

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

②マウスを用いた吸入暴露による慢性毒性及び発がん性試験

(資料 No. C-22, B-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: B6C3F1マウス 1群雌雄各70匹、開始時5~6週令  
体重-雄 21.7 ~22.3g, 雌 18.8 ~19.1g  
投与後6及び12カ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間: 24カ月 (1984年1月23日~1987年7月13日)

投与方法: 計算した量の液体の検体をJチューブ内に注入し、検体蒸気を発生させた。  
チャンバー容積は14m<sup>3</sup>、通気量は25000/秒であった。  
0, 5, 20及び60ppmの検体を1日6時間、1週5日間、24カ月にわたって全身吸入暴露させた。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

いずれの群においても中毒症状は観察されなかった。

試験終了時の死亡率は、0, 5, 20および60ppm投与群の雄でそれぞれ10, 12, 10及び6%、雌でそれぞれ16, 12, 14及び20%であった。

いずれの群においても投与による影響はなかった。

体重変化; 投与開始から13週間は週1回、その後は1カ月間に1回、すべての生存動物の体重を測定した。

平均体重は、60ppm投与群の雄で、投与1週目より対照群と比較して3~9%の減少が認められた。雌でも同群で同様の体重減少(2~11%)がみられ、投与後5カ月目以降で統計学的有意差が認められた。

最終体重は雌雄ともに投与群と対照群の差は認められなかった。

検体暴露量; 各チャンバー内の検体濃度はMIRA I 赤外線分光光度計を使用し、1時間最低1回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

5, 20及び60ppm投与群でそれぞれ、 $5.3 \pm 0.4$ ,  $19.5 \pm 0.9$ 及び $58.5 \pm 1.7$ ppmであった。

血液学的検査；投与後6, 12カ月時に各群雌雄10匹ずつ、24カ月時には20匹ずつを対象として、眼窩静脈叢より採血し、ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、平均赤血球体積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数及び白血球百分率を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群	60ppm					
	雄			雌		
検査時期(カ月)	6	12	24	6	12	24
赤血球数			↓94			
ヘモグロビン量	↓94					
ヘマトクリット			↓94			

↓ :  $P < 0.05$  Dunnett の t 検定

表中の数値は対照に対する変動率 (%) を表わす

血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリットで、統計的に有意な減少がみられたが、正常値範囲内の変動と考えられる。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、GOT, GPT, 総蛋白、アルブミン、グロブリン、血糖、アルカリフォスターゼ、尿素窒素を測定した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与群	5 ppm						60 ppm					
	雄			雌			雄			雌		
検査時期(カ月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
尿素窒素										↑118		
アルカリフォスターゼ										▲110		
アルブミン							↑104					
グロブリン		↑104					↓91	↑104	▼88			

↑↓ :  $P < 0.05$  Dunnett の t 検定 ▲▼ :  $P < 0.05$  Wilcoxon の検定

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす

上記の変化はいずれも正常値範囲内の変動と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

臓器重量；投与後 6, 12カ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、解剖ののち、脳, 肝, 腎, 心, 精巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

下表に対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を示す。

性 別		雄											
検査時期		6ヶ月			12ヶ月			24ヶ月			24ヶ月		
投与群 (ppm)		5	20	60	5	20	60	5	20	60	5	20	60
体 重										↓ 96			
脳	重 量												↓ 97
	対体重比									↑ 103			
心	重 量			↓ 90						↓ 86			↓ 92
	対体重比			↓ 92						↓ 90			
腎	重 量		↓ 93	↓ 85			↓ 87	▲ 106		▼ 85			
	対体重比			↓ 87			↓ 90			▼ 89			
肝	重 量			↓ 87			↓ 82			▼ 89			
	対体重比			↓ 89			↓ 85						
精 巢	重 量												
	対体重比						↑ 111						

↑ ↓ : P < 0.05 Dunnet の検定    ▲ ▼ : P < 0.05 Wilcoxon の検定  
 表中の数値は、対照群に対する変動率 (%) を表わす

