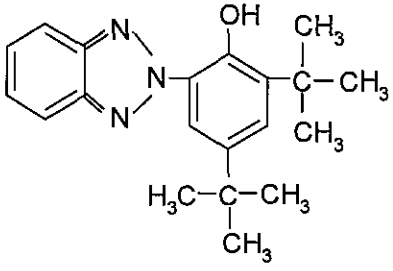


17-2. 2-(2H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-2-イル)-4,6-ジ-tert-ブチルフェノールの52週間反復投与毒性試験

1. 一般的事項

化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール			
構造式または示性式	 <p style="text-align: center;">Lot. No. S4-034-1</p>	物理 化学 的 性 状	分子量(式量)	323.4
			常温における性状	固体
			安定性 (光, 熱, 光など)	常温で安定
			融点	152.0~156.0°C
			沸点	データなし
			蒸気圧	データなし
			分配係数	データなし
試験に供した 化学物質の純度	100 wt% (LC面積法)	溶解度	水	不溶
不純物の名称および濃度	水分 0.01% (乾燥減量)			

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
- 同一性確認のためのIRスペクトル

2. 急性毒性試験

試験 No.	試験の種類 および期間	動物種	1群当りの 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	単回投与毒性試験	ラット	雄5匹 雌5匹	強制経口	2000	雌雄 : LD ₅₀ > 2000 mg/kg	安評センター
2	投与量設定試験 (14日間) 観察項目 死亡率 一般状態 体重 摂餌量 臨床検査 器官重量 剖検	ラット	雄5匹 雌5匹	強制経口	0 100 300 1000	異常なし ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値. 血糖, 中性脂肪, 尿素窒素, アルブミン, A/G, ALPの高値あるいは高値傾向. カリウムの低値. 肝臓の絶対重量および相対重量の高値. 流涎. ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値. 血糖, 中性脂肪, 尿素窒素, アルブミン, A/G, ALP, γ-GTP, AST, ALTの高値あるいは高値傾向. カリウムの低値. 肝臓の絶対重量および相対重量の高値. 肝臓の肥大および白色斑/区域. 流涎. ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数, MCHCおよびMCVの低値. 血小板数, 白血球数および網状赤血球比率の高値. 血糖, 中性脂肪, 尿素窒素, アルブミン, A/G, ALP, γ-GTP, AST, ALTの高値あるいは高値傾向. カリウムの低値. 肝臓および腎臓の絶対重量および相対重量の高値および高値傾向. 肝臓の肥大および白色斑/区域.	安評センター

*NOEL, no-observed-effect level

3. 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)	所見又はNOEL*	実験場所
1	投与量設定試験 (28日間) 観察項目 体重 摂餌量 飼料効率 一般状態 臨床検査 器官重量 剖検 病理組織学的検査	ラット	雄5匹	強制経口	0 0.5 2.5 12.5 62.5	<p>異常なし</p> <p>雄: A/Gの高値. 肝臓の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向. 肝臓の肥大. 肝臓の肝細胞肥大および胆管増殖.</p> <p>雄: ヘマトクリット値, ヘモグロビン量および赤血球数の低値. フィブリノーゲン量の低値. 血糖およびA/Gの高値. 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大および白色斑/区域. 肝臓の肝細胞肥大, 空胞変性, 胆管増殖, 巣状壊死および肉芽形成. 心臓の細胞浸潤.</p> <p>雌雄: 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大. 肝臓の肝細胞肥大. 心臓の心筋変性および心筋肥大.</p> <p>雄: ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値. フィブリノーゲン量の低値. 血糖の高値. アルブミン, A/G, ALT, ALPの高値. 肝臓の白色斑/区域. 肝臓の空胞変性, 胆管増殖および巣状壊死. 心臓の細胞浸潤</p> <p>雌: 肝細胞の分裂像増多.</p> <p>雌雄: 摂餌量の高値. 総摂餌量の高値あるいは高値傾向. フィブリノーゲン量の低値. 血糖, A/G, ALTの高値. 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大. 白色斑/区域. 肝臓の肝細胞肥大, 空胞変性, 分裂像増多および胆管増殖. 心臓の心筋変性, 細胞浸潤および心筋肥大. 甲状腺の濾胞細胞増生. 腎臓の尿細管上皮肥大. <回復試験> アルブミンの高値. 総ビリルビンの低値. 肝臓の絶対および相対重量の高値. 肝臓の肥大. 肝臓の色素沈着, 巣状壊死および肝細胞肥大.</p>	安評センター

