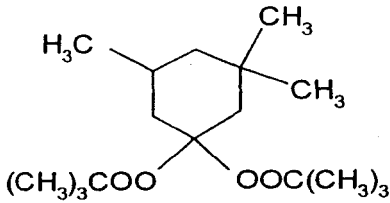


6-2. 1,1-ビス(*tert*-ブチルジオキシ)-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの 52 週間反復投与毒性試験

1. 一般的事項

化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	1,1-ビス[<i>tert</i> -ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサン			
構造式または示性式		分子量(式量)	302.46	
		常温における性状	無色透明の液体	
物理化学的性状	Lot. No. 2X01	安定性 (光, 熱, 光など)	通常取り扱いにおいては安定	
		融点	-40℃以下	
		沸点	測定不可	
		蒸気圧	データなし	
		分配係数	データなし	
		溶解度	水	不溶
			アセトン	易溶
DMSO	易溶			
試験に供した化学物質の純度	98.8 wt%			
不純物の名称および濃度	不明			

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

2. 急性毒性試験, 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)	LD ₅₀ 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
1	急性経口投与毒性試験 (試験番号:A-98-039) (1000, 2000 mg/kg)	ラット	雌雄各5匹	経口	1000 2000	LD ₅₀ 値; 雌雄とも2000 mg/kg以上	(財)食品薬品安全センター 秦野研究所
2	28日間反復経口投与毒性試験 (試験番号:C-98-017) (100, 300, 1000 mg/kg) 一般状態 体重 摂餌量 尿検査 血液学的検査 血液生化学的検査 器官重量 剖検 病理組織学的検査	ラット	雌雄各5匹	経口	0 100	雌雄: 異常なし. 雄: 近位尿細管に好酸性細胞質内封入体の出現. 雌: 流涎. アルブミン濃度及びA/G比の低下. 肝臓の相対重量の増加, 副腎の絶対及び相対重量の増加. 小葉中心性の肝細胞肥大, 門脈周囲性の脂肪化, 束状帯細胞の細胞質肥大.	(財)食品薬品安全センター 秦野研究所

2. 急性毒性試験, 28日間反復投与毒性試験 (続き)

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 ₅₀ 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
2	28日間反復経口投与 毒性試験 (試験番号: C-98-017) (100, 300, 1000 mg/kg)	ラット	雌雄各5匹	経口	300	雄: 流涎. トリグリセライドの低下. 肝臓及び腎臓の相対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大. 腎臓の近位尿細管に好酸性細胞質内封入体の出現. 雌: 流涎. A/G比の低下, 総コレステロールの上昇. 肝臓の絶対及び相対重量の増加, 腎臓の絶対重量の増加, 副腎の絶対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び門脈周囲性の脂肪化. 副腎の束状帯細胞の細胞質肥大. 1000 雄: 流涎. 摂餌量の低値(投与1~2週). PT及びAPTTの延長. GPT活性の上昇, ブドウ糖濃度及びトリグリセライドの低下. 肝臓の絶対及び相対重量の増加, 腎臓の相対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大. 腎臓の近位尿細管に好酸性細胞質内封入体の出現. (回復) ヘマトクリット値の減少, 平均赤血球色素濃度の上昇. A/G比の低下. 肝臓, 腎臓及び副腎の相対重量の増加. 雌: 流涎. 摂餌量の低値(投与1~2週). PT及びAPTTの延長, 血色素量の減少. A/G比の低値, 総蛋白濃度, GPT活性及びγ-GTPの上昇, 総コレステロールの上昇. 肝臓, 腎臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び門脈周囲性の脂肪化. 副腎の束状帯細胞の細胞質肥大. (回復) 血色素量及びヘマトクリット値の低下. A/G比の低下傾向. 肝臓及び腎臓の相対重量の増加.	
						NOEL ; 雌雄ともに 100 mg/kg未滿	

