

7. 試験結果

7.1 一般状態の観察

成績を Table 1-1~1-3 に示した。

いずれの動物においても、投与及び回復期間を通じて異常はみられなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

7.2.1 詳細な一般状態の観察

(1) ホームケージ内観察

成績を Table 2-1~2-6 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

(2) 手に持つての観察

成績を Table 2-7~2-12 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

(3) オープンフィールド内観察

成績を Table 2-13~2-18 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 に示した。

1) 投与第 4 週目

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復第 2 週目

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

7.2.3 握力測定

成績を Table 2-21、2-22 に示した。

1) 投与第 4 週目

被験物質投与群の雌雄の握力測定は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

2) 回復第 2 週目

125mg/kg 投与群の雌雄の握力測定は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

7.2.4 自発運動量の測定

成績を Fig. 1~4 及び Table 2-23、2-24 に示した。

1) 投与第 4 週目

125 mg/kg 投与群の雌で 50 から 60 分に有意な高値が認められた。

2) 回復第 2 週目

125 mg/kg 投与群の雌で 50 から 60 分に有意な高値が認められた。

7.3 体重測定

成績を Fig.5 及び Table 3-1、3-2 に示した。

1) 投与期間

被験物質投与群の雌雄の体重は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかったが、投与期間中の体重増加量で 8mg/kg 投与群の雄に有意な低値が認められた。

2) 回復期間

125mg/kg 投与群の雌雄の体重は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

7.4 摂餌量測定

成績を Fig.6、7 及び Table 4-1、4-2 に示した。

1) 投与期間

8mg/kg 投与群の雄で投与第 10 日目に有意な低値が認められた。

2) 回復期間

125mg/kg 投与群の雌で回復第 14 日目に有意な高値が認められた。

7.5 尿検査(摂水量測定含む)

成績を Table 5-1～5-8 に示した。

1) 投与第 4 週目

定性項目で pH の低値傾向が 125mg/kg 投与群の雌雄で、潜血陽性例の増加傾向が 125mg/kg 投与群の雄で認められた。

2) 回復第 2 週目

定性及び定量項目とも対照群との間に明らかな差は認められなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1～6-4 に示した。

1) 投与期間終了時

白血球百分率において単球比率の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌で認められた。

2) 回復期間終了時

網状赤血球率の有意な低値が 125mg/kg 投与群の雄に、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮と血小板数の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌に認められた。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1～7-4 に示した。

1) 投与期間終了時

ALP の有意な高値が 30mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌雄に、総コレステロール及びリン脂質の有意な高値が 125 mg/kg 投与群の雌雄に、無機リンの有意な高値が 8mg/kg 投与群の雌に認められた。

2) 回復期間終了時

総たん白質の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1～8-8 に示した。

1) 投与期間終了時

- | | | |
|----|---|---|
| 脳 | : | 相対重量の有意な高値が 8mg/kg 投与群の雌に認められた。 |
| 肝臓 | : | 相対重量の有意な高値が 30mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。 |
| 脾臓 | : | 絶対重量の有意な低値が 8mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌に認められた。 |

B-5804

- 腎臓 : 相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雄に認められた。
- 精巣 : 相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群に認められた。
- 2) 回復期間終了時
- 肝臓 : 絶対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌に相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
- 精巣 : 絶対及び相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群に認められた。

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 に示した。

1) 投与期間終了時

- 精巣上体 : 結節が対照群の 1 例に認められた。
- 腎臓 : 腎盂拡張が 30 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
- 肝臓 : 一部小型化が 30mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
- 子宮 : のう胞が対照群の 1 例に認められた。

2) 回復期間終了時

- 精巣上体 : 小型化が対照群の 1 例に認められた。
- 精巣 : 小型化が対照群の 1 例に認められた。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1～10-4 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び腎臓に認められた。

- 腎臓 : 軽微な尿細管ののう胞状拡張が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微な尿細管の再生が 8mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微あるいは軽度な尿細管上皮細胞の好酸性小体が 125mg/kg 投与群の雄 3 例に認められた。剖検所見において腎盂拡張が認められた 30mg/kg 投与群の雄 1 例においては軽度な腎盂拡張が認められた。
- 肝臓 : 軽微あるいは軽度な肝細胞の小葉辺縁性空胞形成が対照群の雄 1 例と雌 3 例に、8mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例に、30mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 4 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例に、この内 30mg/kg 投与群の雄の 1 例は剖検所見において一部小型化が認められている。軽微な肝細胞の単細胞壊死が 125mg/kg 投与群

の雄 4 例と雌 2 例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌 1 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例に、軽微及び軽度な限局性の線維化が、30 及び 125mg/kg 投与群の雄各 1 例に、この内 30mg/kg 投与群の雄 1 例は剖検所見において一部小型化が認められている。軽微あるいは軽度な小葉中心性肝細胞肥大が 30mg/kg 投与群の雄 1 例に、125mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 3 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。

