

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 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
一般状態																
胼胝	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
腫瘤	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	1
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	
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 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			-	▽	-	-	-	▽			-	-	-	-	-	-	▽
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
卵巣																	
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
卵巣嚢の拡張	+	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	3
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	1	0	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				-	-	-	-	▽	-			-	-	-	-	-	-	
精巢上体				-	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				-	-	-	-	△	-			-	-	-	-	▲	-	
精巢上体				-	NA	▽	NA	-	NA			-	NA	-	NA	△	NA	
精巢				-	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.

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	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	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	6**	2
リポフスチン沈着																	
明細胞性の変異肝細胞巢	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	1	NE	7	0	6	0
	++	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																	
肝細胞の巢状壊死	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	2	NE	2	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	+	0	0	1	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	0	0
肝細胞脂肪変性																	
小葉辺縁部の	+	0	1	0	NE	0	0	0	0	1	2	0	NE	0	0	0	0
肝細胞脂肪変性	++	0	0	0	NE	0	0	0	0	1	0	2	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																	
肝細胞腺腫	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
好塩基性の変異肝細胞巢	+	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																	
巢状の腺房萎縮	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	1	0
巢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
肺動脈の鉍質沈着	+	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
赤脾髓の褐色色素沈着	+	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.

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	
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
皮髄境界部の鉍質沈着	+	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	0
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
腎乳頭部の鉍質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	3	NE	NE	NE	NE	2	1
腎盂の鉍質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	3	NE	NE	NE	NE	0	1
尿管上皮の過形成	+	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.

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
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)																	
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																	
後鰓体遺残	+	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																	
胼胝部位(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	
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															
(死亡例)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
食道																
潰瘍							0				0					1
胃																
腺胃びらん							0				1					0
前胃穿孔性潰瘍							0				0					1
肝臓																
小葉中心部の肝細胞肥大							1				0					0
小葉中心部の 肝細胞空胞化							0				1					0
小葉中心部の肝細胞壊死							0				1					0
肺																
出血							1				0					0
浮腫							1				0					0
肺胞内の泡沫細胞集積							0				1					0
胸腺																
出血							1				0					0
萎縮							0				1					1
							0				1					0
腸間膜リンパ節																
萎縮							0				1					0
脾臓																
白脾髄の萎縮							0				1					1
髓外造血							0				2					0
赤脾髄の褐色色素沈着							0				0					1
骨髓(胸骨)																
造血亢進							0				2					0
骨髓(大腿)																
造血亢進							0				2					0
心臓																
単核細胞浸潤							0				1					0
大動脈																
中膜の鈣質沈着							0				1					0
腎臓																
皮質の鈣質沈着							0				1					0
腎芽腫							0				1					0
好塩基性尿細管							0				1					0
精巣																
精細管萎縮							0				1					NA
前立腺																
前立腺炎							0				1					NA
卵巣																
萎縮							NA				NA					1
腔																
内腔への好中球滲出							NA				NA					1
乳腺																
腺房/導管拡張							0				0					1
下垂体																
後葉の嚢胞							1				0					0
前葉の腺腫							0				0					1
甲状腺																
後鰓体遺残							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 (死亡例ー続き)	検査例数		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
副腎									0								0	
束状帯のびまん性の 皮質細胞肥大	+										1							
その他											1/1						NE	
前肢の横紋筋肉腫	+								NE								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)に伴う二次的変化と判断した.</p>	

要約

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をラットに 13 または 52 週間反復経口投与した。投与量は、雄で 0 (対照群), 0.1, 0.5 および 2.5 mg/kg, 雌で 0 (対照群), 0.5, 2.5 および 12.5 mg/kg とした。

1. 一般状態

投与期間を通して、全例で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

2. 体重

体重の低値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与 36 日以降に認められた。

3. 摂餌量

摂餌量の高値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与 120 日以降に認められた。

4. 尿検査

投与 13 週時では、尿浸透圧および尿比重の高値が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

投与 52 週時では、投与 13 週時と同様な変化として、尿浸透圧の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、尿比重の高値が 0.5 mg/kg 群の雄に認められた。投与 13 週時にみられなかった変化として、尿量の高値と本変化に伴う尿浸透圧の低値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

5. 血液学的検査

投与 13 週終了時では、血小板数の高値と赤血球数の低値が 2.5 mg/kg 群の雄に、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、血小板数の高値が 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、赤血球数およびヘマトクリット値の低値ないし低値傾向が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。投与 13 週終了時にみられなかった変化として、PT および APTT の延長ないし延長傾向が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

