

18-1. 2,4-ジ-tert-ブチル-6-(5-クロロ-2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)フェノールの ReproTox 試験

8. 要約

8.1 成績概要表 1

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雄: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
投与液量 (mL/kg/日)		10	10	10	10
濃度 (mg/mL)		0	0.25	2.5	25
動物数 (毒性群, 休薬群)		10, 5	10	10	10, 5
死亡数		0	0	0	0
一般状態	投与期間	-	-	-	-
	休薬期間	-	/	/	-
体重	投与期間	-	-	-	-
	休薬期間	-	/	/	-
摂餌量	投与期間	-	17-18 日↓	-	28-29 日↓
	休薬期間	-	/	/	-
剖検	投与期間終了時	-	-	-	肺:赤色巣(1)
	休薬期間終了時	肺:赤色巣(1)	/	/	-
器官重量	投与期間終了時	-	-	肝臓 (絶, 相) ↑	肝臓 (絶, 相) ↑
	休薬期間終了時	-	/	/	心臓 (絶, 相) ↑ 肝臓 (絶, 相) ↑
血液学的検査	投与期間終了時	-	-	活性化部分トロンボプラスチン時間 ↓	活性化部分トロンボプラスチン時間 ↓ 好中球数 ↑ 赤血球数 ↓
	休薬期間終了時	-	/	/	好中球数 ↑ 好中球 (%) ↑ リンパ球 (%) ↓ 血小板数 ↑

-: 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

↑: 統計学的に有意な高値, ↓: 統計学的に有意な低値.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液,

絶: 絶対重量, 相: 相対重量.

成績概要表 (続き)

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雄: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
動物数 (毒性群, 休薬群)		10, 5	10	10	10, 5
血液生化学的検査	投与期間 終了時		β-グロブリン比率↓	アルブミン↑ アルブミン比率↑ A/G 比↑ クレアチニン↓ α ₂ -グロブリン比率↓ β-グロブリン比率↓ ALAT↑ 総蛋白↑ Ca↑	アルブミン↑ アルブミン比率↑ A/G 比↑ クレアチニン↓ α ₂ -グロブリン比率↓ β-グロブリン比率↓ ALP↑ 総ビリルビン↓
	休薬期間 終了時				アルブミン↑ クレアチニン↓ α ₂ -グロブリン比率↓ 総蛋白↑ 総コレステロール↑

-: 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

↑: 統計学的に有意な高値, ↓: 統計学的に有意な低値.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

成績概要表 (続き)

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雄: 5 週齢				
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB			
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
動物数 (毒性群)		5	5	5	5	
病理組織学的検査 ^{b)}	投与期間終了時 ^{b)}	副腎	束状帯細胞の空胞化			
			左:2/5, 右:2/5	-	-	左:2/5, 右:2/5
		心臓	心室心筋の繊維化			
			左:1/5	-	-	左:1/5
			心室心筋の単核細胞浸潤			
			右:1/5	-	-	左:2/5
		腎臓 ^{c)}	尿細管の好塩基性変化			
			左:3/5, 右:1/5	-	-	左:3/5, 右:2/5
		肺 ^{d)}	肺胞の泡沫細胞蓄積			
			左:2/5, 右:1/5	-	-	左:1/5, 右:2/5
			血管周囲の炎症細胞浸潤			
			-	-	-	右:1/5
		肝臓 ^{e)}	単核細胞浸潤			
			2/5	2/5	2/5	1/5
限局性胆管の増殖						
	-	-	-	1/5		

-: 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

b: 投与期間終了時の病理組織学的検査で被験物質投与に起因する変化がみられなかったことから休業期間終了時の検査は実施しなかった.

c: 対照群のみに認められた変化は尿細管腔内に硝子円柱, 尿細管上皮の空胞化, 皮質の単核細胞浸潤, 皮質の鉍質沈着であった.

d: 対照群では骨化生, 動脈壁の鉍質沈着, 肺胞の単核細胞浸潤がみられた.

e: 対照群では空胞化がみられた.

