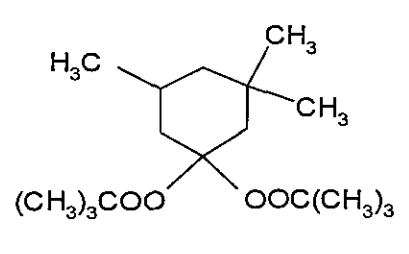


6-2. 1,1-ビス(tert-ブチルジオキシ)-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの 52 週間反復投与毒性試験

1. 一般的事項

化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサン		
構造式または示性式	 <p>Lot. No. 2X01</p>	分子量(式量)	302.46
		常温における性状	無色透明の液体
		安定性 (光, 熱, 光など)	通常取り扱いにおいては安定
		融点	-40℃以下
		沸点	測定不可
		蒸気圧	データなし
		分配係数	データなし
		物理化学的性状	溶解度
アセトン	易溶		
DMSO	易溶		
試験に供した 化学物質の純度	98.8 wt%		
不純物の名称および濃度	不明		

その他(別紙参照)

- 有害性情報(急性毒性など)
- その他の物理化学的性質(pH, pKaなど)
- 溶媒中の安定性
- 取り扱い上の留意点(危険性, 有害性など)
- 廃棄方法

2. 急性毒性試験, 28日間反復投与毒性試験

試験No.	試験の種類 および期間	動物種	1群当たり の動物数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
1	急性経口投与毒性試験 (試験番号: A-98-039) (1000, 2000 mg/kg)	ラット	雌雄各5匹	経口	1000 2000	LD ₅₀ 値; 雌雄とも2000 mg/kg以上	(財)食品薬品安全 センター 秦野研究所
2	28日間反復経口投与 毒性試験 (試験番号: C-98-017) (100, 300, 1000 mg/kg) 一般状態 体重 摂餌量 尿検査 血液学的検査 血液生化学的検査 器官重量 剖検 病理組織学的検査	ラット	雌雄各5匹	経口	0 100	雌雄: 異常なし. 雄: 近位尿細管に好酸性細胞質内 封入体の出現. 雌: 流涎. アルブミン濃度及びA/G比の低 下. 肝臓の相対重量の増加, 副腎 の絶対及び相対重量の増加. 小葉中心性の肝細胞肥大, 門 脈周囲性の脂肪化, 束状帯細 胞の細胞質肥大.	(財)食品薬品安全 センター 秦野研究所

2. 急性毒性試験, 28日間反復投与毒性試験 (続き)

試験 No.	試験の種類 および期間	動物種	1群当たり の動物数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
2	28日間反復経口投与 毒性試験 (試験番号: C-98-017) (100, 300, 1000 mg/kg)	ラット	雌雄各5匹	経口	300	雄: 流涎. トリグリセライドの低下. 肝臓及び腎臓の相対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大. 腎臓の近位尿細管に好酸性細胞質内封入体の出現. 雌: 流涎. A/G比の低下, 総コレステロールの上昇. 肝臓の絶対及び相対重量の増加, 腎臓の絶対重量の増加, 副腎の絶対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び門脈周囲性の脂肪化. 副腎の束状帯細胞の細胞質肥大.	
					1000	雄: 流涎. 摂餌量の低値(投与1~2週). PT及びAPTTの延長. GPT活性の上昇, ブドウ糖濃度及びトリグリセライドの低下. 肝臓の絶対及び相対重量の増加, 腎臓の相対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大. 腎臓の近位尿細管に好酸性細胞質内封入体の出現. (回復) ヘマトクリット値の減少, 平均赤血球色素濃度の上昇. A/G比の低下. 肝臓, 腎臓及び副腎の相対重量の増加. 雌: 流涎. 摂餌量の低値(投与1~2週). PT及びAPTTの延長, 血色素量の減少. A/G比の低値, 総蛋白濃度, GPT活性及びγ-GTPの上昇, 総コレステロールの上昇. 肝臓, 腎臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加. 肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び門脈周囲性の脂肪化. 副腎の束状帯細胞の細胞質肥大. (回復) 血色素量及びヘマトクリット値の低下. A/G比の低下傾向. 肝臓及び腎臓の相対重量の増加.	