* NOEL, no-observed-effect level

3. 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30日 至 2004年7月27日
	(雌) 自 2003年7月31日 至 2004年7月28日
使用動物・系統	ラット Cj: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	98.8 wt% 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							
	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	4	4	20	20	100	100	0	0	4	4	20	20	100	100
群	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0		4		20		100		0		4		20		100	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0
切迫屠殺	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
一般状態																
瞳孔異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸緩徐	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	1	0	1 ²⁾	0	0
下腹部汚染	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
鼻周囲汚染	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0
よろめき歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
赤色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
皮膚蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	1	0	0	0	0
四肢の腫脹(後肢の腫脹)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	5 ²⁾	2	5 ²⁾	1	6	3
腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1
立毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0
腹式呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	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 ²⁾	0	0	0	0	0
体重			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	-
摂餌量																
投与57日			-	-	-	-	△	-			-	-	-	-	-	-
投与85日			-	-	-	-	△	-			-	-	-	-	-	-
尿検査																
尿pH(アルカリ性側への移行)			-	-	-	-	-	-			-	-	▽	-	-	-
血液学的検査																
白血球			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
ヘモグロビン			-	-	-	-	-	-			-	-	-	▽	-	▼
ヘマトクリット値			-	-	-	-	-	-			-	▽	-	-	-	▽
MCV(平均赤血球容積)			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▼	-
MCH(平均赤血球色素量)			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▽	-
PT(プロトロンビン時間)			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	▽
APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
好中球数			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
リンパ球数			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
好塩基球数			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	△	-
単球数			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
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 ₁ -グロブリン			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	△
α ₂ -グロブリン			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	△	-
β-グロブリン			-	-	-	-	▲	▲			-	-	-	-	▲	▲
アルブミン			-	-	-	-	-	▼			-	-	-	-	▼	▼
総ビリルビン			-	-	-	-	-	▽			-	-	-	-	-	-
ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	△	-
総コレステロール			-	-	-	△	-	△			-	-	-	-	-	▲
リン脂質			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	△
ナトリウム			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	▼
クロール			-	-	-	-	▽	-			-	-	-	-	-	-

一: 変化なし, 数値: 発現例数, 1): 投与過誤動物を含む, 2): 切迫・途中死亡動物含む, △▽: p<0.05, ▲▼: p<0.01

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		4		20		100		0		4		20		100	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見																		
食道																		
粘膜の陥凹	+	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃																		
腺胃粘膜の暗赤色点	+	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓																		
暗赤色斑*	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
肥大	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	2 ²⁾	0	4	3	0
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
褪色	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0
肺																		
暗赤色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	1 ²⁾	0	0	0
胸腺																		
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	9 ²⁾	10	10 ²⁾	9	10	10	0
暗赤色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	1 ²⁾	0	0	0	0
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0
心嚢との癒着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0
動脈(後大動脈腹部)																		
血栓	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓																		
暗赤色の心嚢水の貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0
脾臓																		
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓																		
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	1	0	0	1	0	0
嚢胞	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
褪色	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0
破裂	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0
血様物の付着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0
腎臓																		
表面の粗造	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎盂拡張	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
膀胱																		
膀胱粘膜の暗赤色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0
暗赤色尿の貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0
精巣																		
肥大	+	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
軟化	+	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
小型化	+	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
精巣上体																		
淡黄色結節	+	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
子宮																		
肥大	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	0
子宮内膜の嚢胞	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	0
乳腺																		
乳汁貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	1	0	3	0	3	0
下垂体																		
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
暗赤色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
暗赤色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0
大脳との癒着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0
甲状腺																		
灰白色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎																		
褐色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1 ²⁾	1	0	2	0	1	0
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
褐色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

数値: 発現例数, NA: 非適用, +: 軽度, ++: 中等度, 1): 投与過誤動物を含む, 2): 切迫・途中死亡動物含む。

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		4		20		100		0		4		20		100	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見(続き)																		
外皮系																		
皮下の灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	0	2	0	3
頸部皮下の浮腫様変化	+	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球																		
瞳孔異常	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腔																		
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
暗赤色の心嚢水の貯留	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢																		
後肢の腫大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
後肢の胼胝	+	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	3 ²⁾	2	3 ²⁾	1	4	2	
器官重量																		
甲状腺				-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	△	-
肝臓				-	-	-	-	▲	▲				-	-	-	△	△	▲
腎臓				-	-	-	-	-	-				-	-	-	-	-	▲
体重比器官重量																		
甲状腺				-	-	-	-	-	△				-	-	-	-	△	-
肺				-	-	-	-	-	△				-	-	-	-	-	-
肝臓				-	-	-	▲	▲	▲				-	△	-	△	▲	▲
腎臓				-	-	-	-	-	△				-	-	-	-	-	-
病理組織学的所見																		
舌		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
食道		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
胃																		
腺胃の腺腔拡張		0	0	*	*	*	*	0	0	5	2	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	3	3	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
十二指腸																		
粘膜固有層の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	1	1	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
空腸																		
粘膜固有層の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	8	6	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
回腸																		
粘膜固有層の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	6	1	
パイエル板の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	3	1	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
盲腸																		
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	NR	NR	1 ³⁾	*	1 ³⁾	1 ³⁾	NR	0	
結腸																		
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	NR	NR	1 ³⁾	*	2 ³⁾	1 ³⁾	NR	0	
直腸																		
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	NR	NR	1 ³⁾	*	1 ³⁾	1 ³⁾	NR	0	
顎下腺																		
舌下腺		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
耳下腺		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
肝臓																		
小葉中心部の肝細胞の脂肪変性	+	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	1 ²⁾	0	0	0	
小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性	+	3	1	3	1	5	2	3	4	5	3	1	1	3	2	3	3	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 ²⁾	0	2 ²⁾	0	2	4	
	総数	3	1	3	1	5	2	3	4	6	3	2 ²⁾	1	5 ²⁾	2	5	7	
肝細胞の巣状壊死	+	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	2	0	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	総数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	3	1	0	0	2	0	
肝細胞の広範性壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
小葉中心性の肝細胞肥大	+	0	0	0	0	0	2	2	8	0	0	0	0	0	4	2	0	
	++	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	1	0	0	0	0	0	0	0	10	
	総数	0	0	0	0	2	2	3 ²⁾	9	0	0	0	0	0	4	2	10	

