

2) 生殖発生毒性

投与量	対照群	低用量群	中用量群	高用量群
(mg/kg)	0	45	180	720
親動物				
発情回数	3.5	3.3	3.4	2.9 ↓
交尾率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率(%)	91.7	100.0	91.7	90.9
妊娠黄体数	15.9	14.7	15.7	12.2 ▼
着床数	14.9	14.1	14.8	9.1 ▼
着床率(%)	93.8	96.2	94.3	74.1 ↓
妊娠母獣数	11	12	11	10
生児出産母獣数	11	12	11	10
出産率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠期間	22.1	22.1	22.0	22.5
新生児				
総出産児数	13.7	13.4	14.2	8.0 ▼
分娩率(%)	90.2	94.2	95.8	79.9 ↓
児の出産率(%)	90.4	94.2	95.8	80.0 ↓
生存児数 (哺育 0 日)	13.5	13.3	14.2	7.2 ▼
出生率(%)	98.2	98.6	100.0	92.1
性比 (♂/♀, 哺育 0 日)	0.96	1.00	1.03	1.13
生存児数 (哺育 4 日)	13.4	12.9	12.8	7.0 ▼
生存率(%)	99.2	97.4	90.3	90.0
性比 (♂/♀, 哺育 4 日)	0.94	1.00	1.01	1.14
体重 (哺育 0 日)		—/—	—/—	▲/↑
体重 (哺育 4 日)		—/—	—/—	▲/↑
外表異常所見	—	—	—	—
剖検所見	—	—	—	—
NOEL	親動物: 雄 180 mg/kg/day. 雌 180 mg/kg/day. 児動物: 180 mg/kg/day.			
NOEL の推定根拠 とした変化	雄では, 720 mg/kg 投与で精巣重量に影響が認められたため. 雌では, 720 mg/kg 投与で性周期, 妊娠黄体数, 着床数及び着床率に影響が認められたため. 児動物では, 720 mg/kg 投与で総出産児数, 哺育 0 日の新生児数, 分娩率, 児の産出率及び哺育 4 日の生存児数, 雌雄体重に影響が認められたため.			

* NOEL: no observed effect level

—/—: ♂/♀

交尾率(%) = (交尾確認動物数/交配動物数) × 100

受胎率(%) = (妊娠確認動物数/交尾確認動物数) × 100

着床率(%) = (着床数/妊娠黄体数) × 100

出産率(%) = (新生児出産母獣数/妊娠母獣数) × 100

妊娠期間 = 哺育 0 日[分娩確認日] (年月日) - 妊娠 0 日 (年月日)

分娩率(%) = (総出産児数/着床数) × 100

児の出産率(%) = (哺育 0 日新生児数/着床数) × 100

出生率(%) = (哺育 0 日生存児数/総出産児数) × 100

生存率(%) = (哺育 4 日生存児数/哺育 0 日生存児数) × 100

—: 変化なし, あるいは対照群との間に有意差なし.

↑ ↓: 傾向. ▲ ▼: 1% 有意差.

被験物質名：2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン(CAS No.6362-80-7)

試験系：CrI:CD(SD)雌雄ラット(SPF)

試験委託者：厚生労働省 医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室
東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号

試験施設：株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所
岐阜県羽島市福寿町間島 6 丁目 104 番地

試験目的：当試験は、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンが継続的に人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンを雌雄ラットに反復経口投与し、毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの雌雄動物の生殖行動に及ぼす影響を検討した。

準拠したガイドライン：

OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (422)

遵守した GLP：

新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準

(平成 15 年 11 月 21 日、薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環企発第 031121004 号)

OECD PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE

(OECD 化学物質の安全性試験の実施に関する基準)

遵守した動物の福祉に関する法令など：

「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号、平成 11 年 12 月 22 日改正)、「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号、平成 14 年 5 月 28 日一部改正)、「動物実験に関する指針」(昭和 62 年 5 月 22 日社団法人日本実験動物学会)及び株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所「動物実験倫理委員会規則」

試験開始日：2005 年 8 月 25 日

試験終了日：2007 年 1 月 30 日

要約

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、720 mg/kgを高用量とし、以下180及び45 mg/kgとした。対照として媒体(トウモロコシ油)投与群を設けた。各群の使用動物数は試験群を雌雄各12例とし、雄では各群ともそのうち半数を回復群とした。雌では、試験群とは別に対照群、180及び720 mg/kg群に各6例の回復群を設けた。