上記のうち、雄の 60ppm投与群で腎および肝の平均対体重比、あるいは絶対重量が対照群と比較してわずかに減少していた。これは病理組織学的変化を伴っていた。その他の臓器重量の統計学的有意差は、病理組織学的変化を伴っていないことより、体重減少にともなう影響、あるいは生理学的変動と考えられた。

肉眼的病理検査；投与後 6 および 12カ月時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、検査を行った。

雌雄とも、60ppm 投与群の雄の肺では、単発あるいは多発性腫瘍の発生頻度が対照群と比較して増加していた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め次の組織・器官について病理標本を作成し検鏡した。

副腎、大動脈、耳道腺、骨、脳、骨髓、頸管、盲腸、凝固腺、精巣上体、食道、眼、胆のう、肉眼的腫瘍、心、腎、涙腺/ハーダー腺、大腸、喉頭、肝、乳腺、縦隔洞リンパ節、縦隔洞組織、肺、腸間膜リンパ節、腸間膜組織、鼻腔、口腔、卵巣、卵管、膵、上皮小体、末梢神経、下垂体、前立腺、唾液腺、貯精のう、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膈。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

以下、特徴的な病理学的変化、良性及び悪性腫瘍等に関し対照群も含め得られた結果を簡潔に記載する。

なお、認められた主要な非腫瘍病変を表 1 に、また認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

本試験で暴露に関連した主要な非腫瘍性変化は、20及び60ppm投与群で膀胱及び鼻粘膜にみられた。膀胱上皮の過形成の発生頻度の増加は、6及び12カ月中間屠殺群の60ppm投与群雌でみられ、2年の最終解剖時では、20及び60ppm投与群の雌雄にみられた。また、鼻粘膜の嗅覚上皮変性は、最終解剖時で60ppm投与群の雌雄でみられた。呼吸上皮の過形成及び肥大は、6及び12カ月中間屠殺時の60ppm投与群雌雄、12カ月時の20ppm投与群の雄、及び最終解剖時の20及び60ppm投与群の雌雄でみられた。

その他、毒性学的に意義のある所見として、前胃上皮の軽度な過形成が、最終解剖時に60ppm投与群の雄でみられた。

また、6及び12カ月時では、60ppm投与群の雄で、肝細胞及び腎尿細管上皮の空胞化がみられた。

本試験でみられた唯一の催腫瘍性変化は、60ppm投与群の雄の良性肺腫瘍（細気管支肺胞腺腫）の発生頻度の増加であった。本腫瘍は小さく、境界は明瞭であり、試験期間中の動物の生存率に影響しなかった。

その他の腫瘍の発生頻度は各群ともに対照群と同程度であった。

また、検体投与による早期化を示すことはなかった。

以上の結果より、本剤の24カ月間吸入暴露による慢性毒性／発がん性試験における影響として、20ppm投与群以上に膀胱上皮過形成及び鼻粘膜呼吸上皮過形成がみられたので、最大無作用量は5 ppm であると判断される。また腫瘍性変化については、最終解剖で雄の60ppm群で細気管支肺胞腺腫の発生頻度が増加した。雌では催腫瘍性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変 (1)

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		10	10	10	10	10	10	10	10
6ヶ月計画殺	腎	近位尿管空胞化		4/10	1/10	2/10	9/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		萎 縮		0/10	1/10	3/10	1/10	0/10	0/10	1/10	1/10
	膀胱	単核細胞集簇		9/10	8/10	10/10	8/10	9/10	9/10	9/10	8/10
		移行上皮過形成		0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	2/10
	鼻腔	上皮細胞過形成/肥大		1/10	0/10	3/10	10/10	0/10	0/10	0/10	7/10
12ヶ月計画殺	肝	肝細胞空胞化		1/10	0/10	1/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	腎	近位尿管空胞化		1/10	0/10	0/10	9/10	0/10	0/10	0/10	0/10
		萎 縮		5/10	6/10	5/10	7/10	3/10	1/10	1/10	2/10
	膀胱	単核細胞集簇		5/10	7/10	8/10	7/10	10/10	10/10	10/10	5/10
		上皮細胞過形成		0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	9/10
		亜急性～慢性炎症		0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10
	鼻腔	嗅覚上皮菲薄化		0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	2/10
		亜急性～慢性炎症		0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
		上皮細胞過形成/肥大		1/10	0/10	7/10	10/10	0/10	0/10	0/10	8/10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表1 非腫瘍性病変(2)