数値: 発現例数, NR: 異常なし, *: 検査せず, +: 軽度, ++: 中等度, 2): 切迫・途中死亡動物含む, 3): 切迫・途中死亡動物のみ検査

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		4		20		100		0		4		20		100	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
病理組織学的所見(続き)																		
肝臓(続き)																		
胆管の過形成	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	5	1	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
	総数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	7	1	
髓外造血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
好塩基性変異細胞巢	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
明細胞性変異細胞巢	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
血管拡張	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
出血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
	++	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	
	総数	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	2	0	0	0	0	
単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	3	0	0	
類洞の泡沫細胞集積	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	7		
(周囲にリンパ球浸潤)	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	2		
	総数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	10	9		
胆管腫	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
繊維化	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓																		
巣状の腺房萎縮	+	2	1	*	*	*	*	0	0	0	3	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	
組織球及び好酸球浸潤	+	1	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
巣状の腺房細胞過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	2	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	
腺房細胞の好塩基性巢	+	0	0	*	*	*	*	0	0	2	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
肝細胞の化生	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	
出血	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
多発性動脈炎	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
自己融解		0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	0	0	
気管		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
肺																		
骨化成	+	3	0	*	*	*	*	2	0	2	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	0	0	
肺胞内の泡沫細胞集積	+	1	0	*	*	*	*	1	0	1	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	2	0	
肺動脈の鉍質沈着	+	1	2	*	*	*	*	4	2	4	0	1 ³⁾	*	2 ³⁾	1 ³⁾	2	1	
浮腫	+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	2 ³⁾	*	1 ³⁾	1 ³⁾	0	0	
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	0	0	
	総数	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	2 ³⁾	*	2 ³⁾	1 ³⁾	0	0	
胸腺																		
萎縮	++			*	*	*	*	NR	NR	7	8	1 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	6	8	
	+++			*	*	*	*	NR	NR	3	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	4	2	
	総数			*	*	*	*	NR	NR	10	9	1 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	10	10	
出血	+			*	*	*	*	NR	NR	0	0	1 ³⁾	*	2 ³⁾	0 ³⁾	0	0	
上皮性胸腺腫	+			*	*	*	*	NR	NR	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	1 ²⁾	0	0	
下顎部リンパ節																		
腸管膜リンパ節																		
泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	0	0	2	1	0	0	0	0	6 ²⁾	3	3	4	
	++	0	0	*	*	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	6	6	
	+++	0	0	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	総数	0	0	*	*	0	0	3 ²⁾	1	0	0	0	0	6 ³⁾	3 ³⁾	10	10	
脾臓																		
髓外造血	+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	総数	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
被膜の嚢胞	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
白脾髄の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4	
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	総数	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	4	4	
赤脾髄の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4	
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	総数	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	4	4	
出血	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
萎縮	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	

数値: 発現例数, NR: 異常なし, *: 検査せず, +: 軽度, ++: 中等度, +++: 重度, 2): 切迫・途中死亡動物含む
3): 切迫・途中死亡動物のみ検査

