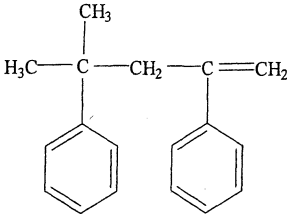


反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験結果報告書

1. 一般的事項

新規化学物質等の名称 (IUPAC命名法による)	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene (2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン)		
別 名	2,4-Diphenyl-4-methyl-1-pentene		
C A S 番号	No. 6362-80-7		
構造式又は示性式 (いずれも不明の場合は、 その製法の概要)			
分子量	236.36		
試験に供した新規 化学物質の純度 (%)	96.97%		
試験に供した新規 化学物質のロット番号	412220		
不純物の名称 及び含有率	2,4-Diphenyl-4-methyl-2-pentene 2.54%		
蒸気圧	11Pa (170℃)		
対水溶解度	—		
1-オクタノール/水分配係数	—		
融 点	-82℃		
沸 点	310℃		
常温における性状	無色透明の液体でスチレン臭がある		
安定性	—		
溶媒に対する溶解度等	溶媒	溶解度	溶媒中の安定性
	—	—	—

[備 考] 物理化学的性状は、可能な限り記入すること。

1. 「蒸気圧」の欄には、被験物質の蒸気圧を記入すること。
2. 「分配係数」の欄には、分配係数、測定温度及び分配係数の測定に用いた溶媒名を記入すること。
3. 「安定性」の欄には、温度、光等に対する安定性を記入すること。
4. 「溶媒に対する溶解度等」の欄には、被験物質の溶媒に対する溶解度及びその溶媒中での安定性を記入すること。

2. 急性毒性試験又は反復投与予備試験等

試験 №	試験の種類 及び期間	動 物 種	1 群当たり の動物数	投 与 経 路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 又はNOEL (mg/kg)	実験場所
1	単回投与毒性試験	ラット Crj:CD (SD) IGS	雌6匹	強制経口 投与	300、2000	GHSのカテゴリリー4に 分類される。2000 mg/ kg群で死亡例が3/6例に 認められたが、300 mg/ kg群では死亡例は認め られなかった。	(株)日本バイオ リサーチセンタ ー 羽島研究所
2	投与量設定試験 (14日間)	ラット CrI:CD (SD)	雄 5匹	強制経口 投与	0、250、500、 1000	1000 mg/kg群で死亡例 が1例に認められ、体重 の低値もみられた。500 mg/kg群では、一般状態、 体重、摂餌量及び剖検 所見に異常はみられな かった。	(株)日本バイオ リサーチセンタ ー 羽島研究所

