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
耳下腺																
リンパ球浸潤 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
肝臓																
小葉中心部の肝細胞肥大 +	0	0	0	NE	3	0	6	6	0	0	0	NE	5	0	7	4
++	0	0	0	NE	0	0	3	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
計	0	0	0	NE	3	0	9**	6**	0	0	0	NE	5*	0	8**	4*
肝細胞への																
リポフスチン沈着 +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	6**	2
明細胞性の変異肝細胞巣																
+ +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
計	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	1	NE	7**	0	7**	0
嚢胞状変性 +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	2	NE	2	0	4*	0
肝細胞の巣状壊死 +	1	0	0	NE	1	1	2	0	1	2	0	NE	3	0	4	0
単核細胞浸潤 +	1	3	3	NE	2	2	0	1	2	0	2	NE	0	0	3	1
小葉中間帯の																
肝細胞脂肪変性 +	0	0	1	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	0	0
小葉辺縁部の																
肝細胞脂肪変性 ++	0	1	0	NE	0	0	0	0	1	2	0	NE	0	0	0	0
計	0	1	0	NE	0	0	0	0	2	2	2	NE	0	0	0	0
血管拡張 +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
肝細胞腺腫 +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	0	1
好塩基性の変異肝細胞巣 +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	4	0	NE	0	2	0	2
髓外造血 +	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	2	0	NE	0	0	0	0
脾臓																
巣状の腺房萎縮 +	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	1	0
巣状の腺房細胞過形成 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0	NE	NE	NE	NE	3	0
ラ氏島の線維化 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
リンパ球浸潤 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
気管																
粘膜固有層の好中球浸潤 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
肺																
肺胞内の泡沫細胞集積 +	1	1	NE	NE	NE	NE	3	1	3	4	NE	NE	NE	NE	5	4
++	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
計	1	1	NE	NE	NE	NE	3	1	3	4	NE	NE	NE	NE	6	4
肺動脈の鈣質沈着 +	1	1	NE	NE	NE	NE	1	2	4	1	NE	NE	NE	NE	5	2
誤嚥性肺炎 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
胸腺																
出血 +	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
萎縮 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	8	8	NE	NE	NE	NE	9	7
++	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	1	NE	NE	NE	NE	0	2
計	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	9	NE	NE	NE	NE	9	9
脾臓																
被膜肥厚 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
髓外造血 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	1
赤脾髄の褐色色素沈着 +	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	2

検定結果: \*, p<0.05; \*\*, p<0.01 (数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用; NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

群		投与13週終了時								投与52週終了時							
投与量 (mg/kg)		対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
性別		0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見	検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
(生存例-続き)																	
骨髄(胸骨)																	
巢状萎縮	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
骨髄(大腿)																	
造血亢進	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	1	NE	NE	NE	NE	0	0
巢状萎縮	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
心臓																	
単核細胞浸潤	+	2	0	NE	NE	NE	NE	4	0	3	1	NE	NE	NE	NE	4	2
心筋層の線維化	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	4	0	NE	NE	NE	NE	2	1
腎臓																	
好塩基性尿管	+	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0	4	0	NE	NE	NE	NE	2	2
皮髄境界部の鈣質沈着	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
腎芽腫	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
蛋白円柱	+	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0	4	0	NE	NE	NE	NE	2	1
腎盂の出血	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
皮質の単核細胞浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0	NE	NE	NE	NE	1	1
腎盂の単核細胞浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	1	NE	NE	NE	NE	0	0
皮質の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	1
腎盂の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	1
腎盂腔への好中球滲出	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	1	NE	NE	NE	NE	0	1
腎乳頭部の鈣質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	3	NE	NE	NE	NE	2	1
腎盂の鈣質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	3	NE	NE	NE	NE	0	1
尿細管上皮の過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
腎盂移行上皮の過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
膀胱																	
筋層の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
精巣																	
精細管萎縮	++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
	+++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
	計	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
ライディッヒ細胞の 巢状過形成	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
精巣上体																	
精子減少	+++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
単核細胞浸潤	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	1	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA
前立腺																	
単核細胞浸潤	+	2	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA	1	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
出血	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
萎縮	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4	NA	NE	NA	NE	NA	3	NA
	++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
	計	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4	NA	NE	NA	NE	NA	5	NA
卵巢																	
卵巢囊の拡張	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1
嚢胞	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	2	NA	NE	NA	NE	NA	2
子宮																	
内膜間質ポリープ	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1
子宮腺上皮細胞の 扁平上皮化生	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	5	NA	NE	NA	NE	NA	2
膣																	
粘膜の粘液変性	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	1	NA	NE	NA	NE	NA	1