I. 反復投与毒性

1. 一般状態及び死亡状況

死亡例は、720 mg/kg群で試験群雌1例(投与9日)と回復群雌1例(投与14日)に認められた。

720 mg/kg群の死亡例で被毛の汚れ、自発運動の低下、体温下降、鼻周囲の汚れあるいは口周囲の汚れがみられた。720 mg/kg群の雌雄の生存例では、被毛の汚れがみられた。なお、雌雄とも720及び180 mg/kg群で投与直後に一過性の流涎がみられたが、毒性症状とはみなさなかった。

2. 体重及び摂餌量

体重は、720 mg/kg群の雄で投与期間を通して低値、雌で交配開始前に一過性の低値、妊娠0、14及び21日に低値がみられた。回復期間には、雄の体重は回復した。摂餌量は、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

3. 行動機能 (FOB) 観察、感覚反応検査、握力測定及び自発運動量測定

行動機能 (FOB)、感覚反応、握力及び自発運動量では、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

4. 尿検査、血液学検査及び血液生化学検査

尿検査において、投与期間終了時に雄では720 mg/kg群で尿量の高値及び尿比重の低値、雌では720 mg/kg群で尿量の高値傾向がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。

血液学検査において、投与期間終了時に雄では720及び180 mg/kg群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、720 mg/kg群でフィブリノーゲン濃度の高値、雌では720 mg/kg群で赤血球数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延長がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。

血液生化学検査において、投与期間終了時に雄では720 mg/kg群で γ -GTP、総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、総コレステロール及びCaの高値並びにClの低値、180 mg/kg群でCaの高値、雌では720及び180 mg/kg群で総蛋白の高値、720 mg/kg群でブドウ糖の低値、 γ -GTP

及び総ビリルビンの高値がみられた。回復期間終了時には、雄では 720 mg/kg 群で γ -GTP の高値がみられたが、雌では投与に起因する変化は認められなかった。

5. 剖検所見及び器官重量

剖検において、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

器官重量において、投与期間終了時に雄では 720, 180 及び 45 mg/kg 群で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値、720 及び 180 mg/kg 群で腎臓の絶対重量及び相対重量の高値、720 mg/kg 群で甲状腺及び精巣の絶対重量及び相対重量の高値傾向あるいは高値、雌では 720 及び 180 mg/kg 群で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値、720 mg/kg 群で甲状腺の絶対重量及び相対重量の高値傾向あるいは高値がみられた。回復期間終了時には、雄では 720 mg/kg 群で肝臓、腎臓及び甲状腺の絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向、雌では 720 mg/kg 群で肝臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。

6. 病理組織学検査

投与期間終了時には、雄では肝臓にごく軽度～中等度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例と 45 mg/kg 群の 1 例、ごく軽度又は軽度の肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例と 45 mg/kg 群の 1 例、腎臓にごく軽度の尿細管上皮の硝子滴が 720 mg/kg 群の 3 例及びごく軽度の尿細管上皮の変性が 720 及び 180 mg/kg 群の各 1 例、甲状腺にごく軽度又は軽度の濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群の 6 例全例にみられた。ごく軽度又は軽度の甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、180 mg/kg 群の 3 例、45 mg/kg 群の 1 例と対照群の 2 例にみられたが、偶発例と判断した。雌では、肝臓にごく軽度又は軽度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例、ごく軽度の肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例、腎臓に軽度の集合管上皮の増生及びごく軽度の尿細管の拡張が 720 mg/kg 群の 1 例、甲状腺にごく軽度の濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群の 3 例にみられた。甲状腺のごく軽度の濾胞上皮のびまん性過形成は、180 mg/kg 群の 1 例と 45 mg/kg 群の 2 例にみられたが、偶発例と判断した。

回復期間終了時には、雄では肝臓にごく軽度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群の 6 例全例と 180 mg/kg 群の 1 例、腎臓にごく軽度の尿細管上皮の変性が 720 mg/kg 群の 1 例、甲状腺にごく軽度の濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群の 3 例、180 mg/kg 群の 2 例と 45 mg/kg 群の 1 例にみられた。甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群でその頻度は高かった。雌では、肝臓にごく軽度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群の 2 例にみられた。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物の生殖発生に及ぼす影響

720 mg/kg 群では、交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向がみられた。交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、受胎率、妊娠期間、出産率、分娩状態及び哺育状態には、投与に起因する変化はみられなかった。

