

哺育期間中には、各投与群とも対照群と比べて測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

3.3. 回復群雌 (Table 15, Fig.7, Appendix 15-1～15-3)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 19, 23 及び 26 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 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 9 日に摂餌量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、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。

4. 行動機能 (FOB)

4.1. 雄 (Table 16-1～16-6, Appendix 16-1～16-4)

720 及び 180 mg/kg 群では、流涎がみられ、対照群と比べて 720 mg/kg 群で投与 7, 14, 21, 28, 35 及び 41 日と 180 mg/kg 群で投与 21 及び 41 日にその出現率の有意な高値がみられたが、投与直後の一過性の流涎が継続したものと考えられる。また、720 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 7 日に立ち上がり回数の有意な低値がみられたが、一過性の変化であること、その他の観察項目に異常は認められないことから、毒性学的影響とは考えられない。45 mg/kg 群では、各測定日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

4.2. 試験群雌 (Table 17-1～17-6, Appendix 17-1～17-4)

720 及び 180 mg/kg 群では、流涎がみられ、対照群と比べて 720 mg/kg 群で投与 8 及び 15 日、妊娠 1, 8 及び 15 日並びに哺育 3 日にその出現率の有意な高値がみられたが、投与直後の一過性の流涎が継続したものと考えられる。また、720 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 8 日に毛の状態の有意な高値がみられたが、投与前に観察された被毛の汚れが継続したものと考えられる。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 3 日に毛づくろい回数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。

4.3. 回復群雌 (Table 18-1～18-6, Appendix 18-1～18-3)

720 及び 180 mg/kg 群では、流涎がみられ、対照群と比べて 720 mg/kg 群で投与 8, 15, 29 及び 36 日と 180 mg/kg 群で投与 29 日にその出現率の有意な高値がみられたが、投与直後の一過性の流涎が継続したものと考えられる。

5. 感覚反応

5.1. 雄 (Table 19, Appendix 19-1～19-4)

各投与群とも、いずれの項目にも異常はみられなかった。

5.2. 試験群雌 (Table 20, Appendix 20-1～20-4)

各投与群とも、いずれの項目にも異常はみられなかった。

6. 握力

6.1. 雄 (Table 21, Appendix 21-1～21-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

6.2. 試験群雌 (Table 22, Appendix 22-1～22-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

7. 自発運動量

7.1. 雄 (Table 23, Appendix 23-1～23-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

7.2. 試験群雌 (Table 24, Appendix 24-1～24-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

8. 尿検査

8.1. 投与期間終了前

8.1.1. 雄 (Table 25-1 及び 25-2, Appendix 25-1～25-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量の有意な高値及び尿比重の有意な低値がみられた。

180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.1.2. 試験群雌 (Table 26-1 及び 26-2, Appendix 26-1～26-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて有意差はないものの、尿量の高値傾向がみられた。なお、720 mg/kg 群の 1 例(No. F04452)の尿量は著しく多かった。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.2. 回復期間終了前

8.2.1. 雄 (Table 27-1 及び 27-2, Appendix 27-1～27-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.2.2. 回復群雌 (Table 28-1 及び 28-2, Appendix 28-1～28-3)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノー

ゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

9. 血液学検査

9.1. 投与期間終了時

9.1.1. 雄 (Table 29, Appendix 29-1～29-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べてプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度の有意な高値がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて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有意な高値がみられた。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

9.1.2. 試験群雌 (Table 30, Appendix 30-1～30-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて赤血球数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高値がみられた。その他、720、180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べてプロトロンビン時間の有意な低値がみられたが、対照群との差はわずかであること、当所の背景データの値(PT:14.0±0.8 sec)に近いことから、投与に基づく変化ではないと判断される。また、180 mg/kg 群では、対照群と比べて白血球数の有意な高値がみられたが、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。

9.2. 回復期間終了時

9.2.1. 雄 (Table 31, Appendix 31-1～31-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

9.2.2. 回復群雌 (Table 32, Appendix 32-1～32-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10. 血液生化学検査

10.1. 投与期間終了時

10.1.1. 雄 (Table 33, Appendix 33-1～33-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて 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の有意な高値、Clの有意な低値がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べてCaの有意な高値がみられた。その他、720 mg/kg 群では、対照群と比べてASTの有意な低値がみられたが、対照群の1例(No. M01101)が高値であったため生じた変化と判断されることから、毒性学的変化ではないと考えられる。また、180 mg/kg 群では、対照群と比べてK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。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.1.2. 試験群雌 (Table 34, Appendix 34-1～34-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べてブドウ糖の有意な低値、 γ -GTP、総蛋白及び総ビリルビン