検定結果: 各被験物質群で有意差なし(数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用; NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

群	投与13週終了時								投与52週終了時									
	対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量			
	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5		
投与量 (mg/kg)																		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
病理組織学的所見 (生存例-続き)	検査例数		10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
乳腺																		
小葉過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	4	
腺房/導管の拡張	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	2	
	++	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	3	
	計	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	3	NE	NE	NE	NE	0	5	
乳腺腫	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	1	
線維腺腫	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	1	
乳腺癌	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	1	
下垂体																		
前葉の嚢胞	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0	
前葉の過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	3	3	NE	NE	NE	NE	0	3	
甲状腺																		
後嚢体遺残	+	0	4	NE	NE	NE	NE	1	2	1	2	NE	NE	NE	NE	1	1	
間質への好酸性物質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0	
C細胞過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1	
副腎																		
巣状の皮質細胞肥大	+	1	0	NE	NE	NE	NE	1	0	2	2	NE	NE	NE	NE	3	2	
巣状の皮質細胞過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	4	NE	NE	NE	NE	1	1	
血管拡張	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	4	NE	NE	NE	NE	0	1	
大脳																		
側脳質拡張	+	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	
ハーダー腺																		
リンパ球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1	
その他																		
膀胱部位(後肢)の潰瘍	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4/5	1/1	NA	NA	NA	NA	0/1	2/2	
	++	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/5	0/1	NA	NA	NA	NA	1/1	0/2	
	計	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5/5	1/1	NA	NA	NA	NA	1/1	2/2	
膝窩リンパ節の形質細胞増加	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	NA	

検定結果: 各被験物質群で有意差なし(数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用; NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

解剖時期 群	投与13週終了時								投与13~52週終了時							
	対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
投与量 (mg/kg)																
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見	検査例数															
(死亡例)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
食道																
潰瘍	+															
胃																
腺胃びらん	+															
前胃穿孔性潰瘍	+															
肝臓																
小葉中心部の肝細胞肥大	+															
小葉中心部の肝細胞空胞化	+															
小葉中心部の肝細胞壊死	+															
肺																
出血	+															
浮腫	+															
肺胞内の泡沫細胞集積	+															
胸腺																
出血	+															
萎縮	++															
	+++															
腸間膜リンパ節																
萎縮	+															
脾臓																
白脾髄の萎縮	+															
髓外造血	+															
赤脾髄の褐色色素沈着	+															
骨髓(胸骨)																
造血亢進	+															
骨髓(大腿)																
造血亢進	+															
心臓																
単核細胞浸潤	+															
大動脈																
中膜の鈣質沈着	++															
腎臓																
皮質の鈣質沈着	++															
腎芽腫	+															
好塩基性尿細管	++															
精巣																
精細管萎縮	+															
前立腺																
前立腺炎	+															
卵巣																
萎縮	+															
膣																
内腔への好中球滲出	+															
乳腺																
腺房/導管拡張	++															
下垂体																
後葉の嚢胞	+															
前葉の腺腫	+															
甲状腺																
後鰓体遺残	+															

数値: 発現例数.

略号: NA, 非適用.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

解剖時期	投与13週終了時								投与13~52週終了時									
	群		対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
投与量 (mg/kg)	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5		
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
病理組織学的所見 (死亡例-続き)	検査例数		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
副腎																		
束状帯のびまん性の皮質細胞肥大	+								0		1						0	
その他																		
前肢の横紋筋肉腫	+								NE		1/1						NE	

数値: 発現例数.

略号: NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

NOEL (mg/kg)	雄, 0.1 mg/kg	雌, 2.5 mg/kg
NOELの推定根拠とした変化	<p>雄では、尿浸透圧と比重の変動、赤血球系への影響、血清の蛋白質の変動、血清のグルコース、ALPとBUNの増加、肝臓の肥大と重量増加および肝細胞肥大がみられなかった0.1 mg/kgと判断した。</p> <p>雌では、尿量および尿浸透圧の変動、血小板数の増加、血清蛋白質の変動、血清のグルコースとALPの増加、肝臓の肥大と淡灰白色斑、肝臓重量の増加および肝細胞肥大がみられなかった2.5 mg/kgと判断した。</p> <p>なお、雄の肝臓にみられたリポフスチン沈着、明細胞性の変異肝細胞巣および嚢胞状変性は、肝細胞肥大(ペルオキシゾームの増加)に伴う二次的变化と判断した。</p>	