* NOEL: no observed effect level

3. 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

1) 反復投与毒性

被験物質投与期間		雄:2005年10月5日～2005年11月15日[計42日間], 雌(試験群):2005年10月5日～2005年11月29日[計44～56日間] 雌(回復群):2005年10月6日～2005年11月16日[計42日間]															
使用動物種・系統		ラット, Crl:CD(SD)															
投与経路		1群当たりの動物数 強制経口投与 対照群, 低用量群, 中用量群, 高用量群: 雄各12匹, 雌各12匹 (回復群: 対照群, 中用量群, 高用量群; 雌雄各6匹, 低用量群; 雄6匹)															
被験物質の純度 96.97%	投与量	対照群		低用量群		中用量群		高用量群		回復群							
	(mg/kg)	0		45		180		720		0		45		180		720	
	性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
体重変化				—	—	—	—	▼ ^{b)}	▼ ^{c)}			—	*	—	▽ ^{d)}	▽ ^{e)}	—
摂餌量				—	—	—	—	▲ ^{a)f)}	△ ^{a)g)}			—	*	—	▽ ^{a)h)}	△ ^{a)i)}	▲ ^{a)j)}
一般状態 (投与期間) (N)		12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	*	6	6	6	6
流涎 (N)		—	—	—	—	12 ^{a)}	12 ^{a)}	12 ^{a)}	12 ^{a)}	—	—	—	*	—	5 ^{a)}	—	6 ^{a)}
被毛の汚れ (N)		—	—	—	—	—	—	1	4	—	—	—	*	—	—	—	2
体温下降 (N)		—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	*	—	—	—	—
自発運動の低下 (N)		—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	*	—	—	—	1
鼻の周囲の汚れ (N)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*	—	—	—	1
口の周囲の汚れ (N)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	*	—	—	—	1
死亡 (N)		—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	*	—	—	—	1
一般状態 (妊娠期間) (N)		*	11	*	12	*	11	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*
流涎 (N)		*	—	*	—	*	9 ^{a)}	*	10 ^{a)}	*	*	*	*	*	*	*	*
被毛の汚れ (N)		*	—	*	—	*	—	*	1	*	*	*	*	*	*	*	*
一般状態 (哺育期間) (N)		*	11	*	12	*	11	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*
流涎 (N)		*	—	*	—	*	4 ^{a)}	*	10 ^{a)}	*	*	*	*	*	*	*	*
機能観察所見 (N)		12	12	12	12	12	12	12	12	*	6	*	*	*	6	*	6
FOB 流涎				—	—	△ ^{a)}	—	▲ ^{a)}	▲ ^{a)}	*	*	*	*	*	▲ ^{a)}	*	▲ ^{a)}
立ち上がり回数				—	—	—	—	▽ ^{a)}	—	*	*	*	*	*	—	*	—
毛の状態				—	—	—	—	—	△	*	*	*	*	*	—	*	—
毛づくろい回数				—	▽ ^{a)}	—	▽ ^{a)}	—	—	*	*	*	*	*	—	*	—
感覚反応				—	—	—	—	—	—	*	*	*	*	*	*	*	*
握力				—	—	—	—	—	—	*	*	*	*	*	*	*	*
自発運動量				—	—	—	—	—	—	*	*	*	*	*	*	*	*
尿所見 (N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	5
尿量				—	—	—	—	▲	↑	—	—	—	*	—	—	—	—
比重				—	—	—	—	▼	—	—	—	—	*	—	—	—	—
血液学的所見 (N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	5
赤血球数				—	—	—	—	—	▽			—	*	—	—	—	—
ヘマトクリット値				—	—	—	—	—	▽			—	*	—	—	—	—
プロトロンビン時間				—	▽ ^{a)}	▲	▼ ^{a)}	▲	▼ ^{a)}			—	*	—	—	—	—
活性化部分トロンボ				—	—	▲	—	▲	▲			—	*	—	—	—	—
プラスチン時間				—	—	—	—	—	—			—	*	—	—	—	—
フィブリノーゲン濃度				—	—	—	—	▲	—			—	*	—	—	—	—
白血球数				—	—	—	△ ^{a)}	—	—			—	*	—	—	—	—
血液生化学的所見 (N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	5
AST				—	—	—	—	▼ ^{a)}	—			—	*	—	—	—	—
γ-GTP				—	—	—	—	▲	▲			—	*	—	—	▲	—
総蛋白				—	—	—	△	▲	△			—	*	—	—	—	—
アルブミン				—	—	—	—	▲	—			—	*	—	—	—	—
A/G				—	—	—	▽ ^{a)}	△	—			—	*	—	—	—	—
総ビリルビン				—	—	—	—	△	△			—	*	—	—	—	—
ブドウ糖				—	—	—	—	—	▼			—	*	—	—	—	—
総コレステロール				—	—	—	—	▲	—			—	*	—	—	—	△ ^{a)}
カリウム				—	—	▽ ^{a)}	—	—	—			—	*	—	—	—	—
塩素				—	—	—	▽ ^{a)}	▽	—			—	*	—	—	—	▽ ^{a)}
カルシウム				—	—	△	—	▲	—			—	*	—	—	—	—
肉眼的所見																	
生存例 (N)		6	12	6	12	6	12	6	11	6	6	6	*	6	6	6	5
肝臓 癒着 (N)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 ^{a)}	*	—	—	—	—
肉眼的所見																	
死亡例 (N)		*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	*	1
胸腺 萎縮 (N)		*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	*	1
脾臓 萎縮 (N)		*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	*	—
副腎 腫大 (N)		*	*	*	*	*	*	*	—	*	*	*	*	*	*	*	1

*: 検査せず。

—: 変化なし, あるいは対照群との間に有意差なし。

↑↓: 傾向, △▽: 5%有意差, ▲▼: 1%有意差。

a): 毒性学的影響ではないと判断, b): 投与4-42日, c): 投与4日, 妊娠0, 14, 21日, d): 投与36日, 回復4日, e): 回復4日,