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)	所見又はNOEL*	実験場所
					62.5	<p>雄: 飼料効率および平均飼料効率の低値。 ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数およびMCHCの低値。 網状赤血球比率の高値。 アルブミン, AST, ALP, 尿素窒素の高値。 腎臓の絶対および相対重量の高値。 肝臓の肝細胞巣状壊死, 肉芽形成, 色素沈着および細胞質内封入体。腎臓の尿細管好塩基性化, 間腔拡張および硝子円柱。 <回復試験> ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数, MCHおよびMCHCの低値。網状赤血球比率の高値。 尿素窒素, A/G, ALTおよびALPの高値。 腎臓の相対重量の高値。 肝臓の褐色化。 肝臓の空胞変性, 細胞質内封入体, 肉芽形成および胆管増殖。心臓の心筋変性および細胞浸潤。甲状腺の濾胞細胞増生。</p> <p>雌: 総コレステロールおよび中性脂肪の高値。 <回復試験> フィブリノーゲン量の高値。 血糖, 総コレステロールおよび総蛋白の高値</p> <p><u>NOEL</u> 雄 ; < 0.5 mg/kg/day 雌 ; 2.5 mg/kg/dsy</p>	

*NOEL, no-observed-effect level

4. 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9日 至 2004年7月6日		(雌) 自 2003年7月10日 至 2004年7月7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	100% (LC面積法)		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							
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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
一般状態																
胼胝	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	5	1	7	2	2	2
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
赤色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下腹部汚染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	3
呼吸緩徐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
削瘦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
眼球蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
体温低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹臥位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
歯の異常(上顎切歯の歯折)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
鼻周囲汚染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
斜傾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
横臥位	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
体重																
投与36日			-	-	-	-	▽	-								
投与43-91日			-	-	-	-	▼	-								
投与92-204日											-	-	-	-	▽	-
投与232-364日											-	-	-	-	▼	-
摂餌量																
投与8日			-	-	△	-	-	-								
投与64日			-	-	△	-	-	-								
投与71日			-	-	△	-	-	-								
投与78日			-	-	▲	-	-	-								
投与120日											-	-	-	-	△	-
投与204日											-	-	-	-	△	-
投与232日											-	-	△	-	▲	-
投与260-288日											-	-	-	-	▲	-
投与344日											▽	-	-	-	-	-
投与364日											-	-	-	-	▲	△

検定結果: -, 有意差なし; △, p<0.05; ▲, p<0.01 (数値: 発現例数).

1) 自然発生性病変に起因した死亡と判断.

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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
投与量 (mg/kg)																
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿検査																
尿量			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	△
尿浸透圧			-	-	-	-	▲	-			-	-	▲	-	△	▽
尿比重			-	-	-	-	▲	-			-	-	△	-	-	-
血液学的検査																
赤血球数			-	-	-	-	▼	-			-	-	▽	-	▽	-
ヘモグロビン量			-	-	▽	-	▼	-			-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット値			-	-	▽	-	▼	▽			-	-	↓	-	▽	-
MCV			-	-	-	-	-	▼			-	-	-	-	-	-
MCHC			-	-	-	-	-	△			-	-	-	-	-	-
血小板数			-	-	-	-	△	-			-	-	-	-	▲	△
PT			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
APTT			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	↑	-
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			-	▽	-	-	-	▽			-	-	-	-	-	▽
アルカリ性フォスファターゼ			-	-	▲	-	▲	↑			-	-	▲	-	▲	▲
グルコース			-	-	▲	-	▲	-			-	-	-	-	-	△
尿素窒素			-	-	△	-	▲	-			-	-	-	-	▲	-
無機リン			-	-	-	-	△	-			-	-	△	-	-	-
ナトリウム			-	-	▽	-	▼	-			-	-	-	-	-	-
カリウム			-	-	▲	-	▲	-			-	-	-	-	-	-