3. 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30日 至 2004年7月27日
	(雌) 自 2003年7月31日 至 2004年7月28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	98.8 wt% 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							
	対照		低用量		中間用量		高用量		対照		低用量		中間用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	1	0	0
切迫屠殺	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
一般状態																
瞳孔異常	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸緩徐	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	1	0	1 ²⁾	0	0
下腹部汚染	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
鼻周囲汚染	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0
よろめき歩行	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
赤色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
皮膚蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	1	0	0	0	0
四肢の腫脹(後肢の腫脹)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝臓	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	5 ²⁾	2	5 ²⁾	1	6	3
腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1
立毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0
腹式呼吸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0
眼球蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
体温低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0
体重																
摂餌量																
投与57日							△									
投与85日							△									
尿検査																
尿pH(アルカリ性側への移行)													▽			
血液学的検査																
白血球															▲	
ヘモグロビン													▽			▼
ヘマトクリット値												▽				▽
MCV(平均赤血球容積)															▼	
MCH(平均赤血球色素量)															▽	
PT(プロトロンビン時間)															▲	▽
APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)															▲	
好中球数															▲	
リンパ球数															▲	
好塩基球数															△	
単球数															▲	
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								▽								
ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)																△
総コレステロール			36			△		△								▲
リン脂質																△
ナトリウム																▼
クロール								▽								

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		4		20		100		0		4		20		100	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
剖検所見																		
食道																		
粘膜の陥凹	+	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胃																		
腺胃粘膜の暗赤色点	+	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓																		
暗赤色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	
肥大	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	1 ²⁾	0	2 ²⁾	0	4	3	
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
褪色	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
肺																		
暗赤色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	1 ²⁾	0	0	
胸腺																		
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	9 ²⁾	10	10 ²⁾	9	10	10	
暗赤色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	1 ²⁾	0	0	0	
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	
心嚢との癒着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	
動脈(後大動脈腹部)																		
血栓	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心臓																		
暗赤色の心嚢水の貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	
脾臓																		
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脾臓																		
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	1	0	0	1	0	
嚢胞	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
褪色	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
破裂	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
血様物の付着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
腎臓																		
表面の粗造	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
腎盂拡張	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
膀胱																		
膀胱粘膜の暗赤色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
暗赤色尿の貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
精巣																		
肥大	+	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	
軟化	+	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	
小型化	+	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	
精巣上体																		
淡黄色結節	+	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	
子宮																		
肥大	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	
子宮内膜の嚢胞	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	
乳腺																		
乳汁貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	1	0	3	0	3	
下垂体																		
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
暗赤色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	
暗赤色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	
大脳との癒着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	
甲状腺																		
灰白色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
副腎																		
褐色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1 ²⁾	1	0	2	0	1	
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
褐色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	

数値: 発現例数, NA: 非適用, +: 軽度, ++: 中等度, 1): 投与過誤動物を含む, 2): 切迫・途中死亡動物含む.

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		4		20		100		0		4		20		100	
性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
剖検所見(続き)																		
外皮系																		
皮下の灰白色腫瘤	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	0	2	0	3	
頸部皮下の浮腫様変化	+	0	0	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
眼球																		
瞳孔異常	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸腔																		
灰白色腫瘤	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
暗赤色の心嚢水の貯留	+	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
四肢																		
後肢の腫大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
後肢の肝臓	+	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	3 ²⁾	2	3 ²⁾	1	4	2	
器官重量																		
甲状腺				-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	△	-	
肝臓				-	-	-	-	▲	▲			-	-	-	△	△	▲	
腎臓				-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	▲	
体重比器官重量																		
甲状腺				-	-	-	-	-	△			-	-	-	-	△	-	
肺				-	-	-	-	-	△			-	-	-	-	-	-	
肝臓				-	-	-	-	▲	▲			-	△	-	△	▲	▲	
腎臓				-	-	-	-	-	△			-	-	-	-	-	-	
病理組織学的所見																		
舌		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
食道		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
胃																		
腺胃の腺腔拡張		0	0	*	*	*	*	0	0	5	2	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	3	3	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
十二指腸																		
粘膜固有層の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	1	1	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
空腸																		
粘膜固有層の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	8	6	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
回腸																		
粘膜固有層の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	6	1	
パイエル板の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ²⁾	0	3	1	
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	1 ³⁾	*	2 ²⁾	1 ²⁾	0	0	
盲腸																		
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	NR	NR	1 ³⁾	*	1 ³⁾	1 ³⁾	NR	0	
結腸																		
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	NR	NR	1 ³⁾	*	2 ³⁾	1 ³⁾	NR	0	
直腸																		
自己融解		0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	NR	NR	1 ³⁾	*	1 ³⁾	1 ³⁾	NR	0	
顎下腺																		
		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
舌下腺																		
		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
耳下腺																		
		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
肝臓																		
小葉中心部の肝細胞の脂肪変性	+	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	1 ²⁾	0	0	0	
小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性	+	3	1	3	1	5	2	3	4	5	3	1	1	3	2	3	3	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1 ²⁾	0	2 ²⁾	0	2	4	
	総数	3	1	3	1	5	2	3	4	6	3	2 ²⁾	1	5 ²⁾	2	5	7	
肝細胞の巣状壊死	+	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	2	1	0	0	2	0	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	総数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	3	1	0	0	2	0	
肝細胞の広範性壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
小葉中心性の肝細胞肥大	+	0	0	0	0	0	2	2	8	0	0	0	0	0	4	2	0	
	++	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	1	0	0	0	0	0	0	0	10	
	総数	0	0	0	0	2	2	3 ²⁾	9	0	0	0	0	0	4	2	10	

