

## 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験結果報告書

## 1. 一般的事項

新規化学物質等の名称 (IUPAC命名法による)	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene (2,4-ジフェニル4-メチル-1-ペンテン)		
別名	2,4-Diphenyl-4-methyl-1-pentene		
CAS番号	No. 6362-80-7		
構造式又は示性式 (いずれも不明の場合は、 その製法の概要)			
分子量	236.36		
試験に供した新規 化学物質の純度 (%)	96.97%		
試験に供した新規 化学物質のロット番号	412220		
不純物の名称 及び含有率	2,4-Diphenyl-4-methyl-2-pentene 2.54%		
蒸気圧	11Pa (170°C)		
対水溶解度	—		
1-オクタン/水分配係数	—		
融点	-82°C		
沸点	310°C		
常温における性状	無色透明の液体でスチレン臭がある		
安定性	—		
溶媒に対する溶解度等	溶媒	溶解度	溶媒中の安定性
	—	—	—

[備考] 物理化学的性状は、可能な限り記入すること。

- 「蒸気圧」の欄には、被験物質の蒸気圧を記入すること。
- 「分配係数」の欄には、分配係数、測定温度及び分配係数の測定に用いた溶媒名を記入すること。
- 「安定性」の欄には、温度、光等に対する安定性を記入すること。
- 「溶媒に対する溶解度等」の欄には、被験物質の溶媒に対する溶解度及びその溶媒中での安定性を記入すること。

## 2. 急性毒性試験又は反復投与予備試験等

試験 №	試験の種類 及び期間	動物種	1群当たり の動物数	投与 経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 又はNOEL (mg/kg)	実験場所
1	単回投与毒性試験	ラット Crj:CD (SD) IGS	雌6匹	強制経口 投与	300、2000	GHSのカテゴリ4に 分類される。2000 mg/ kg群で死亡例が3/6例に 認められたが、300 mg/ kg群では死亡例は認め られなかった。	(株)日本バイオ リサーチセンタ ー 羽島研究所
2	投与量設定試験 (14日間)	ラット Crj:CD (SD)	雄 5匹	強制経口 投与	0、250、500、 1000	1000 mg/kg群で死亡例 が1例に認められ、体重 の低値もみられた。500 mg/kg群では、一般状態、 体重、摂餌量及び剖検 所見に異常はみられな かった。	(株)日本バイオ リサーチセンタ ー 羽島研究所