検定結果: -, 有意差なし; △, p<0.05; ▲, p<0.01; ↑, 傾向.
程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見(生存例)	検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
肝臓																	
肥大	+	0	0	0	0	0	0	5*	1	0	0	0	0	7**	0	9**	5*
淡灰色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
暗赤色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
褪色	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
横隔膜ヘルニア	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肺																	
白色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4	0
暗赤色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺																	
暗赤色化	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	10	8	8	8	10	10	9	9
膝窩リンパ節																	
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
脾臓																	
灰白色斑	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
心臓																	
灰白色化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
腎臓																	
小陥凹	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎盂拡張	+	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
灰白色腫瘍	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣																	
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精巣上体																	
小型化	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
前立腺																	
暗赤色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
卵巣																	
肥大	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
嚢胞	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	3	NA	1	NA	2
卵巣嚢の拡張	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
子宮																	
内膜ポリープ	+	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
乳腺																	
乳汁の貯留	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	3	0	3
下垂体																	
暗赤色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	3	0	1
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	1
淡黄色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
甲状腺																	
欠損(左側)	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肥大(右側)	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎																	
褐色点	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	1
肥大	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚																	
脱毛	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口頭の白色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
白色結節	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
灰白色腫瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	3
四肢																	
後肢の腫脹	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
後肢の胼胝	+	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	5	0	7	2	1	2

検定結果: *, p<0.05; **, p<0.01 (数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著

解剖時期		投与13週終了時								投与13~52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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見(死亡例)	検査例数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
食道																	
壁の肥厚	+							0				0					1
胃																	
前胃の粘膜肥厚	+							0				0					1
前胃の穿孔	+							0				0					1
脂肪組織の癒着	+							0				0					1
肝臓																	
褪色	+							0				1					0
肺																	
暗赤色斑	+							1				0					0
胸腺																	
暗赤色点	+							1				0					0
小型化	+							0				2					1
脾臓																	
肥大	+							0				1					0
腎臓																	
表面粗造化	+							0				2					0
灰白色腫留	+							0				1					0
膀胱																	
赤色尿貯留	+							0				1					0
精巣																	
小型化	+							0				1					NA
乳腺																	
乳汁貯留	+							0				0					1
下垂体																	
淡赤色腫留	+							0				0					1
副腎																	
肥大	+							0				1					0
その他																	
前肢の淡赤色腫留	+							0				1					0

数値: 発現例数

略号: NA, 非適用.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性 別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
器官重量 (絶対重量)																
最終体重			-	-	-	-	▼	-			-	-	-	-	▼	-
甲状腺			△	-	-	-	-	-			-	-	-	-	-	-
肝臓			-	-	▲	-	▲	▲			-	-	▲	-	▲	▲
脾臓			-	▼	-	-	-	-			-	-	-	-	-	-
副腎			-	-	-	-	▽	-			-	-	-	-	-	-
精巢上体			-	NA	▽	NA	-	NA			-	NA	-	NA	-	NA
体重比器官重量 (相対重量)																
脳			-	-	-	-	▲	-			-	-	-	-	▲	-
下垂体			-	-	-	△	-	-			-	-	-	-	▲	-
甲状腺			-	-	-	△	-	-			-	-	-	-	△	-
心臓			-	-	-	-	▲	-			-	-	-	-	▲	-
肺			-	-	-	-	-	-			-	-	-	-	▲	-
肝臓			-	-	▲	-	▲	▲			-	-	▲	-	▲	▲
脾臓			-	▼	-	-	-	-			-	-	-	-	-	-
腎臓			-	-	-	-	△	-			-	-	-	-	▲	-
精巢上体			-	NA	▽	NA	-	NA			-	NA	-	NA	△	NA
精巢			-	NA	-	NA	▲	NA			-	NA	-	NA	▲	NA

検定結果: -, 有意差なし; △, p<0.05; ▲, p<0.01.

略号: NA, 非適用.