数値: 発現例数, NR: 異常なし, *: 検査せず, +: 軽度, ++: 中等度, 2): 切迫・途中死亡動物含む, 3): 切迫・途中死亡動物のみ検査

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		4		20		100		0		4		20		100		
	性		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
病理組織学的所見(続き)																			
肝臓(続き)																			
胆管の過形成	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	5	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	総数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	7	1
髓外造血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
好塩基性変異細胞巢	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
明細胞性変異細胞巢	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血管拡張	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
出血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	総数	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0
類洞の泡沫細胞集積	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	7
(周囲にリンパ球浸潤)	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	2
	総数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	10	9
胆管腫	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
繊維化	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓																			
巣状の腺房萎縮	+	2	1	*	*	*	*	0	0	0	3	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	0	0
組織球及び好酸球浸潤	+	1	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	0	0
巣状の腺房細胞過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	2	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	0	0
腺房細胞の好塩基性巢	+	0	0	*	*	*	*	0	0	2	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	0	0
肝細胞の化生	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0	0	0
出血	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	0	0
多発性動脈炎	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0	0	0
自己融解	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	0	0	0	0
気管		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR		
肺																			
骨化成	+	3	0	*	*	*	*	2	0	2	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	0	0	0	0
肺胞内の泡沫細胞集積	+	1	0	*	*	*	*	1	0	1	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	2	0	0	0
肺動脈の鉍質沈着	+	1	2	*	*	*	*	4	2	4	0	1 ³⁾	*	2 ³⁾	1 ³⁾	2	1	0	0
浮腫	+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	2 ³⁾	*	1 ³⁾	1 ³⁾	0	0	0	0
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	0	0	0	0
	総数	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	2 ³⁾	*	2 ³⁾	1 ³⁾	0	0	0	0
胸腺																			
萎縮	+	NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	7	8	1 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	6	8		
	++									3	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	4	2		
	総数									10	9	1 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	10	10		
出血	+									0	0	1 ³⁾	*	2 ³⁾	0 ³⁾	0	0		
上皮性胸腺腫	+									0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	1 ²⁾	0	0		
下顎部リンパ節																			
腸管膜リンパ節		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR		
泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	0	0	2	1	0	0	0	0	6 ²⁾	3	3	4		
	++	0	0	*	*	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0	6	6		
	+++	0	0	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	総数	0	0	*	*	0	0	3 ²⁾	1	0	0	0	0	6 ³⁾	3 ³⁾	10	10		
脾臓																			
髓外造血	+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	総数	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
被膜の囊胞	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
白脾髄の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4	
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	総数	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	4	4		
赤脾髄の泡沫細胞集積	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	3	4		
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	総数	0	0	39	*	*	*	0	0	0	0	0	0	1	0	4	4		
出血	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	0	0
萎縮	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0