\* NOEL: no observed effect level

## 3. 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

## 1) 反復投与毒性

被験物質投与期間		雄:2005年10月5日~2005年11月15日[計42日間], 雌(試験群):2005年10月5日~2005年11月29日[計44~56日間] 雌(回復群):2005年10月6日~2005年11月16日[計42日間]															
使用動物種・系統		ラット, Crl:CD(SD)		1群当たりの動物数													
投与経路		強制経口投与		対照群, 低用量群, 中用量群, 高用量群: 雄各12匹, 雌各12匹 (回復群: 対照群, 中用量群, 高用量群; 雌雄各6匹, 低用量群; 雄6匹)													
被験物質の純度 96.97%	投与量 (mg/kg)	対照群		低用量群		中用量群		高用量群		回復群							
	性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	0		45		180		720	
体重変化				-	-	-	-	▼ <sup>b)</sup>	▼ <sup>c)</sup>			-	*	-	▽ <sup>a)</sup>	▽ <sup>a)</sup>	-
摂餌量				-	-	-	-	▲ <sup>a)</sup>	△ <sup>a)</sup>			-	*	-	▽ <sup>a)</sup>	△ <sup>a)</sup>	▲ <sup>a)</sup>
一般状態 (投与期間) (N)		12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	*	6	6	6	6
流涎 (N)		-	-	-	-	12 <sup>a)</sup>	12 <sup>a)</sup>	12 <sup>a)</sup>	12 <sup>a)</sup>	-	-	-	*	-	5 <sup>a)</sup>	-	6 <sup>a)</sup>
被毛の汚れ (N)		-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-	*	-	-	-	2
体温下降 (N)		-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	*	-	-	-	-
自発運動の低下 (N)		-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	*	-	-	-	1
鼻の周囲の汚れ (N)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	1
口の周囲の汚れ (N)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	1
死亡 (N)		-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	*	-	-	-	1
一般状態 (妊娠期間) (N)		*	11	*	12	*	11	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*
流涎 (N)		*	-	*	-	*	9 <sup>a)</sup>	*	10 <sup>a)</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*
被毛の汚れ (N)		*	-	*	-	*	-	*	1	*	*	*	*	*	*	*	*
一般状態 (哺育期間) (N)		*	11	*	12	*	11	*	10	*	*	*	*	*	*	*	*
流涎 (N)		*	-	*	-	*	4 <sup>a)</sup>	*	10 <sup>a)</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*
機能観察所見 (N)		12	12	12	12	12	12	12	12	*	6	*	*	*	6	*	6
FOB 流涎						△ <sup>a)</sup>		▲ <sup>a)</sup>	▲ <sup>a)</sup>	*		*	*	*	▲ <sup>a)</sup>	*	▲ <sup>a)</sup>
立ち上がり回数								▽ <sup>a)</sup>		*		*	*	*		*	
毛の状態									△	*		*	*	*		*	
毛づくろい回数				▽ <sup>a)</sup>		▽ <sup>a)</sup>				*		*	*	*		*	
感覚反応										*	*	*	*	*	*	*	*
握力										*	*	*	*	*	*	*	*
自発運動量										*	*	*	*	*	*	*	*
尿所見 (N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	5
尿量													*				
比重								▲	↑				*				
血液学的所見 (N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	5
赤血球数													*				
ヘマトクリット値													*				
プロトロンビン時間					▽ <sup>a)</sup>	▲	▼ <sup>a)</sup>	▲	▼ <sup>a)</sup>				*				
活性化部分トロンボ						▲		▲	▲				*				
プラスチン時間						▲		▲	▲				*				
フィブリノーゲン濃度								▲					*				
白血球数							△ <sup>a)</sup>						*				
血液生化学的所見 (N)		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	*	6	6	6	5
AST								▼ <sup>a)</sup>	▲				*				
γ-GTP								▲	▲				*				
総蛋白							△	▲	△				*				
アルブミン								▲					*				
A/G							▽ <sup>a)</sup>	△					*				
総ビリルビン								△	△				*				
ブドウ糖									▼				*				
総コレステロール								▲					*				
カリウム					▽ <sup>a)</sup>								*				△ <sup>a)</sup>
塩素						▽ <sup>a)</sup>		▽					*				▽ <sup>a)</sup>
カルシウム					△			▲					*				
肉眼的所見																	
生存例 (N)		6	12	6	12	6	12	6	11	6	6	6	*	6	6	6	5
肝臓 癒着 (N)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 <sup>a)</sup>	*	-	-	-	-
肉眼的所見																	
死亡例 (N)		*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	*	1
胸腺 萎縮 (N)		*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	*	1
脾臓 萎縮 (N)		*	*	*	*	*	*	*	1	*	*	*	*	*	*	*	-
副腎 腫大 (N)		*	*	*	*	*	*	*	-	*	*	*	*	*	*	*	1

\*: 検査せず。

-: 変化なし, あるいは対照群との間に有意差なし。

↑↓: 傾向, △▽: 5%有意差, ▲▼: 1%有意差。

a): 毒性学的影響ではないと判断, b): 投与4-42日, c): 投与4日, 妊娠0, 14, 21日, d): 投与36日, 回復4日, e): 回復4日,