成績概要表 (続き)

2- (3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雌:5週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
動物数 (毒性群, 休薬群)		10, 5	10	10	10, 5
死亡数		0	0	0	0
一般状態	投与期間	-	-	-	-
	休薬期間	-	-	-	-
体重	投与期間	-	17-21 日増加量↑	-	-
	休薬期間	-	-	-	-
摂餌量	投与期間	-	-	-	31-32 日↑
	休薬期間	-	-	-	-
剖検	投与期間終了時	-	-	-	-
	休薬期間終了時	-	-	-	-
器官重量	投与期間終了時	-	肝臓 (相) ↓	-	-
	休薬期間終了時	-	-	-	-
血液学的検査	投与期間終了時	-	-	好酸球数↓	好酸球数↓
	休薬期間終了時	-	-	-	-
血液生化学的検査	投与期間終了時	-	総コレステロール↓	総コレステロール↓	-
	休薬期間終了時	-	-	-	-

-: 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

↑: 統計学的に有意な高値, ↓: 統計学的に有意な低値.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液,

相: 相対重量.

成績概要表 (続き)

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雌: 5 週齢				
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB			
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
動物数 (毒性群)		5			5	
死亡数		0	0	0	0	
病理組織学的検査 ^{b)}	投与期間終了時 ^{b)}	腎臓 ^{c)}	皮質髄質境界部の鉍質沈着			
						左:1/5, 右:1/5
		肺 ^{d)}	肺胞の泡沫細胞蓄積			
			左:1/5, 右:1/5			左:1/5, 右:2/5
			動脈壁の鉍質沈着			
					右:3/5	
		気管	線毛上皮の扁平上皮化生			
			1/5			
		腸間膜リンパ節	樹状細胞様細胞の増加			
						1/5
		肝臓	単核細胞浸潤			
			1/5	1/5	2/5	
空胞化						
	1/5	1/5				

-: 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

b: 投与期間終了時の病理組織学的検査で被験物質投与に起因する変化がみられなかったことから休業期間終了時の検査は実施しなかった.

c: 対照群では皮質の単核細胞浸潤, 尿細管の好塩基性変化, 腎盂腔内の異物, 腎盂移行上皮の好酸球浸潤がみられた.

d: 対照群では血管周囲の炎症細胞浸潤, 肺胞上皮の増殖, 肉芽種がみられた.

成績概要表 (続き)

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雌:5 週齢				
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB			
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
動物数		10	10	10	10	
交尾率		90.0	100.0	100.0	100.0	
交尾までの日数		4.9	3.4	2.7	2.8	
受胎率		100.0	100.0	100.0	100.0	
妊娠期間		21.89	21.94	21.95	22.00	
出産率		100.0	100.0	100.0	100.0	
黄体数		16.1	15.7	15.3	16.0	
着床数		15.3	14.8	14.1	14.2	
着床率		95.36	94.91	92.54	90.72	
出産児数		14.1	14.0	12.8	14.0	
出生率		91.07	93.80	91.01	96.45	
一般状態		-	-	-	-	
外形所見		-	-	-	-	
性比 (生後 0 日)		0.53	0.50	0.53	0.61	
生存率	生後 0 日	99.21	99.29	98.82	98.80	
	生後 4 日	100.00	98.79	97.55	97.73	
体重	生後 0 日	雄	6.5	6.5	6.8	6.5
		雌	6.0	6.2	6.3	6.1
	生後 4 日	雄	9.3	9.4	10.2	9.6
		雌	8.9	9.0	9.7	9.1
剖検		-	-	-	-	

-: 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

8.2 要約

2-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB と略) の 0 (対照), 2.5, 25 及び 250 mg/kg/日を各群雌雄各 10 例の Crj:CD (SD) IGS ラットに 28 日間強制経口投与し, その後交配させて生殖能力を観察するとともに被験物質の反復投与毒性を調べ, さらに 2 週間の休薬期間を設けて発現した毒性の回復性についても検討した. 対照群には 5 w/v%アラビアゴム水溶液を被験物質群と同様の方法で投与した.

親動物に対する影響

いずれの群においても死亡はなかった. 投与期間及び休薬期間を通して一般状態, 体重及び摂餌量に被験物質投与の影響はみられなかった. 生殖能力については, 交尾率, 受 (授) 胎率, 交尾成立までの平均日数, 妊娠期間, 着床痕数及び出産率に, 被験物質投与の影響はみられなかった.