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		4		20		100		0		4		20		100	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見(続き)																		
骨髓(大腿骨)	NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR		
胸骨(骨髓)	NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR		
全器官及び組織																		
骨髓性白血病	+	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1 ³⁾	*	*	*	*	*	*
心臓																		
単核細胞浸潤	+	2	0	*	*	*	*	4	0	6	1	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	5	1	
心筋層の繊維化	+	1	0	*	*	*	*	2	0	5	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	4	0	
	++	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	0 ³⁾	1	0	
	総数	1	0	*	*	*	*	2	0	5	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	0 ³⁾	5	0	
心外膜の繊維化	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	1 ³⁾	0	0	
大動脈										NR	NR							
血栓	+	0	0	*	*	*	*	1 ³⁾	0			0 ³⁾	*	0 ³⁾	*			
腎臓																		
腎盂移行上皮の過形成	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	1	0	0	
好塩基性尿細管	+	4	0	3	0	2	0	4	2	4	0	4	3	5	3	7	5	
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	
	総数	4	0	3	0	2	0	4	2	5	0	5	3	5	3	9	5	
近位尿細管上皮細胞の核肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着	+	0	0	0	0	3	0	5	0	0	0	0	0	0	0	3	0	
近位尿細管上皮細胞の細胞残さ	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
近位尿細管上皮細胞の鉍質沈着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0	0	0	
蛋白円柱	+	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	2	4	3	3	4	
遠位尿細管の拡張	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	1	0	0	
腎盂拡張	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
髓質の嚢胞	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
腎盂の出血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腎盂の単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3	0	3	0	0	0	
皮質の単核細胞浸潤	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	
腎盂腔の好中球滲出	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	3	0	0	0	
髓質の繊維化	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎盂の鉍質沈着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	2	0	0	
皮質の鉍質沈着	+	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	4	0	2	0	
髓質の鉍質沈着	+	1	0	1	1	1	2	0	0	0	2	0	4	1	7	0	4	
膀胱																		
外膜の肉芽腫	+	0	1	*	*	*	*	0	0	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
粘膜の出血	+	0	0	*	*	*	*	0	0	NR	NR	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
移行上皮細胞の過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	NR	NR	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR	
精巣		NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA									
精細管萎縮	+++									1	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	0	NA	
間質の浮腫	+++									1	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	0	NA	
精巣上体		NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA									
精子減少	++									1	NA	0 ³⁾	NA	*	NA	0	NA	
前立腺																		
単核細胞浸潤	+	3	NA	*	NA	*	NA	2	NA	1	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	1	NA	
間質の繊維化	+	0	NA	*	NA	*	NA	0	NA	0	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	1	NA	
精囊		NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA	NR	NA	0 ³⁾	NA	0 ³⁾	NA	NR	NA	
卵巣		NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR	
子宮		NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR	NA	NR	NA	*	NA	*	NA	NR	
腺上皮細胞の扁平上皮化生	+									NA	3	NA	*	NA	*	NA	2	
内膜の嚢胞	+									NA	0	NA	*	NA	*	NA	1	
膣																		
粘膜の粘液変性	+	NA	0	NA	*	NA	*	NA	1	NA	4	NA	*	NA	*	NA	1	
乳腺		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR									
腺房/導管の拡張	+									0	2	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	3	
	++									0	6	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	3	
	総数			40						0	8	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	6	
腺腫	+									0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1	

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		4		20		100		0		4		20		100		
投与量 (mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
病理組織学的所見(続き)																	
下垂体																	
前葉細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	2	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	1	0
前葉の嚢胞	+	0	0	*	*	*	*	0	1	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0
ラトケ囊の出血	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	1	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0
後葉のグリオシス	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0
後葉の異所性組織	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1
前葉の腺腫	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0
腺癌	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	0	0
甲状腺																	
C細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1
鰓後体遺残	+	1	4	*	*	*	*	4 ²⁾	1	2	2	0 ³⁾	*	1 ³⁾	*	0	3
上皮小体																	
副腎																	
巣状の皮質細胞肥大	+	1	0	*	*	*	*	0	0	1	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0
皮質細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	6	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	3
血管拡張	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	7	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	8
副腎(続き)																	
束状帯皮質細胞の単細胞壊死	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0
皮質細胞の巣状過形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	1 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0
大脳																	
小脳																	
延髄																	
脊髄																	
出血																	
視神経		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
坐骨神経		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
小動脈の鉍質沈着												1 ³⁾	*	0 ³⁾	*		
眼																	
網膜の異形成	+	1	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	0
網膜の巣状萎縮	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1
網膜の異形成	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1
角膜の鉍質沈着	+	0	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	1	0
ハーダー腺																	
リンパ球浸潤												1 ³⁾	*	0 ³⁾	*		
大腿二頭筋		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
胸骨		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
大腿骨		NR	NR	*	*	*	*	NR	NR	NR	NR	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	NR	NR
胸腔内																	
横紋筋肉腫	+	0	0	*	*	*	*	1 ²⁾	0			0 ³⁾	*	0 ³⁾	*		
外皮																	
皮下の単核細胞浸潤	+									0	0	*	*	*	*	1	0
皮膚の角化棘細胞腫	+									1	0	*	*	*	*	0	0
その他																	
後肢の仮骨形成	+									0	0	0 ³⁾	*	0 ³⁾	*	0	1
後肢の潰瘍	+									4	2	1 ³⁾	*	1 ³⁾	*	4	2
数値: 発現例数, NR: 異常なし, *: 検査せず, +: 軽度, 2): 切迫・途中死亡動物含む, 3): 切迫・途中死亡動物のみ検査																	
NOAEL (mg/kg)	雄, 4 mg/kg								雌, 4 mg/kg未満								
NOAELの推定根拠とした変化	雄では, 20 mg/kg群で肝細胞の肥大, 肝臓の類洞の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ, その周囲にはリンパ球浸潤が認められた. また, 腎臓では近位尿管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が認められた. さらに, 腸間膜リンパ節で泡沫細胞集積, 脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度の泡沫細胞集積が認められた. 雌では, 4 mg/kg群で肝臓の相対重量高値が認められた.																