2. 児動物 (F₁) に及ぼす影響

720 mg/kg 群では、総出産児数、哺育 0 日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育 4 日の生存児数の低値あるいは低値傾向がみられた。また、720 mg/kg 群では、哺育 0 及び 4 日の雌雄平均体重及び一腹平均体重の高値あるいは高値傾向、哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重の低値がみられた。一般状態、外表及び剖検において、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの無影響量は、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ことから 45 mg/kg/day 未満、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ことから 45 mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では 720 mg/kg 投与で精巣重量に影響が認められたことから 180 mg/kg/day、雌では 720 mg/kg 投与で性周期、妊娠黄体数、着床数及び着床率に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。児動物への無影響量は、720 mg/kg 投与で総出産児数、哺育 0 日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育 4 日の生存児数、雌雄体重に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。

結果

I. 反復投与毒性

1. 一般状態

1.1. 雄 (Table 1-1～1-5, Appendix 1-1～1-4)

死亡例及び瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

投与期間中には、720 mg/kg 群では投与直後に一過性の流涎が 12 例全例及び被毛の汚れが 1 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 12 例全例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

回復期間中には、いずれの群とも一般状態の異常はみられなかった。

1.2. 試験群雌 (Table 2-1, 2-2, 3-1, 3-2 及び 4, Appendix 2-1～2-4, 3-1～3-4 及び 4-1～4-4)

720 mg/kg 群では、投与 9 日に 1 例(No. F04457)が死亡した。180 及び 45 mg/kg 群並びに対照群では、死亡例及び瀕死例は認められなかった。

720 mg/kg 群の死亡例(No. F04457)において、投与 2～7 日の投与直後に一過性の流涎、投与 4～8 日に被毛の汚れ、投与 5～8 日に体温下降及び投与 8 日に自発運動の低下がみられた。

交配開始前及び交配期間中には、720 mg/kg 群の生存例では投与直後に一過性の流涎が 11 例全例及び被毛の汚れが 3 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 12 例全例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

妊娠期間中には、720 mg/kg 群では投与直後に一過性の流涎が 10 例全例及び被毛の汚れが 1 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 9 例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

哺育期間中には、720 mg/kg 群では投与直後に一過性の流涎が 10 例全例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 4 例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

1.3. 回復群雌 (Table 5-1～5-5, Appendix 5-1～5-3)

720 mg/kg 群では、投与 14 日に 1 例(No. F04476)が死亡した。180 mg/kg 群及び対照群では、死亡例及び瀕死例は認められなかった。

720 mg/kg 群の死亡例(No. F04476)において、投与 3, 5, 6, 8～10 日の投与直後に一過性の流涎、投与 2, 11～13 日に被毛の汚れ、投与 13 日に自発運動の低下、鼻周囲の汚れ及び口周囲の汚れがみられた。

投与期間中には、720 mg/kg 群の生存例では投与直後に一過性の流涎が 5 例全例及び被毛の汚れが 1 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 5 例にみられた。対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

回復期間中には、一般状態の異常はいずれの群にもみられなかった。

2. 体重

2.1. 雄 (Table 6, Fig.2, Appendix 6-1～6-4)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 4～42 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

回復期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて回復 4 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

2.2. 試験群雌 (Table 7～9, Fig.3, Appendix 7-1～7-4, 8-1～8-4 及び 9-1～9-4)

交配開始前及び交配期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 4 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

妊娠期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて妊娠 0, 14 及び 21 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

哺育期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

2.3. 回復群雌 (Table 10, Fig.4, Appendix 10-1～10-3)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。180 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 36 日に体重の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

回復期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。180 mg/kg 群では、対照群と比べて回復 4 日に体重の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

3. 摂餌量

3.1. 雄 (Table 11, Fig.5, Appendix 11-1～11-4)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 33, 37 及び 40 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、体重変化を伴わないことから、毒性学的影響とは考えられない。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

回復期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて回復 2 及び 12 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、体重変化を伴わないことから、毒性学的影響とは考えられない。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

3.2. 試験群雌 (Table 12～14, Fig.6, Appendix 12-1～12-4, 13-1～13-4 及び 14-1～14-4)

交配開始前には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

妊娠期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて妊娠 2 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、一過性の変化であり、体重変化を伴わないことから、毒性学的影響とは考えられない。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。