の有意な高値がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて総蛋白の有意な高値がみられた。その他、180 mg/kg 群では、対照群と比べて A/G 及び Cl 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。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.2. 回復期間終了時

10.2.1. 雄 (Table 35, Appendix 35-1～35-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて γ -GTP の有意な高値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.2.2. 回復群雌 (Table 36, Appendix 36-1～36-3)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて Cl の有意な低値及び総コレステロールの有意な高値がみられたが、当所の背景データの値(Cl:106.2 $\pm$ 1.9 mEq/L, T-Cho:74.8 $\pm$ 13.3 mg/dL)に近いこと、並びに投与期間終了時にそれらの傾向は認められなかったことから、投与に基づくものではないと判断される。180 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

11. 剖検

11.1. 死亡例

11.1.1. 試験群雌 (Table 37, Appendix 37)

720 mg/kg 群の死亡例で胸腺及び脾臓の萎縮がみられた。

11.1.2. 回復群雌 (Table 38, Appendix 38)

720 mg/kg 群の死亡例で胸腺の萎縮及び副腎の腫大がみられた。

11.2. 投与期間終了時

11.2.1. 雄 (Table 39, Appendix 39-1～39-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

11.2.2. 試験群雌 (Table 40, Appendix 40-1～40-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

11.3. 回復期間終了時

11.3.1. 雄 (Table 41, Appendix 41-1～41-4)

45 mg/kg 群では、肝臓の癒着が 1 例にみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、偶発的变化と判断される。720 及び 180 mg/kg 群並びに対照群では、異常はみられなかった。

11.3.2. 回復群雌 (Table 42, Appendix 42-1～42-3)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

12. 器官重量

12.1. 投与期間終了時

12.1.1. 雄 (Table 43, Appendix 43-1～43-4)

剖検日の体重は、720 mg/kg 群では対照群と比べて有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて剖検日の体重に有意差はみられなかった。

器官重量において、720 mg/kg 群では対照群と比べて甲状腺、肝臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値、精巣の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、精巣の絶対重量の高値傾向がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて肝臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。45 mg/kg 群では、対照群と比べて肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。その他、720 mg/kg 群では、対照群と比べて脳の相対重量の有意な高値がみられたが、絶対重量に有意差が認められないことから、対照群との体重差に基づく変化と考えられる。

12.1.2. 試験群雌 (Table 44, Appendix 44-1～44-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、720 及び 180 mg/kg 群では対照群と比べて肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。また、720 mg/kg 群では、対照群と比べて甲状腺の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、甲状腺の絶対重量の高値傾向がみられた。その他、720 mg/kg 群では、対照群と比べて卵巣の絶対重量の有意な低値がみられたが、相対重量に有意差が認められないことから、投与による影響とは考えられない。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。

12.2. 回復期間終了時

12.2.1. 雄 (Table 45, Appendix 45-1～45-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、720 mg/kg 群では対照群と比べて甲状腺の絶対重量及び相対重量の有意な高値、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、肝臓及び腎臓の絶対重量の高値傾向がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。その他、45 mg/kg 群では、対照群と比べて甲状腺の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられたが、180 mg/kg 群では有意差が認められないこと、並びに投与期間終了時にその傾向は認められなかったことから、投与に基づくものではないと判断される。

12.2.2. 回復群雌 (Table 46, Appendix 46-1～46-3)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、720 mg/kg 群では対照群と比べて肝臓及び腎臓の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、肝臓及び腎臓の絶対重量の高値傾向がみられた。その他、180 mg/kg 群

では、対照群と比べて下垂体の相対重量の有意な高値がみられたが、720 mg/kg 群では有意差が認められないこと、並びに投与期間終了時にその傾向は認められなかったことから、投与に基づくものではないと判断される。

13. 病理組織学検査

13.1 死亡例

13.1.1. 720 mg/kg 試験群の雌 (Table 47, Appendix 47)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大がみられ、その程度は軽度であった。

なお、各組織に死後変化が軽度に認められ、その他の所見は確認できなかった。

13.1.2. 720 mg/kg 回復群の雌 (Table 48, Appendix 48)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大がみられ、その程度は軽度であった。

なお、各組織に死後変化が軽度に認められ、その他の所見は確認できなかった。

13.2. 投与期間終了時

13.2.1. 雄 (Table 49-1 及び 49-2, Appendix 49-1～49-4)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例と 45 mg/kg 群で 1 例にみられ、その程度は 720 mg/kg 群で軽度又は中等度、180 mg/kg 群でごく軽度又は軽度、45 mg/kg 群でごく軽度であった。肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例と 45 mg/kg 群で 1 例にみられ、その程度は 720 mg/kg 群で軽度、180 及び 45 mg/kg 群でごく軽度であった。小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化は、720 及び 180 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。