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終計画殺	脳	検査組織数		50	6	5	50	50	7	5	50
		石灰化	(軽微)	28	3	3	19	27	2	2	32
			(軽度)	12	0	0	7	20	0	1	10↓
			計	40	3	3	26↓	47	2	3	42
	胆のう	検査組織数		46	44	46	46	49	47	48	48
		単核細胞集簇	(軽微)	6	5	6	6	8	11	12	4
			(軽度)	1	3	2	0	6	1	0↓	1
			計	7	8	8	6	14	12	12	5
	腎	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		尿細管石灰化		26	35	9↓	5↓	0	0	0	0
		尿細管上皮空胞化減少		9	8	8	29↑	0	0	0	0
	喉頭	検査組織数		49	48	44	50	49	49	50	50
		拡張		20	19	11	15	9	14	12	22↑
	肝	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞空胞化減少		15	17	22	14	10	9	11	24↑
	縦隔洞リンパ節	検査組織数		45	4	2	41	42	7	2	41
		形質細胞増加症		11	0	0	3↓	5	1	0	4
	鼻腔	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
嗅覚上皮変性(両側性)		(軽微)	1	0	1	32↑	0	0	1	29↑	
		(軽度)	0	0	0	16↑	0	0	0	16↑	
		計	1	0	1	48↑	0	0	1	45↑	
呼吸上皮過形成/肥大		(軽微)	5	1	4	38↑	4	4	28↑	39↑	
		(軽度)	0	0	0	10↑	0	0	0	10↑	
	計	5	1	4	48↑	4	4	28↑	49↑		

↑ ↓ : p<0.05 Yatesのχ<sup>2</sup> 検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変 (3)

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
	剖 検 動 物 数			50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺・ 最終計画殺	卵 巢	検査組織数		—	—	—	—	49	50	50	49
		の う 胞		—	—	—	—	8	20↑	9	17↑
	胃	検査組織数		50	50	50	50	50	9	4	50
		角 化 亢 進		0	0	1	0	0	0	1	2
		潰 瘍		3	5	5	2	1	1	0	4
		粘 膜 過 形 成		0	3	1	8↑	0	0	0	2
	胸 腺	検査組織数		39	3	0	41	44	7	2	39
		の う 胞		13	0	0	4↓	0	0	0	0
	膀 胱	検査組織数		47	48	48	47	47	46	48	45
		粘膜過形成 (軽微)		4	7	7	16↑	1	3	13↑	5
			(軽度)	0	0	3	18↑	0	1	6↑	18↑
			(中等度)	0	0	0	2	0	0	0	19↑
			計	4	7	10	37↑	1	4	21↑	44↑
		単核細胞集簇 (軽微)		36	36	39	28	41	36	32	19
			(軽度)	1	0	1	1	4	7	7	16↑
			計	37	36	40	29	45	43	39↓	35↓
		慢性 (軽度～中等度)		0	0	0	0	0	1	2	7↑
		炎症 (中等度～重度)		0	0	0	2	0	0	4	1
	計		0	0	0	2	0	1	6↑	8↑	

↑ ↓ : p<0.05 Yateの  $\chi^2$  検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変 (4)