要約

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンを雌雄ラットに0(対照群), 4, 20及び100 mg/kgの用量で13週または52週間反復経口投与した。

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

投与期間を通して、各被験物質投与群で対照群とほぼ同様の増加推移を示した。

3. 摂餌量

投与期間を通して、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

4. 尿検査

投与13及び52週の検査ともに、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

13週間投与終了時の検査では、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

52週間投与終了時の検査では、100 mg/kg群の雄で白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値がみられ、MCV及びMCHの低値、PT及びAPTTの延長が認められた。また、20及び100 mg/kg群の雌でヘモグロビン量の低値がみられ、100 mg/kg群の雌でヘマトクリットの低値が認められた。

6. 血液生化学的検査

13週間投与終了時の検査では、100 mg/kg群の雄で β -グロブリン比の高値及びクロールの低値がみられ、同群の雌でA/G比及びアルブミンの低値、 β -グロブリン比及び総コレステロール

の高値が認められた。さらに、20 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が認められた。

52週間投与終了時の検査では、100 mg/kg 群の雄でA/G比及びアルブミン比の低値がみられ、 α_2 -グロブリン比、 β -グロブリン比及びALTの高値が認められた。また、同群の雌でA/G比、アルブミン比及びナトリウムの低値がみられ、総蛋白質、 α_1 -グロブリン比、 β -グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。

7. 剖検

13週間投与終了時の検査では、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。

52週間投与終了時の検査では、20 mg/kg 群の雄1例、100 mg/kg 群の雄4例及び雌3例で肝臓の肥大、100 mg/kg 群の雄1例で脾臓の肥大が認められた。

8. 器官重量

13週間投与終了時の検査では、20 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量の高値、100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雌では腎臓の相対重量の高値が認められた。

52週間投与終了時の検査では、4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量、20 mg/kg 群の雌並びに100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられ、100 mg/kg 群の雌で腎臓の絶対重量の高値が認められた。

9. 病理組織学的検査

13週間投与終了時の検査では、被験物質投与に起因した変化が肝臓及び腸間膜リンパ節に認められた。肝臓では、20 mg/kg 群の雌2例、100 mg/kg 群の雄2例及び雌9例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が認められ、肥大した肝細胞は弱好酸性の均一な細胞質を有していた。腸間膜リンパ節では、100 mg/kg 群の雄2例及び雌1例で軽度の泡沫細胞集積が認められた。

52週間投与終了時の検査では、被験物質投与に起因した変化が、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて、脾臓、十二指腸、空腸及び回腸でも認められた。肝臓では、20 mg/kg 群の雌4例、100 mg/kg 群の雄2例及び雌全例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が引き続き

認められた。これらに加えて、対照群の雄 6 例及び雌 3 例、4 mg/kg 群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 7 例で小葉辺縁部の肝細胞の軽度ないし中等度の脂肪変性がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。また、対照群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 2 例、100 mg/kg 群の雄 7 例及び雌 1 例で軽度ないし中等度の胆管の過形成がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雄で有意に増強した。さらに、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄全例及び雌 9 例で類洞の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ、その周囲にはリンパ球浸潤が認められた。腎臓では、対照群の雄 5 例、4 及び 20 mg/kg 群の雄各 5 例及び雌各 3 例、100 mg/kg 群の雄 9 例及び雌 5 例で軽度ないし中等度の好塩基性尿細管がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。腸間膜リンパ節では、20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 3 例、並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で軽度ないし重度の泡沫細胞集積が引き続き認められた。脾臓では、20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌雄各 4 例で脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積が認められた。十二指腸では、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例、空腸では 100 mg/kg 群の雄 8 例及び雌 6 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積が認められた。回腸では、100 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 1 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積、100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例でパイエル板の軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のことから、本試験条件下における 1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの無影響量 (NOEL) は雄では 4 mg/kg/day, 雌では 4 mg/kg/day 未満と判断した。