解剖時期		投与13週終了時								投与13~52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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見	検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
(生存例)																	
食道																	
筋層の繊維化	+	1	0	NE	NE	NE	NE	0	1	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
胃																	
腺胃粘膜の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
腺胃の腺腔拡張	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	2	0
盲腸																	
筋層の繊維化	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
耳下腺																	
リンパ球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
肝臓																	
小葉中心部の肝細胞肥大	+	0	0	0	NE	3	0	6	6	0	0	0	NE	5	0	7	4
	++	0	0	0	NE	0	0	3	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
	計	0	0	0	NE	3	0	9**	6**	0	0	0	NE	5*	0	8**	4*
肝細胞への	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	6**	2
リポフスチン沈着																	
明細胞性の変異肝細胞巢	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	1	NE	7	0	6	0
	++	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
	計	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	1	NE	7**	0	7**	0
嚢胞状変性																	
肝細胞の巢状壊死	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	2	NE	2	0	4*	0
単核細胞浸潤	+	1	3	3	NE	2	2	0	1	2	0	2	NE	0	0	3	1
小葉中間帯の	+	0	0	1	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	0	0
肝細胞脂肪変性																	
小葉辺縁部の	+	0	1	0	NE	0	0	0	0	1	2	0	NE	0	0	0	0
肝細胞脂肪変性	++	0	0	0	NE	0	0	0	0	1	0	2	NE	0	0	0	0
	計	0	1	0	NE	0	0	0	0	2	2	2	NE	0	0	0	0
血管拡張																	
肝細胞腺腫	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	0	0	NE	0	0	1	0
好塩基性の変異肝細胞巢	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	4	0	NE	0	2	0	2
髓外造血	+	0	0	0	NE	0	0	0	0	0	2	0	NE	0	0	0	0
脾臓																	
巢状の腺房萎縮	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	1	0
巢状の腺房細胞過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0	NE	NE	NE	NE	3	0
ラ氏島の線維化	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
リンパ球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
気管																	
粘膜固有層の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
肺																	
肺胞内の泡沫細胞集積	+	1	1	NE	NE	NE	NE	3	1	3	4	NE	NE	NE	NE	5	4
	++	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
	計	1	1	NE	NE	NE	NE	3	1	3	4	NE	NE	NE	NE	6	4
肺動脈の鉍質沈着	+	1	1	NE	NE	NE	NE	1	2	4	1	NE	NE	NE	NE	5	2
誤嚥性肺炎	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
胸腺																	
出血	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
萎縮	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	8	8	NE	NE	NE	NE	9	7
	++	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	1	NE	NE	NE	NE	0	2
	計	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	9	9	NE	NE	NE	NE	9	9
脾臓																	
被膜肥厚	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
髓外造血	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	1
赤脾髓の褐色色素沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	2

検定結果: *, p<0.05; **, p<0.01 (数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用; NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
病理組織学的所見 検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9	
(生存例-続き)																	
骨髄(胸骨)																	
巢状萎縮	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
骨髄(大腿)																	
造血亢進	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	1	NE	NE	NE	NE	0	0
巢状萎縮	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
心臓																	
単核細胞浸潤	+	2	0	NE	NE	NE	NE	4	0	3	1	NE	NE	NE	NE	4	2
心筋層の線維化	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	4	0	NE	NE	NE	NE	2	1
腎臓																	
好塩基性尿管	+	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0	4	0	NE	NE	NE	NE	2	2
皮髄境界部の鉍質沈着	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
腎芽腫	+	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
蛋白円柱	+	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0	4	0	NE	NE	NE	NE	2	1
腎盂の出血	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
皮質の単核細胞浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0	NE	NE	NE	NE	1	1
腎盂の単核細胞浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	1	NE	NE	NE	NE	0	0
皮質の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	0
腎盂の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	1
腎盂腔への好中球滲出	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	1	NE	NE	NE	NE	0	1
腎乳頭部の鉍質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	3	NE	NE	NE	NE	2	1
腎盂の鉍質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	3	NE	NE	NE	NE	0	1
尿管上皮の過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
腎盂移行上皮の過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
膀胱																	
筋層の好中球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0
精巣																	
精細管萎縮	++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
	+++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
	計	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
ライディッヒ細胞の 巢状過形成	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
精巣上体																	
精子減少	+++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
単核細胞浸潤	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	1	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA
前立腺																	
単核細胞浸潤	+	2	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA	1	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
出血	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1	NA
萎縮	+	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4	NA	NE	NA	NE	NA	3	NA
	++	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	2	NA
	計	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4	NA	NE	NA	NE	NA	5	NA
卵巢																	
卵巢囊の拡張	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1
嚢胞	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	2	NA	NE	NA	NE	NA	2
子宮																	
内膜間質ポリープ	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	1
子宮腺上皮細胞の 扁平上皮化生	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	5	NA	NE	NA	NE	NA	2
膣																	
粘膜の粘液変性	+	NA	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	1	NA	NE	NA	NE	NA	1