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	副 腎	洞 様 血 管 拡 張		19/70	20/50	15/51	19/70	17/70	12/50	16/50	15/70
		皮 質 細 胞 病 巣		22/70	23/50	22/51	21/70	7/70	6/50	4/50	6/70
		紡 錘 細 胞 過 形 成		59/70	47/50	46/51	64/70	60/70	50/50	50/50	67/70
	脳	石 灰 化		55/70	3/ 6	3/ 5	38/70	61/70	2/ 7	3/ 5	52/70
		軸 索 膨 張		19/70	1/ 6	1/ 5	13/70	0/70	0/ 7	0/ 5	0/70
	骨	椎 間 円 板 脱		20/70	0/26	1/25	22/70	18/70	2/26	0/23	25/70
		線 維 性 骨 形 成 異 常		0/70	0/26	0/25	0/70	40/70	1/26	0/23	46/70
	頸 部 リンパ 節	形 質 球 増 加 症		12/20	—	—	0/19	3/18	0/ 2	—	0/16
		洞 組 織 球 増 加 症		7/20	—	—	8/19	2/18	1/ 2	—	7/16
	凝固腺	単 核 細 胞 集 簇		8/69	0/ 6	0/ 5	8/70	—	—	—	—
	胆のう	単 核 細 胞 集 簇		7/66	8/63	8/64	6/66	14/68	12/67	12/67	5/68
	腎	単 核 細 胞 集 簇		4/70	9/70	9/70	6/70	11/70	11/70	20/70	13/70
		尿 細 管 石 灰 化		26/70	37/70	9/70	7/70	0/70	0/70	0/70	6/70
		尿 細 管 変 性 / 再 生		42/70	40/70	39/70	37/70	13/70	14/70	18/70	18/70
		尿 細 管 上 皮 空 胞 化 減 少		14/70	9/70	10/70	47/70	0/70	0/70	0/70	0/70
尿 細 管 拡 張 ( 軽 微 )			3/70	3/70	3/70	4/70	23/70	15/70	18/70	16/70	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変 (5)

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	涙腺 ハタゲ腺	単核細胞集簇		16/70	18/70	7/70	10/70	17/70	13/70	15/70	12/70
	喉頭	拡張		20/69	19/48	11/45	15/69	9/69	14/49	12/50	22/70
	肝	単核細胞集簇		4/70	6/70	5/70	1/70	11/70	4/70	9/70	10/70
		細網内皮(RE)細胞集簇		23/70	27/70	17/70	28/70	31/70	45/70	37/70	29/70
		肝細胞空胞化減少		17/70	17/70	30/70	19/70	10/70	9/70	11/70	24/70
	肺	単核細胞集簇		1/70	5/70	0/70	5/70	6/70	8/70	11/70	8/70
	乳腺	管 拡張		0/3	—	—	0/3	13/69	1/5	2/2	19/69
	縦隔洞 リンパ節	形質細胞増加症		11/62	0/4	0/2	3/57	5/61	1/8	0/2	4/58
	腸間膜 リンパ節	洞様血管出血		9/69	16/50	18/48	10/68	0/67	2/50	0/47	0/66
		洞組織球増加症		26/69	15/50	14/48	19/68	11/67	16/50	25/47	14/66
	その他の リンパ節	色素(マクロファージ)		13/27	1/3	2/3	6/19	4/19	0/3	—	3/16
	鼻腔	嗅覚上皮変性 (単発/多発性)		5/70	5/70	6/70	1/70	5/70	6/70	10/70	2/70
		嗅覚上皮変性(両側性)		1/70	0/70	1/70	48/70	0/70	0/70	1/70	45/70
		呼吸上皮過形成/肥大		7/70	1/70	14/70	68/70	4/70	4/70	28/70	64/70
	口腔	膿瘍		10/70	6/70	11/70	11/70	2/70	1/70	3/70	2/70
	卵巣	単核細胞巣		—	—	—	—	24/69	22/51	25/51	21/69
		のう胞(片側)		—	—	—	—	7/69	19/51	8/51	15/69
		のう胞(両側)		—	—	—	—	2/69	1/51	2/51	2/69
	末梢神経	軸索変性		46/70	3/6	2/6	45/70	47/70	2/6	1/2	46/70
	下垂体	前葉過形成		1/69	2/48	2/50	1/68	13/69	13/48	12/49	4/57
包皮・ 陰核腺	膿瘍		4/13	2/13	6/12	1/6	—	—	—	—	
	管のう胞性拡張		1/13	3/13	6/12	2/6	—	—	—	—	
前立腺	単核細胞集簇		13/66	0/5	0/5	8/68	—	—	—	—	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変 (6)