f): 投与33, 37, 40日, g): 妊娠2日, h): 投与9日, i): 回復2, 12日, j): 投与19, 23, 26日

被験物質の純度 96.97%	投与量 (mg/kg) 性別	対照群		低用量群		中用量群		高用量群		回復群								
		0		45		180		720		0		45		180		720		
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
器官重量変化(N)		6	11	6	12	6	10	6	9	6	6	6	*	6	6	6	5	
絶対重量	甲状腺			-	-	-	-	△	↑			△ <sup>a)</sup>	*	-	-	△	↑	
	肝臓			△	-	▲	▲	▲	▲	-	-	-	*	-	-	↑	↑	
	腎臓			-	-	▲	-	▲	-	-	-	-	*	-	-	↑	↑	
	精巣		*	-	*	-	*	↑	*	*	*	*	*	-	*	-	*	
	卵巣	*		*	-	*	-	*	▽ <sup>a)</sup>	*	*	*	*	-	*	-	*	
	相対重量	脳			-	-	-	-	△ <sup>a)</sup>	-			-	*	-	-	-	-
		下垂体			-	-	-	-	-	-			-	*	-	△ <sup>a)</sup>	-	-
		甲状腺			-	-	-	-	▲	△			△ <sup>a)</sup>	*	-	-	▲	-
		肝臓			△	-	▲	▲	▲	▲	-	-	-	*	-	-	▲	▲
		腎臓			-	-	▲	-	▲	-	-	-	-	*	-	-	▲	▲
精巣			*	-	*	-	*	△	*	*	*	*	*	*	*	-	*	
投与量		対照群				低用量群				中用量群				高用量群				
(mg/kg)		0				45				180				720				
性別		♂				♂				♂				♂				
Grade		-				±				+~				-				
病理組織学的所見 (N)																		
投与期間終了時																		
心臓	細胞浸潤					4	2	0	*	*	*	*	*	*	6	0	0	
	血管壁の鈣質沈着					6	0	0	*	*	*	*	*	*	3	3 <sup>a)</sup>	0	
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大					6	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	6	
	肝細胞の好塩基性変化					6	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	
	限局性の肝細胞壊死					5	1	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	
	バリエル板の鈣質沈着					5	1	0	*	*	*	*	*	*	4	2 <sup>a)</sup>	0	
空腸	尿細管上皮の硝子滴					6	0	0	6	0	0	6	0	0	3	3	0	
	尿細管上皮の変性					6	0	0	6	0	0	5	1	0	5	1	0	
前立腺	細胞浸潤					3	3	0	*	*	*	*	*	*	6	0	0	
	濾胞上皮のびまん性過形成					4	1	1	5	1 <sup>a)</sup>	0	3	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	0	1	5	
回復期間終了時																		
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大					6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	6	0	
	癒着					6	0	0	5	1 <sup>a)</sup>	0	6	0	0	6	0	0	
腎臓	尿細管上皮の硝子滴					5	1	0	6	0	0	5	1 <sup>a)</sup>	0	6	0	0	
	尿細管上皮の変性					6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	
甲状腺	濾胞上皮のびまん性過形成					6	0	0	5	1 <sup>a)</sup>	0	4	2 <sup>a)</sup>	0	3	3	0	
	異所性胸腺					6	0	0	5	1 <sup>a)</sup>	0	6	0	0	6	0	0	
性別		♀				♀				♀				♀				
Grade		-				±				+~				-				
病理組織学的所見 (N)																		
死亡例																		
全器官・組織	死後変化					*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	
	小葉中心性の肝細胞腫大					*	*	*	*	*	*	*	*	*	0	0	2	
投与期間終了時																		
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大					6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	
	肝細胞の好塩基性変化					6	0	0	6	0	0	0	6	0	0	6	0	
脾臓	髓外造血					3	3	0	*	*	*	*	*	*	2	4 <sup>a)</sup>	0	
	集合管上皮の増生					6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	0	1	
腎臓	尿細管の拡張					6	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	
	濾胞上皮のびまん性過形成					6	0	0	4	2 <sup>a)</sup>	0	5	1 <sup>a)</sup>	0	3	3	0	
回復期間終了時																		
肝臓	小葉中心性の肝細胞腫大					6	0	0	*	*	*	6	0	0	3	2	0	
	嚢胞					6	0	0	*	*	*	5	1 <sup>a)</sup>	0	5	0	0	
NOEL		雄: 45 mg/kg/day 未満. 雌: 45 mg/kg/day.																
NOEL の推定根拠とした変化		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ため。 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ため。																

\* NOEL: no observed effect level

-: 変化なし,あるいは対照群との間に有意差なし. ±: ごく軽度, +~: 軽度, 中等度, 高度.

↑↓: 傾向. △▽: 5%有意差. ▲▼: 1%有意差.

a): 毒性的影響ではないと判断

## 2) 生殖発生毒性

投与量 (mg/kg)	対照群	低用量群	中用量群	高用量群
	0	45	180	720
<b>親動物</b>				
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
<b>新生児</b>				
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 $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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 (F<sub>1</sub>) 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。

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 $\gamma$ -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、 $\gamma$ -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 $\gamma$ -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、偶発的変化と判断される。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：髓外造血が 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、腔、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。