- | | | |
|------------|---|---|
| 精巣上体 | : | 軽度な精子肉芽腫が対照群及び 125mg/kg 投与群の各 1 例に認められた。この内の 1 例は剖検において結節が認められている。 |
| 眼球 | : | 軽度な網膜ロゼット形成が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。 |
| 心臓 | : | 軽微な限局性の心筋炎が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。 |
| 盲腸 | : | 軽微な粘膜の細胞浸潤が 125mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。 |
| 肺 | : | 軽微な動脈壁の石灰沈着が対照群の雄 1 例に、軽微な限局性の肺炎が、対照群と 125mg/kg 投与群の雄各 1 例に、軽微な骨化成が対照群の雄 1 例に認められた。 |
| 大腿部骨格筋 | : | 軽微な細胞浸潤が対照群の雌 1 例に認められた。 |
| 前立腺 | : | 軽微な間質性の細胞浸潤が対照群及び 125mg/kg 投与群の各 3 例に認められた。 |
| 脾臓 | : | 軽微な髄外造血が対照群の雄 1 例と雌 2 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。 |
| 胃 | : | 軽微な粘膜の鉍質沈着が対照群の雄 1 例に認められた。 |
| 甲状腺 | : | 軽微な異所性胸腺が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微な鰓後体のう胞が対照群の雌雄各 2 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。 |
| 子宮 | : | 剖検所見においてのう胞が認められた対照群の 1 例については軽度なう胞が認められた。 |
| 2) 回復期間終了時 | | |
| 精巣上体 | : | 剖検所見において小型化が認められた対照群の 1 例においては軽度な精子の減少が対照群の 1 例に認められた。 |

B-5804

- 腎臓 : 軽微な尿細管上皮細胞の好酸性小体が対照群及び125mg/kg投与群の雄各1例に認められた。
- 肝臓 : 軽微あるいは軽度な肝細胞の小葉辺縁性空胞形成が対照群の雄3例と雌1例に、125mg/kg投与群の雌1例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雄3例と雌1例に、軽微な小葉中心性肝細胞肥大が125mg/kg投与群の雄1例に認められた
- 精巣 : 剖検所見において小型化が認められた対照群の1例においては精細管の萎縮が認められた。

8. 考察

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Cri:CD (SD)] に 2-エチルヘキシルビニルエーテルを 0 (オリーブ油：対照群)、8、30 及び 125 mg/kg/日の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群及び 125 mg/kg 投与群はその後 2 週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態、機能検査及び握力測定で被験物質投与の影響は認められなかった。

自発運動量の測定では 125mg/kg 投与群の雌で投与第 4 週及び回復第 2 週の 50～60 分に高値が認められたが、0～60 分の測定値では自発運動量に変化が認められず、また、一過性の変化であることから被験物質投与との関連性はないと判断した。

体重では、投与期間中の体重増加量の低値が 8mg/kg 投与群の雄で認められたが、高用量群に同様な変化がみられていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

摂餌量では、低値が 8mg/kg 投与群の雄で投与第 10 日目に認められたが、一過性の変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、125mg/kg 投与群の雌で回復第 14 日目に高値が認められたが、投与期間に同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

尿検査では、pH の低値傾向が 125mg/kg 投与群の雌雄に、潜血陽性例の増加傾向が 125mg/kg 投与群の雄に認められた。これらの変化は、いずれも発現機序は明らかではないものの被験物質投与との関連性が疑われた。また、上記の変化は回復期間には認められず、回復性が認められた。

血液学検査では、白血球百分率における単球比率の高値が 125mg/kg 投与群の雌で認められたが、白血球数及び他の白血球百分率には異常が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。また、回復期間終了時において 125mg/kg 投与群の雄で網状赤血球率の低値が、125mg/kg 投与群の雌でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮と血小板数の高値が認められたがいずれも投与期間終了時には同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

血液化学検査では、ALP の高値が 30mg/kg 投与群の雄及び 125mg/kg 投与群の雌雄に、総コレステロール及びリン脂質の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。なお、これらの変化は回復期間には認められず、回復性が認められた。その他には、無機リンの高値が 8mg/kg 投与群の雌に認められたが、高用量群に同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。また、回復期間終了時において総たん白質の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められたが投与期間終了時には同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

病理学検査では、血液化学検査の結果を反映し、肝臓の組織学検査において小葉中心性肝細胞肥大が 30mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌雄に、単細胞壊死が 125mg/kg 投与群の雌雄にみられ、相対重量の高値も認められた。また、腎臓の組織学検査において尿細管上皮細胞に好酸性小体の発現頻度の増加が 125mg/kg 投与群の雄にみられ、相対重量の高値も認められた。更に、精巣の相対重量の高値が 125mg/kg 投与群で認められ、組織学的には重量の高値を示唆する変化はみられなかったが、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は回復期間終了時において、肝臓では絶対重量の高値が 125mg/kg 投与群の雌に相対重量の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄にみられたものの、他の変化はいずれも消失あるいは軽減し、回復性が認められた。また、腎臓ではいずれの変化も消失あるいは軽減し、回復性が認められた。更に精巣では、絶対及び相対重量の高値が 125mg/kg 投与群で認められ、明らかな回復性は認められなかった。その他、脾臓重量の低値が 125mg/kg 投与群の雌で投与終了時に認められたが、組織学検査に変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。上記の他、剖検所見あるいは器官重量にいくつかの変化が認められたが、それらの出現状況あるいは病理学的性状から、被験物質投与との関連性はないと判断した。

以上の結果から、本試験条件下における 2-エチルヘキシルビニルエーテルの無影響量は雄で 8mg/kg/day、雌で 30mg/kg/day と考えられた。なお、精巣重量の高値を除く他の変化については、いずれも休薬により回復性が認められた。

Table 1-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Male	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	8	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	30	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	125	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Female	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		8	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
			No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
30		No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
125		No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	