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	脊 髓	変 性 ( 白 質 )		43/70	4/ 6	2/ 6	36/70	33/70	1/ 6	0/ 2	39/70
		単核細胞袖口様集簇		2/70	0/ 6	0/ 6	0/70	10/70	0/ 6	0/ 2	7/70
	脾	髓 外 増 血 亢 進		4/70	7/51	8/51	5/70	11/70	12/51	14/50	10/70
	胃	角 化 亢 進		0/70	0/50	1/51	0/70	0/70	0/51	1/50	2/70
		潰 瘍		3/70	5/50	6/51	2/70	1/70	1/50	0/50	4/70
		粘 膜 過 形 成		0/70	3/50	1/51	8/70	0/70	0/50	0/50	2/70
	甲状腺	の う 胞		41/70	29/49	37/51	37/70	28/69	34/50	37/49	36/70
	膀 胱	単核細胞集簇 (軽微)		50/70	50/70	55/70	41/69	56/70	49/70	46/70	26/70
		単核細胞集簇 (軽度)		1/70	1/70	3/70	3/69	8/70	13/70	12/70	22/70
		粘膜過形成 (単一)		4/70	7/70	10/70	36/69	1/70	4/70	19/70	42/70
		粘膜過形成 (結節)		0/70	0/70	1/70	1/69	0/70	0/70	2/70	2/70
		慢 性 炎 症		0/70	0/70	0/70	2/69	0/70	0/70	6/70	8/70
	子 宮	拡 張		—	—	—	—	7/70	8/51	4/51	6/70
		の う 胞 性 内 膜 過 形 成		—	—	—	—	45/70	38/51	45/51	43/70

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (1) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		10	10	10	10	10	10	10	10
6 カ 月	肺	気管支腺腫 (B)	0/10	—	—	0/10	0/10	—	—	1/10	
12 ヶ 月	肝	肝細胞腺腫 (B)	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
		肝細胞癌 (M)	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
	皮膚	扁平細胞癌 (M)	0/10	0/1	0/1	0/10	0/10	—	—	1/10	
	涙腺 ハーダー腺	腺腫 (B)	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50
死 亡 ・ 切 迫 殺 ・ 最 終 解 剖	副 腎	検査組織数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
		褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		紡錘細胞腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	骨 髄	検査組織数	50	6	5	50	50	6	3	50	
		白血 病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	骨	検査組織数	50	6	5	50	50	6	3	50	
		骨 肉 腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	頸 管	検査組織数	—	—	—	—	48	6	3	46	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	食 道	検査組織数	50	42	40	50	50	49	50	50	
		扁平細胞乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胆のう	検査組織数	46	44	46	46	49	47	48	48	
		乳 頭 腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

Yateの $\chi^2$  検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は1,3-D技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変(2) B:良性 M:悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	涙腺 ハーダー腺	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		癌 (M)		0	1	0	1	0	0	0	0
		のう胞腺腫 (B)		1	6	10	5	6	3	3	3
	肝	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	(1)	13	14	8	11	8	6	7	9
			(2)	2	3	3	0	1	0	1	0
			(3)	0	0	2	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	(1)	11	5	3	3	1	1	0	1
			(2)	0	0	0	0	0	0	1	0
			(3)	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌* (M)		0	1	1	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)		0	0	1	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	
	リンパ肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	
	肺	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		気管支腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0
		気管支腺腫 (B)	(1)	9	6	11	20↑	3	3	4	3
			(2)	0	0	2	2	0	0	1	0
			(3)	0	0	0	0	1	0	0	0
計		9	6	13	22↑	4	3	5	3		
乳腺	検査組織数		0	0	0	0	49	5	2	49	
	腺癌 (M)		—	—	—	—	2	0	0	1	
	線維腺腫 (B)		—	—	—	—	0	0	0	1	