6. 血液生化学的検査

投与 13 週終了時では、A/G 比、アルブミン百分比および ALP の高値ないし高値傾向と α_2 -および β -グロブリンの低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、グルコースおよび BUN の高値と α_1 -グロブリンの低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、総蛋白質の高値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、A/G 比および ALP の高値ないし高値傾向と α_1 -および α_2 -グロブリンの低値ないし低値傾向が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、アルブミン百分比の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、BUN の高値と β -グロブリンの低値が 2.5 mg/kg 群の雄に、グルコースの高値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

7. 剖検

投与 13 週終了時では、肝臓の肥大が 2.5 mg/kg 群の雄 5 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の肥大が 0.5 mg/kg 群の雄 7 例、2.5 mg/kg 群の雄 9 例および 12.5 mg/kg 群の雌 5 例に認められた。投与 13 週終了時にみられなかった変化として、肝臓の灰白色斑が 2.5 mg/kg 群の雄 2 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

8. 器官重量

投与 13 週終了時では、肝臓の絶対および相対重量の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌にみられ、腎臓の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雄で認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の絶対および相対重量の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌にみられ、腎臓の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雄で認められた。

9. 病理組織学的検査

投与 13 週終了時では、肝臓の小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 3 例と 2.5 mg/kg 群の 9 例に、雌では 12.5 mg/kg 群の 6 例に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 5 例と 2.5 mg/kg 群の 8 例に、雌では 12.5 mg/kg 群

の4例に認められた。投与13週終了時にみられなかった変化として、肝細胞への軽度なりポフスチン沈着が2.5 mg/kg 群の雄6例と12.5 mg/kg 群の雌2例に、軽度ないし中等度な明細胞性変異肝細胞巣が0.1 mg/kg 群の雄1例と0.5および2.5 mg/kg 群の雄各7例に、軽度な嚢胞状変性が0.1および0.5 mg/kg 群の雄各2例と2.5 mg/kg 群の雄4例に認められた。また、2.5 mg/kg 群の雄では、肝細胞の軽度な巣状壊死の発生頻度が、対照群と比較してやや増加する傾向が認められた（発生頻度：4/10例）。

上述の肝細胞肥大は、小葉中心部にみられていること、かつ肥大した肝細胞の細胞質が好酸性顆粒状を呈していたことから、ペルオキシゾームの増加の可能性が考えられた。また、リポフスチン沈着、明細胞性変異肝細胞巣および嚢胞状変性については、ペルオキシゾームの増加に伴った二次的変化の可能性が推察された。

以上のことから、本試験条件下における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の無影響量 (NOEL) は、雄で0.1 mg/kg/day, 雌で2.5 mg/kg/day と判断した。

試験成績

1. 一般状態の観察

観察結果を Table 1, 2 および Appendix 1, 2 に示した.

1) 生存例

被験物質投与に起因したと考えられる変化は認められなかった.

投与期間中に、胼胝 (後肢) が各被験物質群の雌雄に、胼胝に伴う腫脹 (後肢) が 2.5 mg/kg 群の雄に、一過性の歯の異常 (上顎切歯の歯折) が 0.5 mg/kg 群の雄に、腫瘤 (右腋窩部または腹部) が 2.5 および 12.5 mg/kg 群の雌に、脱毛 (頸部から胸部および上腕部から前腕部) が 12.5 mg/kg 群の雌にそれぞれ認められたが、高用量 (雄で 2.5 mg/kg, 雌で 12.5 mg/kg) 群に同様な変化がないか、あるいは対照群と比較して発現頻度に明らかな差がないことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した.

2) 死亡例

投与期間中に、0.1 mg/kg 群の雄 2 例と 2.5 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した. また、12.5 mg/kg 群の雌 1 例を試験途中で解剖した.

上記の死亡例のうち、0.1 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 232) では、投与 114 日から活動性低下と赤色尿、投与 146 日から下腹部汚染が散見され、投与 151 日から腫瘤 (右腹部)、投与 206 日から呼吸緩徐、投与 230 日に消瘦を呈したのち、投与 231 日に死亡した. 同群の別の 1 例 (No. 238) では、投与 322 日から腫脹 (右前肢)、投与 350 日から活動性低下、皮膚蒼白および眼球蒼白が認められ、投与 357 日に呼吸緩徐、体温低下および腹臥位を呈したのち死亡した.

2.5 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 278) では、投与 54 日に死亡するまで、異常所見は何ら認められなかった.