投与期間終了時の血液学的検査では, 雄の 25 mg/kg 群以上で活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮した. その他に 250 mg/kg 群では赤血球数が減少し, 好中球数が有意に増加した. 休薬期間終了時の血液学的検査では雄の 250 mg/kg 群で血小板数及び好中球数が増加した. 雌では, 投与期間終了時の血液学的検査で, 25 mg/kg 群以上で好酸球数が減少したが, 休薬期間終了時の検査では, 被験物質投与の影響はみられなかった.

投与期間終了時の血液生化学的検査では, 雄の 25 mg/kg 群以上で, アルブミンが高値を示し, A/G 比が増加し, α_2 -グロブリン比率及び β -グロブリン比率が減少した. その他にクレアチニンの低値がみられた. 250 mg/kg 群では ALP が増加し総ビリルビンが減少した. また, 雄ではすべての被験物質投与群の β -グロブリン比率が減少した. 25 mg/kg 群では ALAT, 総蛋白及び Ca が増加した. 雌では 2.5 及び 25 mg/kg 群で総コレステロールが減少したが, 250 mg/kg 群ではいずれの測定項目においても被験物質投与の影響はみられなかった. 休薬期間終了時の血液生化学的検査では雄の 250 mg/kg 群で総蛋白, アルブミン及び総コレステロールが高値を示し, クレアチニン及び α_2 -グロブリン比率が減少した. アルブミンの高値及びクレアチニンの低値は投与期間終了時と同様であった. 雌では 250 mg/kg においても, いずれの測定項目にも被験物質投与の影響はみられなかった.

投与期間終了時及び休薬期間終了時の剖検においては, 雄及び雌動物に被験物質投与に起因する変化は認められなかった.

投与期間終了時の器官重量では, 雄の肝臓重量 (絶対値及び相対値) が 25 mg/kg 群以上で増加した. 雌では被験物質投与の影響は認められなかった.

休薬期間終了時の器官重量では, 雄の 250 mg/kg 群で肝臓重量 (絶対値及び相対値) 及び心臓重量 (絶対値及び相対値) が増加した. 雌では器官重量に被験物質投与の影響は認められなかった.

投与期間終了時の病理組織学的検査は相対及び絶対重量で器官重量が増加した肝臓を除き対照群と 250 mg/kg 群で実施した. 投与期間終了時の病理組織学的検査では, 250 mg/kg 群の雄で副腎に細胞の空胞化, 心臓に心室心筋の繊維化及び単核細胞浸潤がみられた. 腎臓では

尿細管の好塩基性変化, 肺では肺胞の泡沫細胞蓄積, 血管周囲の炎症性細胞浸潤がみられた。

雌で, 250 mg/kg 群で腎臓の皮質髄質境界部の鉍質沈着, 肺胞の泡沫細胞蓄積, 動脈壁の鉍質沈着, 気管の線毛上皮の扁平上皮化生, 腸間膜リンパ節の樹状細胞様細胞の増加が認められた。

雄の肝臓重量が増加したため雌雄の対照群及びすべての被験物質投与群で病理組織学的検査を実施した肝臓では, 雄で単核細胞浸潤が対照群, 2.5, 25 mg/kg 群及び 250 mg/kg 群で見られた。250 mg/kg 群では限局性胆管の増殖がみられた。雌では単核細胞浸潤が対照群及び被験物質投与群で見られた。その他に肝細胞の空胞化が対照群及び 2.5 mg/kg 群で見られた。

投与期間終了時の病理組織学的検査で認められた変化の程度はいずれも軽度なもので当社背景データにみられる変化であり, 発現頻度も対照群と 250 mg/kg 群との間に差はみられなかった。このように被験物質投与に起因する病理組織学的異常所見がみられなかったことからいずれの器官についても休薬期間終了時の病理組織学的検査は実施しなかった。

出生児への影響

出産児数, 出生率, 性比及び生後 4 日生存率に被験物質投与の影響はみられなかった。いずれの群にも外形異常児はみられず, 一般状態, 体重及び生後 4 日の剖検で被験物質投与の影響は認められなかった。

以上のように, 本試験条件下では, 雄の 25 mg/kg 群以上の血液生化学的検査でアルブミンの増加等, 血液学的検査で活性化部分トロンボプラスチン時間の低下等ならびに肝臓重量の増加がみられたことから, 一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断した。