f): 投与33, 37, 40日, g): 妊娠2日, h): 投与9日, i): 回復2, 12日, j): 投与19, 23, 26日

被験物質の純度 96.97%	投与量	対照群		低用量群		中用量群		高用量群		回復群											
	(mg/kg)	0		45		180		720		0		45		180		720					
	性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀				
器官重量変化(N)		6	11	6	12	6	10	6	9	6	6	6	*	6	6	6	5				
絶対重量	甲状腺			—	—	—	—	△	↑			△ ^{a)}	*	—	—	△	—				
	肝臓			△	—	▲	▲	▲	▲			—	*	—	—	↑	↑				
	腎臓			—	—	▲	—	▲	—			—	*	—	—	↑	↑				
	精巣		*	—	*	—	*	↑	*		*	—	*	—	*	—	*				
	卵巣	*		*	—	*	—	*	▽ ^{a)}	*	*	*	*	—	*	—	—				
	脳			—	—	—	—	△ ^{a)}	—			—	*	—	—	—	—				
	下垂体			—	—	—	—	—	—			—	*	—	△ ^{a)}	—	—				
	甲状腺			—	—	—	—	▲	△			△ ^{a)}	*	—	—	▲	—				
	肝臓			△	—	▲	▲	▲	▲			—	*	—	—	▲	▲				
	腎臓			—	—	▲	—	▲	—			—	*	—	—	△	△				
精巣		*	—	*	—	*	△	*	*	*	*	*	*	*	—	*	*				
投与量						対照群				低用量群				中用量群				高用量群			
(mg/kg)						0				45				180				720			
性別						♂				♂				♂				♂			
Grade						— ± +~				— ± +~				— ± +~				— ± +~			
病理組織学的所見 (N)																					
投与期間終了時																					
心臓	細胞浸潤			4	2	0	*	*	*	*	*	*	*	6	0	0	0				
肺	血管壁の鉍質沈着			6	0	0	*	*	*	*	*	*	*	3	3 ^{a)}	0	0				
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大			6	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	0	6	6				
	肝細胞の好塩基性変化			6	0	0	5	1	0	0	6	0	0	6	0	0	0				
	限局性の肝細胞壊死			5	1	0	6	0	0	6	0	0	4	2 ^{a)}	0	0	0				
空腸	パイエル板の鉍質沈着			5	1	0	*	*	*	*	*	*	*	4	2 ^{a)}	0	0				
腎臓	尿細管上皮の硝子滴			6	0	0	6	0	0	6	0	0	3	3	0	0	0				
	尿細管上皮の変性			6	0	0	6	0	0	5	1	0	5	1	0	0	0				
前立腺	細胞浸潤			3	3	0	*	*	*	*	*	*	6	0	0	0	0				
甲状腺	濾胞上皮のびまん性過形成			4	1	1	5	1 ^{a)}	0	3	2 ^{a)}	1 ^{a)}	0	1	5	5	5				
回復期間終了時																					
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大			6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0				
	癒着			6	0	0	5	1 ^{a)}	0	6	0	0	6	0	0	0	0				
腎臓	尿細管上皮の硝子滴			5	1	0	6	0	0	5	1 ^{a)}	0	6	0	0	0	0				
	尿細管上皮の変性			6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0				
甲状腺	濾胞上皮のびまん性過形成			6	0	0	5	1 ^{a)}	0	4	2 ^{a)}	0	3	3	0	0	0				
	異所性胸腺			6	0	0	5	1 ^{a)}	0	6	0	0	6	0	0	0	0				
性別						♀				♀				♀				♀			
Grade						— ± +~				— ± +~				— ± +~				— ± +~			
病理組織学的所見 (N)																					
死亡例																					
全器官・組織	死後変化			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	2				
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	2				
投与期間終了時																					
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大			6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	6				
	肝細胞の好塩基性変化			6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0				
脾臓	髄外造血			3	3	0	*	*	*	*	*	*	2	4 ^{a)}	0	0	0				
腎臓	集合管上皮の増生			6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	0	1	0	0				
	尿細管の拡張			6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0				
甲状腺	濾胞上皮のびまん性過形成			6	0	0	4	2 ^{a)}	0	5	1 ^{a)}	0	3	3	0	0	0				
回復期間終了時																					
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大			6	0	0	*	*	*	6	0	0	3	2	0	0	0				
腎臓	嚢胞			6	0	0	*	*	*	5	1 ^{a)}	0	5	0	0	0	0				
NOEL		雄：45 mg/kg/day 未満。 雌：45 mg/kg/day.																			
NOEL の推定根拠 とした変化		雄では、45 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたため。 雌では、180 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたため。																			

* NOEL: no observed effect level

—: 変化なし, あるいは対照群との間に有意差なし. ±: ごく軽度, +~: 軽度, 中等度, 高度.

↑↓: 傾向. △▽: 5%有意差. ▲▼: 1%有意差.

a): 毒性学的影響ではないと判断