12.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) では、投与 341 日から活動性低下と鼻周囲汚染、投与 349 日から斜傾、投与 351 日から呼吸緩徐がみられ、投与 354 日に横臥位と呼吸困難を呈したことから、本例を瀕死状態と判断し、投与 354 日に試験途中で解剖した.

上記の死亡例および途中剖検例では、後述するように病理組織学的検査で死因となりうる被験物質投与に起因した変化が認められていないことから、自然発生性の変化によるものと判断した.

2. 体重測定

測定結果を Figure 1, 2, Table 3 および Appendix 3, 4 に示した.

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、投与 36 日以降に体重の低値が認められた.

死亡例では、0.1 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 238) で 58.4 g/28 day の体重減少、12.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) で投与 344 日に 83.8 g/28 day の体重減少が、いずれも投与 344 日に認められた。

3. 摂餌量の測定

測定結果を Figure 3, 4, Table 4 および Appendix 5, 6 に示した。

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、投与 120 日以降に摂餌量の高値が認められた。なお、摂餌量の高値は、12.5 mg/kg 群の雌にもみられたが、投与最終日にのみ認められた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。

そのほか、摂餌量の低値が 0.1 mg/kg 群の雄に、摂餌量の高値が 0.5 mg/kg 群の雄に散見されたが、一過性の変化であるか、あるいは本変化の発現時期に高用量群では同様な変動を示さなかったことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。

死亡例では、0.5 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 238) と 2.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) で投与 344 日に摂餌量の低値が認められた。

4. 尿検査

検査結果を Table 5, 6 および Appendix 7~10 に示した。

1) 投与 13 週

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、尿浸透圧および尿比重の高値が認められた。

2) 投与 52 週

投与 13 週時と同様な変化として、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で、尿浸透圧の高値が認められた。これに加えて、0.5 mg/kg 群の雄で尿比重の高値がみられたが、2.5 mg/kg 群に同様な変動は認められなかった。

投与 13 週時にみられなかった変化として、12.5 mg/kg 群の雌で、尿量の高値と本変化に伴う尿浸透圧の低値が認められた。

5. 血液学的検査

検査結果を Table 7, 8 および Appendix 11~15 に示した。

1) 投与 13 週

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、血小板数の高値が認められた。また、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄でヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値が認められた。これに加えて、2.5 mg/kg 群の雄では、赤血球数の低値が認められた。

そのほか、12.5 mg/kg 群の雌で、ヘマトクリット値および MCV の低値と MCHC の高値が認められたが、赤血球数自体に変動はみられないこと、かつ投与 52 週時に同様な変動はみられなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.5 mg/kg 群の雄で、非染色性大型細胞数の高値が認められたが、高用量群に同様な変化はみられなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

2) 投与 52 週

投与 13 週終了時と同様な変化として、2.5 mg/kg 群の雄で、血小板数の高値が認められた。これに加えて、12.5 mg/kg 群の雌でも血小板数の高値が認められた。また、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で赤血球数およびヘマトクリット値の低値ないし低値傾向が認められた。

投与 13 週時にみられなかった変化として、PT および APTT の延長ないし延長傾向が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

6. 血液生化学的検査

検査結果を Table 9, 10 および Appendix 16~20 に示した。

1) 投与 13 週終了時

0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、対照群と比較して、A/G 比、アルブミン百分比および ALP の高値ないし高値傾向と α_2 -および β -グロブリンの低値がみられ、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で、グルコースおよび BUN の高値と α_1 -グロブリンの低値が認められた。また、12.5 mg/kg 群の雌では、総蛋白質の高値も認められた。

そのほか、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄でナトリウムの低値とカリウムの高値、2.5 mg/kg 群の雄で無機リンの高値が認められたが、同様な変動は投与 52 週時に認められなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.5 および 12.5 mg/kg 群の雌で、総ビリルビンの低値がみられたが、極めて軽微な減少性の変動であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

2) 投与 52 週終了時

投与 13 週終了時と同様な変化として、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、対照群と比較して、A/G 比および ALP の高値ないし高値傾向と α_1 -および α_2 -グロブリンの低値ないし低値傾向がみられ、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で、アルブミン百分比の高値が認められた。また、2.5 mg/kg 群の雄では、BUN の高値と β -グロブリンの低値がみられ、12.5 mg/kg 群の雌では、グルコースの高値も認められた。

そのほか、12.5 mg/kg 群の雌で、総ビリルビンの低値がみられたが、極めて軽微な減少性の変