また, 交尾率, 妊娠率, 出産率及び出生児への影響が認められないことから生殖発生毒性学的無毒性量は 250 mg/kg/日と判断した。

10. 結果

10.1 親動物に対する影響

10.1.1 一般状態 (Tables 1-1~1-4, 11, Appendices 1-1~1-7, 11-1~11-4)

いずれの群においても死亡はなかった。一般状態の観察では投与期間及び休薬期間を通して異常はみられなかった。

妊娠期間及び出産率には対照群と被験物質群の間に有意な差はみられなかった。

10.1.2 体重 (Tables 2-1~2-8, Appendices 2-1~2-33)

投与期間及び休薬期間を通していずれの測定時においても、雌雄ともに対照群と被験物質群との間に体重及び体重増加量に有意な差はみられなかった。

10.1.3 摂餌量 (Tables 3-1~3-4, Appendices 3-1~3-16)

雄では投与 28-29 日、雌では投与 31-32 日に 250 mg/kg 群で対照群と比べて摂餌量の低値あるいは高値がみられた。投与期間及び休薬期間を通してその他のいずれの測定時においても、雌雄とも対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.4 交配 (Table 4, Appendices 4-1~4-4)

交尾率、受（授）胎率及び交尾成立までの平均日数について、被験物質群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.5 剖検所見 (Tables 7-1~7-4, 11, Appendices 7-1~7-4, 11-1~11-4)

雄では投与期間終了時の剖検で 250 mg/kg 群の 1 例 (Animal No. 10032) で肺に赤色巣がみられた。休薬期間終了時の剖検では対照群の 1 例 (Animal No. 10042) で肺に赤色巣がみられた。2.5 及び 25 mg/kg 群で異常はみられなかった。赤色巣は新鮮な所見であることから、放血時に発生したと考えられ被験物質投与の影響ではないと判断した。

雌では投与期間終了時及び休薬期間終了時のいずれにおいても被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。未交尾の雌 (Animal No. 10506) の剖検においても異常はみられなかった。

着床痕数については、対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.6 血液学的検査 (Tables 5-1~5-4, Appendices 5-1~5-8)

投与期間終了時には雄の 25 及び 250 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間が有意に短縮した。また 250 mg/kg 群では対照群と比べて赤血球数が有意に減少し好中球数が有意に増加した。雌では 25 及び 250 mg/kg 群で対照群と比べて好酸球数が有意に減少した。

休薬期間終了時には雄の 250 mg/kg 群で対照群と比べて、血小板数及び好中球数が有意に増加した。雌では対照群と被験物質投与群との間には有意な差はみられなかった。

10.1.7 血液生化学的検査 (Tables 6-1~6-4, Appendices 6-1~6-10)

投与期間終了時の雄ではすべての被験物質投与群で対照群と比べて β -グロブリン比率が有意に減少した。25及び250 mg/kg群では対照群に比べてアルブミン及びA/G比が有意に増加し、クレアチニン及び α_2 -グロブリン比率が有意に減少した。また、250 mg/kg群では対照群と比べてALPが有意に増加し、総ビリルビンが有意に減少した。25 mg/kg群では対照群と比べてALAT、総蛋白及びCaが有意に増加した。雌では25及び2.5 mg/kg群で対照群と比べて総コレステロールが有意に減少したが、250 mg/kg群ではいずれの測定項目においても対照群との間に有意な差はみられなかった。

休業期間終了時には雄で対照群と比べて250 mg/kg群の総蛋白、アルブミン及び総コレステロールが有意に増加し、クレアチニン及び α_2 -グロブリン比率が有意に減少した。雌では、いずれの測定項目でも250 mg/kg群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.8 器官重量 (Tables 8-1~8-8, Appendices 8-1~8-8)

投与期間終了時では雄の25及び250 mg/kg群で肝臓重量(絶対値及び相対値)が対照群と比べて有意に増加した。雌では2.5 mg/kg群の肝臓重量(相対値)が対照群と比べて有意に減少した。

休業期間終了時では雄の250 mg/kg群の肝臓重量(絶対値及び相対値)及び心臓重量(絶対値及び相対値)が増加した。雌では250 mg/kg群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.9 病理組織学的検査 (Tables 9-1~9-4, Appendices 9-1~9-5)