### 1.5. 出産率, 分娩状態及び哺育状態 (Table 54 及び 55, Appendix 54-1~54-4 及び 55-1~55-4)

出産率は, いずれの群とも 100.0%であった。

分娩状態において, いずれの群とも異常はみられなかった。

哺育状態において, 180 mg/kg 群で巣作り不良及び乳頭発育不良が 1 例(No. F03353)にみられたが, 投与量に関連した変化ではないことから, 偶発的変化と判断される。

## 2. 児動物 (F<sub>1</sub>)

### 2.1. 総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率及び出生率 (Table 54, Appendix 54-1~54-4)

720 mg/kg 群では, 対照群と比べて総出産児数及び哺育 0 日の新生児数の有意な低値, 有意差はないものの, 分娩率及び児の産出率の低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では, 対照群と比べて総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率及び出生率に有意差はみられなかった。

### 2.2. 児動物の一般状態, 哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比, 哺育 4 日の生存率及び外表異常 (Table 54 及び 56, Appendix 54-1~54-4 及び 56-1~56-4)

720 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 4 日の生存児数の有意な低値がみられたが, 哺育 4 日の生存率に有意差は認められなかった。180 及び 45 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比及び哺育 4 日の生存率に有意差はみられなかった。

新生児の外表異常は, いずれの群にもみられなかった。

児動物の一般状態において, 180 mg/kg 群の 1 腹(No. F03353:巣作り不良及び乳頭発育不良が認められた母動物)で体温下降がみられたが, 偶発的変化と判断される。

### 2.3. 児動物の体重 (Table 57, Appendix 57-1~57-4)

720 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雄平均体重の有意な高値, 有意差はないものの, 哺育 0 及び 4 日の雌平均体重の高値傾向, 哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重の有意な高値, 哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では, 対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雌雄別平均体重, 哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重, 哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重に有意差はみられなかった。

### 2.4. 死亡児の剖検 (Table 58, Appendix 58-1~58-4)

いずれの群とも, 異常はみられなかった。

### 2.5. 生存児の剖検 (Table 59, Appendix 59-1~59-4)

いずれの群とも, 異常はみられなかった。

## 考察

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。

反復投与による毒性については、死亡例が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。死亡例では、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。死亡例の病理組織学検査では、肝臓に肝細胞腫大がみられたが、軽度な変化であり、重篤な変化ではなかった。その他の器官・組織は死後変化のため、精査できなかったが、死亡直前に認められた被毛の汚れ、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から、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンによる全身状態の悪化により死に至ったと考えられる。2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる単回経口投与毒性試験<sup>5)</sup>では、2000 mg/kg投与により死亡例の発現と下腹部の汚れあるいは下痢がみられている。また、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の予備試験<sup>3)</sup>でも、1000 mg/kg投与により死亡例の発現と腹臥位、自発運動の低下、下腹部の被毛の汚れ及び緩徐呼吸がみられている。従って、当該試験で認められた一般状態の変化も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。

一般状態の変化としては、720 mg/kg群の雌雄の生存例で被毛の汚れがみられた。なお、720及び180 mg/kg群の雌雄で流涎がみられたが、いずれも投与直後に一過性に認められたのみであり、痙攣などの神経症状あるいは唾液腺の形態学的変化は認められないことから、被験物質の刺激性に基づく変化と判断され、毒性症状とはみなさなかった。

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。

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

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。投与期間終了時に雄では720及び180 mg/kg群で腎臓の絶対重量及び相対重量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。回復期間終了時には、雄では720 mg/kg群で腎臓の相対重量の高値がみられた。腎臓の病理組織学検査において、投与期間終了時に雄では尿細管上皮の硝子滴及び尿細管上皮の変性、雌では720 mg/kg群で集合管上皮の増生及び尿細管の拡張が認められた。尿細管上皮の硝子滴は、ラット雄において多く認められると報告されている<sup>4)</sup>。当該試験においても、回復期間終了時に対照群の雄1例で同程度の尿細管上皮の硝子滴がみられている。720 mg/kg群では、投与終了時に尿細管上皮の硝子滴が3例に認められていることから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンある

いはその代謝産物により自然発症病変が増悪したと考えられる。また、ごく軽度の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、この変化は対照群では通常観察されないことから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンあるいはその代謝産物による影響と考えられる。Diphenylthiazole をラットへ投与すると、腎臓の集合管の分裂能が亢進し、嚢胞性の病変が認められるが、形態学的変化を生じる前に尿の再吸収能の低下が認められることが報告されている<sup>6)</sup>。従って、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンあるいはその代謝産物により尿の再吸収能が低下したと考えられる。しかし、回復期間終了時に 720 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められたのみであり、回復傾向にあると考えられる。