6/8

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		4		20		100		0		4		20		100	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
病理組織学的所見(続き)																		
骨髄(大腿骨)		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
胸骨(骨髄)		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
全器官及び組織																		
骨髄性白血病		+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1 ³⁾	*	*	*	*	*	
心臓																		
単核細胞浸潤		+	2	0	*	*	*	*	4	0	6	1	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	5	1
心筋層の繊維化		+	1	0	*	*	*	*	2	0	5	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	4	0
		++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	1	0
総数			1	0	*	*	*	*	2	0	5	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	5	0
心外膜の繊維化		+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	1 ³⁾	0	0
大動脈										NR	NR					NR	NR	
血栓		+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0			0 ³⁾	*	0 ³⁾	*		
腎臓																		
腎盂移行上皮の過形成		+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	1	0	0	
好塩基性尿細管		+	4	0	3	0	2	0	4	2	4	0	4	3	5	3	7	5
		++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
総数			4	0	3	0	2	0	4	2	5	0	5	3	5	3	9	5
近位尿細管上皮細胞の核肥大		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着		+	0	0	0	0	3	0	5	0	0	0	0	0	0	0	3	0
近位尿細管上皮細胞の細胞残さ		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
近位尿細管上皮細胞の鉍質沈着		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
蛋白円柱		+	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	2	4	3	3	4
遠位尿細管の拡張		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	1	0	0
腎盂拡張		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
髓質の嚢胞		+	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎盂の出血		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎盂の単核細胞浸潤		+	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	0	3	0	0	0
皮質の単核細胞浸潤		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0
腎盂腔の好中球滲出		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	3	0	0	0
髓質の繊維化		+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂の鉍質沈着		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	2	0	0
皮質の鉍質沈着		+	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	4	0	2	0
髓質の鉍質沈着		+	1	0	1	1	1	2	0	0	0	2	0	4	1	7	0	4
膀胱																		
外膜の肉芽腫		+	0	1	*	*	*	*	0	0	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
粘膜の出血		+	0	0	*	*	*	*	0	0	NR	NR	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
移行上皮細胞の過形成		+	0	0	*	*	*	*	0	0	NR	NR	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
精巣			NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA								
精細管萎縮		+++									1	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	0	NA
間質の浮腫		+++									1	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	0	NA
精巣上体			NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA								
精子減少		++									1	NA	0 ³⁾	NA	*	NA	0	NA
前立腺																		
単核細胞浸潤		+	3	NA	*	NA	*	NA	2	NA	1	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	1	NA
間質の繊維化		+	0	NA	*	NA	*	NA	0	NA	0	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	1	NA
精囊			NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA	NR	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	NR	NA
卵巣			NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR
子宮			NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR								
腺上皮細胞の扁平上皮化生		+									NA	3	NA	*	NA	*	NA	2
内膜の嚢胞		+									NA	0	NA	*	NA	*	NA	1
膣																		
粘膜の粘液変性		+	NA	0	NA	*	NA	*	NA	1	NA	4	NA	*	NA	*	NA	1
乳腺			NR	NR	*	*	*	*	NR	NR								
腺房/導管の拡張		+									0	2	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	3
		++									0	6	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	3
総数											0	8	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	6
腺腫		+									0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1

数値: 先列の数, NR: 異常なし, NA: 非適用, * 軽度, ** 中等度, *** 重度, 2): 切迫, 3): 死亡動物占む,

2): 切迫, 3): 死亡動物のみ検本

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		4		20		100		0		4		20		100	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見(続き)																		
下垂体																		
前葉細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	2	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	1	0	
前葉の嚢胞	+	0	0	*	*	*	*	0	1	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	
ラトケ嚢の出血	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
後葉のグリオシス	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
後葉の異所性組織	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1	
前葉の腺腫	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	
腺癌	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	0	0	
甲状腺																		
C細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1	
鰓後体遺残	+	1	4	*	*	*	*	4 ²⁾	1	2	2	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	0	3	
上皮小体																		
副腎		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
巣状の皮質細胞肥大	+	1	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
皮質細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	6	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	3	
血管拡張	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	7	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	8	
副腎(続き)																		
束状帯皮質細胞の単細胞壊死	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
皮質細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
大脳																		
小脳		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
延髄		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
脊髄		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
出血																		
視神経		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
坐骨神経		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
小動脈の鉍質沈着																		
眼												1 ³⁾	*	0 ³⁾	*			
網膜の異形成	+	1	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	
網膜の巣状萎縮	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1	
網膜の異形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1	
角膜の鉍質沈着	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	
ハーダー腺																		
リンパ球浸潤		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
大腿二頭筋																		
胸骨		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
大腿骨		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
胸腔内																		
横紋筋肉腫	+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0			0 ³⁾	*	0 ³⁾	*			
外皮																		
皮下の単核細胞浸潤	+			*	*	*	*	NR	NR									
皮膚の角化棘細胞腫	+			*	*	*	*			0	0	*	*	*	*	1	0	
その他																		
後肢の仮骨形成	+			*	*	*	*	NR	NR			0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0
後肢の潰瘍	+			*	*	*	*			4	2	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	4	2	

数値: 発現例数, NR: 異常なし, *: 検査せず, +: 軽度, 2): 切迫・途中死亡動物含む, 3): 切迫・途中死亡動物のみ検査

NOAEL (mg/kg)

雄, 4 mg/kg

雌, 4 mg/kg未満

NOAELの推定根拠とした変化

雄では、20 mg/kg群で肝細胞の肥大、肝臓の類洞の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ、その周囲にはリンパ球浸潤が認められた。また、腎臓では近位尿管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が認められた。さらに、腸間膜リンパ節で泡沫細胞集積、脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度の泡沫細胞集積が認められた。雌では、4 mg/kg群で肝臓の相対重量高値が認められた。