検定結果: 各被験物質群で有意差なし(数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用; NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見	検査例数	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	8	10	10	10	10	9
(生存例-続き)																	
乳腺																	
小葉過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	4
腺房/導管の拡張	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	2
	++	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	3
	計	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	3	NE	NE	NE	NE	0	5
乳腺腫	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	1
線維腺腫	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	2	NE	NE	NE	NE	0	1
乳腺癌	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	1	NE	NE	NE	NE	0	1
下垂体																	
前葉の嚢胞	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
前葉の過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	3	3	NE	NE	NE	NE	0	3
甲状腺																	
後鰓体遺残	+	0	4	NE	NE	NE	NE	1	2	1	2	NE	NE	NE	NE	1	1
間質への好酸性物質沈着	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	1	0
C細胞過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
副腎																	
巣状の皮質細胞肥大	+	1	0	NE	NE	NE	NE	1	0	2	2	NE	NE	NE	NE	3	2
巣状の皮質細胞過形成	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	1	4	NE	NE	NE	NE	1	1
血管拡張	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	4	NE	NE	NE	NE	0	1
大脳																	
側脳質拡張	+	1	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0
ハーダー腺																	
リンパ球浸潤	+	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0	NE	NE	NE	NE	0	1
その他																	
胼胝部位(後肢)の潰瘍	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4/5	1/1	NA	NA	NA	NA	0/1	2/2
	++	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/5	0/1	NA	NA	NA	NA	1/1	0/2
	計	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5/5	1/1	NA	NA	NA	NA	1/1	2/2
膝窩リンパ節の 形質細胞増加	+	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	NA	NA	NA	NA	NA	1/1	NA

検定結果: 各被験物質群で有意差なし(数値: 発現例数).

略号: NA, 非適用; NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

解剖時期 群	投与13週終了時								投与13~52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	
投与量 (mg/kg)	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的所見	検査例数															
(死亡例)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1
食道																
潰瘍							0				0					1
胃																
腺胃びらん							0				1					0
前胃穿孔性潰瘍							0				0					1
肝臓																
小葉中心部の肝細胞肥大							1				0					0
小葉中心部の 肝細胞空胞化							0				1					0
小葉中心部の肝細胞壊死							0				1					0
肺																
出血							1				0					0
浮腫							1				0					0
肺胞内の泡沫細胞集積							0				1					0
胸腺																
出血							1				0					0
萎縮							0				1					1
							0				1					0
腸間膜リンパ節																
萎縮							0				1					0
脾臓																
白脾髄の萎縮							0				1					1
髓外造血							0				2					0
赤脾髄の褐色色素沈着							0				0					1
骨髓(胸骨)																
造血亢進							0				2					0
骨髓(大腿)																
造血亢進							0				2					0
心臓																
単核細胞浸潤							0				1					0
大動脈																
中膜の鈣質沈着							0				1					0
腎臓																
皮質の鈣質沈着							0				1					0
腎芽腫							0				1					0
好塩基性尿細管							0				1					0
精巣																
精細管萎縮							0				1					NA
前立腺																
前立腺炎							0				1					NA
卵巣																
萎縮							NA				NA					1
腔																
内腔への好中球滲出							NA				NA					1
乳腺																
腺房/導管拡張							0				0					1
下垂体																
後葉の嚢胞							1				0					0
前葉の腺腫							0				0					1
甲状腺																
後鰓体遺残							0				1					0

数値: 発現例数.

略号: NA, 非適用.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

解剖時期	投与13週終了時								投与13～52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	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	0	0	0.1	0.5	0.5	2.5	2.5	12.5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
病理組織学的所見 (死亡例-続き)	検査例数																
副腎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	1	
束状帯のびまん性の 皮質細胞肥大							0				1					0	
その他																	
前肢の横紋筋肉腫							NE				1/1					NE	

数値: 発現例数.

略号: NE, 検査せず.

程度: -, 変化なし; +, 軽度; ++, 中等度; +++, 顕著.