↑ : p<0.05 Yateの $\chi^2$ 検定

\* : 転移

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (3) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60	
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	
死亡・切迫殺・最終解剖	腸間膜リンパ節	検査組織数		49	50	48	48	48	49	47	48	
		リンパ肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜組織	検査組織数		50	6	5	50	50	6	3	50	
		血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他のリンパ節	検査組織数		16	3	3	8	10	2	0	6	
		リンパ肉腫 (M)		1	0	0	0	0	1	—	0	
	卵巣	検査組織数		—	—	—	—	49	50	50	49	
		顆粒膜莢膜細胞腫 (B)		—	—	—	—	1	0	1	0	
		血管腫 (B)		—	—	—	—	3	1	2	0	
		奇形腫 (B)		—	—	—	—	0	1	0	0	
		黄体腫 (B)		—	—	—	—	1	1	0	1	
		胚上皮腺腫 (B)		—	—	—	—	0	1	1	1	
		胚上皮癌 (M)		—	—	—	—	1	1	1	0	
	膵	検査組織数		50	31	31	50	50	42	36	50	
		島腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	1	
	下垂体	検査組織数		50	48	49	48	49	48	49	48	
		腺癌 (M)		0	0	0	0	1	1	3	0	
腺腫 (B)		0	0	0	1	6	16	11	7			
包皮・陰核腺	検査組織数		13	13	12	6	0	0	0	0		
	扁平細胞癌 (M)		0	2	0	0	—	—	—	—		
骨格筋	検査組織数		50	6	5	50	50	6	3	50		
	血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	2	0		

Yateの  $\chi^2$  検定  
\* : 転移

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (4) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	皮膚	検査組織数		50	6	9	50	50	8	3	50
		基底細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	1	0
		扁平乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
		線維組織球腫 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)		0	0	1	1	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
	小腸	検査組織数		50	8	6	50	50	8	6	50
		腺癌 (M)		0	0	1	1	0	0	1	0
		リンパ肉腫 (M)		1	0	0	0	0	1	0	0
	脾	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		血管腫 (B)		0	0	1	0	0	0	2	2
		血管肉腫 (M)		1	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫* (M)		0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)		1	1	0	0	1	0	0	0
		組織球性肉腫* (M)		0	2	0	0	5	0	1	0
		リンパ肉腫* (M)		0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平乳頭腫 (B)		0	3	2	0	3	1	0	3
	胃	検査組織数		50	50	50	50	50	9	4	50
		扁平乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0
		ポリプ状腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	検査組織数		40	4	4	44	—	—	—	—
		精巣間細胞腫 (B)		1	0	0	0	—	—	—	—
	甲状腺	検査組織数		50	49	50	50	49	50	49	50
		のう胞腺腫 (B)		1	0	0	0	1	0	0	0

Yateの $\chi^2$ 検定

\*: 転移

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (5) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・切迫殺・最終解剖	膀胱	検査組織数		50	50	50	50	50	50	50	50
		癌 (M)		0	0	0	0	0	0	2	0
		乳頭腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	検査組織数		—	—	—	—	50	50	50	50
		腺癌 (M)		—	—	—	—	1	0	0	1
		腺腫 (B)		—	—	—	—	0	1	0	0
		子宮内膜間質 (1)		—	—	—	—	2	4	1	4
		ポリープ (B) (2)		—	—	—	—	1	0	0	0
		血管腫 (B)		—	—	—	—	0	0	0	2
		血管肉腫 (M)		—	—	—	—	0	0	1	0
平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0	2	1	0		
平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	0	0	1	1		

Yateの $\chi^2$ 検定

検査時期	臓器	性別		雄				雌				
		所見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60	
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
全動物	副腎	褐色細胞腫 (B)		0/70	0/50	0/51	0/70	0/70	1/50	1/50	0/70	
		褐色細胞腫 (M)		0/70	0/50	0/51	0/70	0/70	1/50	0/50	0/70	
		紡錘細胞腫瘍 (M)		0/70	0/50	0/51	0/70	1/70	0/50	0/50	0/70	
	動物	骨	骨肉腫 (M)		0/70	0/26	0/25	0/70	2/70	0/26	0/23	0/70
			骨髓 白血病 (M)		0/70	0/26	0/25	0/70	0/70	0/26	1/23	0/70
	動物	頸管	平滑筋腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/7	1/3	0/70
			食道 扁平細胞乳頭腫 (B)		1/70	0/42	0/41	0/70	0/70	0/69	0/70	0/70
		胆のう	乳頭腺腫 (B)		0/66	0/63	0/64	0/66	0/68	0/67	0/67	1/68
			癌 (M)		0/70	1/70	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70
		涙腺 ハーダー腺	のう胞腺腫 (B)		1/70	6/70	10/70	5/70	6/70	3/70	3/70	3/70