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高値、720 mg/kg 群でフィブリノーゲン濃度の高値、雌では 720 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間の高値がみられた。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。また、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  $\gamma$ -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、 $\gamma$ -GTP 及び総ビリルビンの高値がみられた。肝臓重量は、投与期間終了時に雄では 720、180 及び 45 mg/kg 群で絶対重量及び相対重量の高値、雌では 720 及び 180 mg/kg 群で絶対重量及び相対重量の高値がみられた。肝臓の病理組織学検査において、投与期間終了時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雄では 720、180 及び 45 mg/kg 群、雌では 720 及び 180 mg/kg 群でみられた。肝細胞の好塩基性変化は、蛋白合成亢進を示す粗面小胞体の増加や細胞自体に使われる増殖用蛋白の増加を示すリボソームの増加によって細胞質のヘマトキシリンの染色性が亢進した状態であるとされている<sup>7)</sup>。血液生化学検査において、総蛋白、アルブミン及び A/G の高値がみられていることから、肝細胞の好塩基性変化は蛋白合成を亢進する粗面小胞体の増加によると考えられる。また、肝細胞腫大は、蛋白合成亢進及び粗面小胞体を含む細胞内小器官の増加によると考えられる。一方、血液生化学検査において  $\gamma$ -GTP 及び総ビリルビンの高値、血液学検査におい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高値が認められているため、肝細胞腫大に伴う肝機能障害が生じていると考えられる。回復期間終了時には、小葉中心性の肝細胞腫大が雄では 720 及び 180 mg/kg 群、雌では 720 mg/kg 群みられているものの、回復傾向にあると考えられる。

甲状腺重量は、投与期間終了時に 720 mg/kg 群の雌雄で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。甲状腺の病理組織学検査において、投与期間終了時に雌雄とも濾胞上皮のびまん性過形成の出現率が 720 mg/kg 群で高かった。従って、720 mg/kg 群の雌雄で認められた甲状腺の重量増加と甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、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。通常、活動状態にある濾胞はコロイドに乏しく、濾胞の直径が減少することが報告されている<sup>8)</sup>。一方、化学物質の投与により、循環血液中の甲状腺ホルモンが低下し、negative-feedback 機構が関与した持続性の濾胞上皮細胞の刺激が原因となり、濾胞の直径が縮小して、濾胞上皮細胞は立方状あるいは円柱状に腫大化し、濾胞上皮のびまん性過形成を示すことが報告されている<sup>8)</sup>。また、甲状腺ホルモンが低下すると、コレステ

ロールの高値が認められることが報告されている<sup>9)</sup>。甲状腺機能低下により、コレステロールの胆汁酸への異化の割合が低下し、総コレステロールの高値を示したと考えられる<sup>9)</sup>。本試験においても、血液生化学検査において雄で総コレステロールの高値が認められている。従って、本試験で認められた甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、甲状腺ホルモンが低下し、その negative-feedback 機構に関与したものであると推察される。回復期間終了時には濾胞上皮のびまん性過形成が雄では 720 mg/kg 群で高頻度に見られたが、雌ではいずれの群にも認められていないことから、回復傾向にあると考えられる。

血液学検査において、投与期間終了時に 720 mg/kg 群の雌で認められた赤血球数及びヘマトクリット値の低値は、脾臓及び骨髄に病理組織学変化はみられないものの、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンは造血機能にごく軽度の影響を及ぼす可能性がある。

親動物の生殖発生毒性については、雄では 720 mg/kg 投与で精巣に病理組織学的変化は認められないものの、精巣の相対重量の有意な高値、精巣の絶対重量の高値傾向がみられた。雌では、交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は 720 mg/kg 群で低値傾向がみられた。720 mg/kg 群では、被毛の汚れ、交配開始前に体重の低値がみられていることから、発情回数の低値傾向は一般状態の悪化に伴う変化と考えられる。また、720 mg/kg 群では、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。従って、雄親動物では 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの投与により精巣重量に影響が生じると考えられる。雌親動物では 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの投与により性周期、排卵及び着床に障害が生じると考えられる。しかし、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。

児動物(F<sub>1</sub>)については、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。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は、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向に伴う変化と考えられる。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。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は、生存児数の減少に伴う変化と考えられる。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。