NOEL (mg/kg)	雄, 0.1 mg/kg	雌, 2.5 mg/kg
NOELの推定根拠とした変化	<p>雄では, 尿浸透圧と比重の変動, 赤血球系への影響, 血清の蛋白質の変動, 血清のグルコース, ALPとBUNの増加, 肝臓の肥大と重量増加および肝細胞肥大がみられなかった0.1 mg/kgと判断した.</p> <p>雌では, 尿量および尿浸透圧の変動, 血小板数の増加, 血清蛋白質の変動, 血清のグルコースとALPの増加, 肝臓の肥大と淡灰白色斑, 肝臓重量の増加および肝細胞肥大がみられなかった2.5 mg/kgと判断した.</p> <p>なお, 雄の肝臓にみられたリポフスチン沈着, 明細胞性の変異肝細胞巣および嚢胞状変性は, 肝細胞肥大(ペルオキシゾームの増加)に伴う二次的変化と判断した.</p>	

要約

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールをラットに 13 または 52 週間反復経口投与した。投与量は、雄で 0 (対照群), 0.1, 0.5 および 2.5 mg/kg, 雌で 0 (対照群), 0.5, 2.5 および 12.5 mg/kg とした。

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

体重の低値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与 36 日以降に認められた。

3. 摂餌量

摂餌量の高値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与 120 日以降に認められた。

4. 尿検査

投与 13 週時では、尿浸透圧および尿比重の高値が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

投与 52 週時では、投与 13 週時と同様な変化として、尿浸透圧の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、尿比重の高値が 0.5 mg/kg 群の雄に認められた。投与 13 週時にみられなかった変化として、尿量の高値と本変化に伴う尿浸透圧の低値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

5. 血液学的検査

投与 13 週終了時では、血小板数の高値と赤血球数の低値が 2.5 mg/kg 群の雄に、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、血小板数の高値が 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、赤血球数およびヘマトクリット値の低値ないし低値傾向が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。投与 13 週終了時にみられなかった変化として、PT および APTT の延長ないし延長傾向が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

6. 血液生化学的検査

投与 13 週終了時では、A/G 比、アルブミン百分比および ALP の高値ないし高値傾向と α_2 -および β -グロブリンの低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、グルコースおよび BUN の高値と α_1 -グロブリンの低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、総蛋白質の高値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、A/G 比および ALP の高値ないし高値傾向と α_1 -および α_2 -グロブリンの低値ないし低値傾向が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、アルブミン百分比の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、BUN の高値と β -グロブリンの低値が 2.5 mg/kg 群の雄に、グルコースの高値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

7. 剖検

投与 13 週終了時では、肝臓の肥大が 2.5 mg/kg 群の雄 5 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の肥大が 0.5 mg/kg 群の雄 7 例、2.5 mg/kg 群の雄 9 例および 12.5 mg/kg 群の雌 5 例に認められた。投与 13 週終了時にみられなかった変化として、肝臓の灰白色斑が 2.5 mg/kg 群の雄 2 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

8. 器官重量

投与 13 週終了時では、肝臓の絶対および相対重量の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌にみられ、腎臓の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雄で認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の絶対および相対重量の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌にみられ、腎臓の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雄で認められた。

9. 病理組織学的検査

投与 13 週終了時では、肝臓の小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 3 例と 2.5 mg/kg 群の 9 例に、雌では 12.5 mg/kg 群の 6 例に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 5 例と 2.5 mg/kg 群の 8 例に、雌では 12.5 mg/kg 群

の4例に認められた。投与13週終了時にみられなかった変化として、肝細胞への軽度なりポフスチン沈着が2.5 mg/kg 群の雄6例と12.5 mg/kg 群の雌2例に、軽度ないし中等度な明細胞性変異肝細胞巣が0.1 mg/kg 群の雄1例と0.5および2.5 mg/kg 群の雄各7例に、軽度な嚢胞状変性が0.1および0.5 mg/kg 群の雄各2例と2.5 mg/kg 群の雄4例に認められた。また、2.5 mg/kg 群の雄では、肝細胞の軽度な巣状壊死の発生頻度が、対照群と比較してやや増加する傾向が認められた（発生頻度：4/10例）。

上述の肝細胞肥大は、小葉中心部にみられていること、かつ肥大した肝細胞の細胞質が好酸性顆粒状を呈していたことから、ペルオキシゾームの増加の可能性が考えられた。また、リポフスチン沈着、明細胞性変異肝細胞巣および嚢胞状変性については、ペルオキシゾームの増加に伴った二次的変化の可能性が推察された。

以上のことから、本試験条件下における2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールの無影響量 (NOEL) は、雄で0.1 mg/kg/day, 雌で2.5 mg/kg/day と判断した。