投与期間終了時の病理組織学的検査は相対及び絶対重量が増加した肝臓を除き、対照群と250 mg/kg群で実施した。

雄では副腎に束状帯細胞の空胞化が対照群及び250 mg/kg群で各2/5例にみられた。心臓では左心室心筋の繊維化が対照群及び250 mg/kg群で各1/5例に、左心室心筋の単核細胞浸潤が250 mg/kg群に2/5例みられた。右心室心筋の単核細胞浸潤が対照群の1/5例にみられた。

雄では腎臓に尿細管の好塩基性変化が対照群及び250 mg/kg群で1/5~3/5例にみられた。対照群にみられた変化として尿細管腔内に硝子円柱、尿細管上皮の空胞化、皮質の鉍質沈着及び単核細胞浸潤が1/5例にみられた。

雄では左肺で肺泡の泡沫細胞蓄積が対照群で2/5例及び250 mg/kg群で1/5例みられた。右肺では肺泡の泡沫細胞蓄積が対照群の1/5例及び250 mg/kg群の2/5例みられた。他に骨化生が対照群の1/5例にみられた。また対照群で動脈壁の鉍質沈着が2/5例、肺泡の単核細胞浸潤が1/5例にみられた。その他の器官には病理組織学的な変化はみられなかった。

雌では左腎臓に尿細管の好塩基性変化が対照群で3/5例、皮質の単核細胞浸潤が1/5例みられ、250 mg/kg群で1/5例に皮質髓質境界部の鉍質沈着がみられた。右腎臓では対照群で皮質の単核細胞浸潤が1/5例、腎盂移行上皮の好酸球浸潤及び腎盂腔内の異物が1/5例に、250 mg/kg群で皮質髓質境界部の鉍質沈着が1/5例にみられた。左肺では肺泡の泡沫細胞蓄積が対照群及び250 mg/kg群で各1/5例みられた。また、対照群では血管周囲の炎症細胞浸潤が1/5例及び

肺胞上皮の増殖が1/5例にみられた。右肺では肺胞の泡沫細胞蓄積が、対照群の1/5例及び250 mg/kg 群の2/5例にみられた。対照群では肉芽種が1/5例に、250 mg/kg 群の3/5例に動脈壁の鈣質沈着がみられた。また、対照群では気管には線毛上皮の扁平上皮化生が1/5例にみられた。その他の組織には異常はみられなかった。

対照群及びすべての被験物質投与群の病理組織学的検査を実施した肝臓では、雄で単核細胞浸潤が対照群、2.5、25 mg/kg 群及び250 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 群で限局性胆管の増殖がみられた。雌では単核細胞浸潤が対照群及び2.5及び25 mg/kg 群でみられた。その他に肝細胞の空胞化が対照群及び2.5 mg/kg 群でみられた。

投与期間終了時に認められた所見はいずれも軽度で当社背景データにみられる変化であり、発現頻度も対照群と250 mg/kg 群との間に差はみられなかった。

10.2 出生児 (F1) の観察

10.2.1 出生日の観察 (Tables 10-1, 10-2, 11, Appendices 10-1~10-3, 11-1~11-4)

出産児数及び出生率は、対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。外形観察では、いずれの群にも異常はみられなかった。

性比は対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.2.2 一般状態 (Tables 10-1, 10-2, 11, Appendices 10-1~10-3, 11-1~11-4)

生後4日生存率は、対照群と被験物質群との間に有意な差はなかった。

いずれの群においても一般状態に異常は認められなかった。

10.2.3 体重 (Table 12, Appendices 12-1~12-4)

対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.2.4 生後4日の剖検所見 (Table 13, Appendices 13-1, 13-2)

いずれの群においても異常はみられなかった。

11. 考察

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾールの0 (対照), 2.5, 25 及び 250 mg/kg/日を各群雌雄各 10 例の Cj:CD (SD) IGS ラットに 28 日間強制経口投与し, その後交配させて生殖能力を観察するとともに被験物質の反復投与毒性を調べ, さらに2週間の休業期間を設けて発現した毒性の回復性についても検討した. 対照群には 5 w/v% アラビアゴム水溶液を被験物質群と同様の方法で投与した.

親動物に対する影響

いずれの群においても死亡はなかった. 投与期間及び休業期間を通して一般状態, 体重及び摂餌量に被験物質投与の影響はみられなかった. 生殖能力については, 交尾率, 受 (授) 胎率, 交尾成立までの平均日数, 妊娠期間, 着床痕数及び出産率に, 被験物質投与の影響はみられなかった.