甲状腺：濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群で 6 例全例、180 mg/kg 群で 3 例、45 mg/kg 群で 1 例と対照群で 2 例にみられ、それらの程度は 720 及び 180 mg/kg 群でごく軽度又は軽度、45 mg/kg 群でごく軽度、対照群でごく軽度又は軽度であった。濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群では対照群と比べて有意差が認められたことから、720 mg/kg 群の変化は 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。

腎臓：尿細管上皮の硝子滴が 720 mg/kg 群で 3 例にみられ、その程度はごく軽度であった。尿細管上皮の硝子滴は、720 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。尿細管上皮の変性が 720 及び 180 mg/kg 群で各 1 例にみられたが、それらの程度はいずれもごく軽度であり、対照群と比べて有意差は認められなかった。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

心臓：細胞浸潤が対照群で 2 例にみられた。

肺：血管壁の鉍質沈着が 720 mg/kg 群で 3 例にみられた。

肝臓：限局性の肝細胞壊死が対照群で 1 例にみられた。

空腸：パイエル板の鉍質沈着が 720 mg/kg 群で 2 例と対照群で 1 例にみられた。

前立腺：細胞浸潤が対照群で 3 例にみられた。

なお、これらの変化は対照群でも通常観察される変化であること、それらの程度はいずれも

ごく軽度であること、投与群のそれらの出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、720 mg/kg 群及び対照群では、気管、膵臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸管膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、下垂体、副腎、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)及び骨(胸骨・大腿骨)に異常はみられなかった。

13.2.2. 試験群雌 (Table 50-1 及び 50-2, Appendix 50-1～50-4)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例にみられ、その程度は 720 mg/kg 群で軽度、180 mg/kg 群でごく軽度であった。肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例にみられ、その程度は 720 及び 180 mg/kg 群ともごく軽度であった。小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化は、720 及び 180 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。

腎臓：集合管上皮の増生及び尿細管の拡張が 720 mg/kg 群で 1 例(尿検査において尿量が著しく多かった No. F04452)にみられ、それらの程度は集合管上皮の増生が軽度、尿細管の拡張がごく軽度であった。

甲状腺：濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群で 3 例、180 mg/kg 群で 1 例と 45 mg/kg 群で 2 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群ではその出現頻度が高いことから、720 mg/kg 群の変化は 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

脾臓：髄外造血が 720 mg/kg 群で 4 例と対照群で 3 例にみられた。

なお、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はいずれもごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、720 mg/kg 群及び対照群では、心臓、肺、気管、膵臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、卵巣、子宮、陰、下垂体、副腎、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)、骨(胸骨・大腿骨)及び乳腺に異常はみられなかった。

13.3. 回復期間終了時

13.3.1. 雄 (Table 51, Appendix 51-1～51-4)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群で 6 例全例と 180 mg/kg 群で 1 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。小葉中心性の肝細胞腫大は、720 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。その他には、癒着が 45 mg/kg 群で 1 例にみられたが、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

腎臓：尿細管上皮の変性が 720 mg/kg 群で 1 例にみられ、その程度はごく軽度であった。その他には、尿細管上皮の硝子滴が 180 mg/kg 群及び対照群で各 1 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であり、偶発的変化と判断される。

甲状腺：濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群で 3 例、180 mg/kg 群で 2 例と 45 mg/kg 群で 1 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群ではその出現頻度が高いことから、720 mg/kg 群の変化は 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。その他には、異所性胸腺が 45 mg/kg 群で 1 例にみられたが、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

13.3.2. 回復群雌 (Table 52, Appendix 52-1～52-3)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群で 2 例にみられ、その程度はごく軽度であった。

腎臓：嚢胞が 180 mg/kg 群で 1 例にみられたが、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

甲状腺：720 及び 180 mg/kg 群並びに対照群とも、異常はみられなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物の生殖発生

1.1. 発情回数 (Table 53, Appendix 53-1～53-4)

交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は、720 mg/kg 群では対照群と比べて有意差はないものの、低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数に有意差はみられなかった。

1.2. 交尾所要日数、交尾率、受胎雌数及び受胎率 (Table 53, Appendix 53-1～53-4)

いずれの群とも全例が交尾した。交尾率は、いずれの群とも 100.0%であった。交尾所要日数は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

不受胎雌は、720 及び 180 mg/kg 群並びに対照群で各 1 例にみられた。受胎率は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

1.3. 妊娠期間 (Table 54, Appendix 54-1～54-4)

妊娠期間は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

1.4. 妊娠黄体数、着床数及び着床率 (Table 54, Appendix 54-1～54-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠黄体数及び着床数の有意な低値、有意差はないものの、着床率の低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠黄体数、着床数及び着床率に有意差はみられなかった。