投与期間終了時の血液学的検査では, 25 mg/kg 群以上の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮した. その他に 250 mg/kg 群では赤血球数が有意に減少し, 好中球数が増加した. 休業期間終了時の血液学的検査では雄の 250 mg/kg 群で血小板数及び好中球数が増加した. 雌では, 25 mg/kg 群以上で好酸球数が減少したが, 休業期間終了時の検査では, 被験物質投与の影響はみられなかった.

投与期間終了時の血液生化学的検査では, 雄の 25 mg/kg 群以上で, アルブミンが高値を示し, A/G 比が増加し, α_2 -グロブリン比率及び β -グロブリン比率が減少した. その他にクレアチニンの低値がみられた. 250 mg/kg 群では ALP が増加し総ビリルビンが減少した. また, 25 mg/kg 群では ALAT, 総蛋白及び Ca が増加した. 雌では 2.5 及び 25 mg/kg 群で総コレステロールが減少したが, 250 mg/kg 群ではいずれの測定項目においても対照群との間に有意な差はみられなかった. 休業期間終了時の血液生化学的検査では雄の 250 mg/kg 群で総蛋白, アルブミン及び総コレステロールが高値を示し, α_2 -グロブリン比率が減少した. また, クレアチニンが低値を示した. アルブミンの高値及びクレアチニンの低値は投与期間終了時と同様であった. 雌では, いずれの測定項目にも被験物質投与の影響はみられなかった.

投与期間終了時及び休業期間終了時の剖検においては, 雄及び雌動物のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった.

投与期間終了時の器官重量では, 25 mg/kg 群以上で雄の肝臓重量 (絶対値及び相対値) が増加した. 雌では被験物質投与の影響は認められなかった.

休業期間終了時の器官重量では, 雄の 250 mg/kg 群の肝臓重量 (絶対値及び相対値) 及び心臓重量 (絶対値及び相対値) が増加した. 雌では器官重量に被験物質投与の影響は認められなかった.

投与期間終了時の病理組織学的検査では相対及び絶対重量が増加した肝臓を除き対照群と 250 mg/kg 群で実施した.

投与期間終了時の病理組織学的検査では, 250 mg/kg 群の雄で副腎に細胞の空胞化, 心臓に心室心筋の繊維化及び単核細胞浸潤がみられた. 腎臓では尿細管の好塩基性変化, 肺では肺

胞の泡沫細胞蓄積，血管周囲の炎症性細胞浸潤がみられた。

雌では，250 mg/kg 群で腎臓の皮質髄質境界部の鉍質沈着，肺胞の泡沫細胞蓄積，動脈壁の鉍質沈着，気管の線毛上皮の扁平上皮化生，腸間膜リンパ節の樹状細胞様細胞の増加が認められた。

対照群及びすべての被験物質投与群の病理組織学的検査を実施した肝臓では，雄で単核細胞浸潤が対照群，2.5，25 mg/kg 群及び250 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 群で限局性胆管の増殖がみられた。雌では単核細胞浸潤が対照群及び2.5及び25 mg/kg 群でみられた。その他に2.5 mg/kg 群で肝細胞の空胞化が対照群及び2.5 mg/kg 群でみられた。

投与期間終了時の病理組織学的検査で認められた所見はいずれも軽度なもので当社背景データにみられる変化であり，発現頻度も対照群と250 mg/kg 群との間に差はみられなかった。このように被験物質投与に起因する病理組織学的異常所見がみられなかったことから休業期間終了時の病理組織学的検査は実施しなかった。

出生児への影響

出産児数，出生率，性比及び生後4日生存率に被験物質投与の影響はみられなかった。いずれの群にも外形異常児はみられず，一般状態，体重及び生後4日の剖検で被験物質投与の影響は認められなかった。

以上のように，本試験条件下では，雄の25 mg/kg 群以上の血液生化学的検査でアルブミンの増加等，血液学的検査で活性化部分トロンボプラスチン時間の低下等ならびに肝臓重量の増加がみられたことから，一般毒性学的無毒性量は2.5 mg/kg/日と判断した。

また，交尾率，妊娠率，出産率及び出生児への影響が認められないことから生殖発生毒性学的無毒性量は250 mg/kg/日と判断した。