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (6) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	肝	肝細胞腺腫 (B)		16/70	18/50	14/70	11/70	9/70	6/70	8/70	10/70
		肝細胞癌 (M)		12/70	7/70	4/70	4/70	1/70	1/70	1/70	1/70
		血管腫 (B)		0/70	0/70	1/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
		血管肉腫 (M)		0/70	0/70	1/70	1/70	0/70	0/70	0/70	0/70
		組織球性肉腫 (M)		0/70	0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70
		リンパ肉腫 (M)		0/70	0/70	0/70	0/70	1/70	0/70	0/70	0/70
	肺	気管支腺癌 (M)		0/70	0/51	1/51	0/70	0/70	0/50	0/50	0/70
		気管支腺腫 (B)		9/70	6/51	13/51	22/70	4/70	3/50	5/50	4/70
	乳 腺	腺 癌 (M)		0/ 3	—	—	0/ 3	2/69	0/ 5	0/ 2	1/69
		線 維 腺 腫 (B)		0/ 3	—	—	0/ 3	0/69	0/ 5	0/ 2	1/69
	縦隔洞 組 織	未分化肉腫 (M)		0/50	0/ 6	0/ 5	0/50	1/50	0/ 6	0/ 2	0/50
	腸間膜 リンパ 節	リンパ肉腫 (M)		2/69	3/50	2/48	0/68	3/68	11/50	5/47	6/64
		細網細胞肉腫 (M)		0/69	0/50	0/48	0/68	0/68	0/50	1/47	0/64
	腸間膜 組 織	血管肉腫 (M)		1/50	0/ 7	0/ 6	0/50	0/50	0/ 6	0/ 4	0/50
	その他の リンパ 節	リンパ肉腫 (M)		1/27	1/ 3	1/ 3	0/19	0/19	1/ 3	—	1/16
	全 身	組織球性肉腫 (M)		0/70	2/70	0/70	0/70	5/70	0/70	1/70	0/70
	卵 巢	顆粒膜莢膜細胞腫 (B)		—	—	—	—	1/69	0/51	1/51	0/69
		血管腫 (B)		—	—	—	—	3/69	1/51	2/51	0/69
		奇形腫 (B)		—	—	—	—	0/69	1/51	0/51	0/69
		黄体腫 (B)		—	—	—	—	1/69	1/51	0/51	1/69
胚上皮腺腫 (B)		—	—	—	—	0/69	1/51	1/51	1/69		
胚上皮癌 (M)		—	—	—	—	1/69	1/51	1/51	0/69		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (7) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性 別		雄				雌			
		所 見	投与群(ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
	剖 検 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70	
全 動 物	膵	島 腺 癌 (M)	0/70	0/31	0/32	0/70	1/70	0/44	0/36	1/70	
	下垂体	腺 癌 (M)	0/69	0/48	0/50	0/68	1/69	1/48	3/49	0/57	
		腺 腫 (B)	0/69	0/48	0/50	1/68	6/69	16/48	11/49	7/57	
	胞皮・ 陰核腺	扁 平 細 胞 癌 (M)	0/13	2/13	0/12	0/ 6	—	—	—	—	
		骨格筋	血 管 肉 腫 (M)	0/70	0/ 6	0/ 6	0/70	0/70	0/12	2/ 6	0/70
	皮 膚	基 底 細 胞 腺 腫 (B)	0/70	0/ 7	0/10	0/70	0/70	1/ 8	1/ 3	0/70	
		扁 平 乳 頭 腫 (B)	0/70	0/ 7	0/10	0/70	0/70	1/ 8	0/ 3	1/70	
		扁 平 細 胞 癌 (M)	0/70	0/ 7	0/10	0/70	0/70	0/ 8	0/ 3	1/70	
		線 維 組 織 球 腫 (M)	1/70	0/ 7	1/10	0/70	0/70	0/ 8	0/ 3	0/10	
		血 管 腫 (B)	0/70	0/ 7	1/10	1/70	0/70	0/ 8	0/ 3	0/10	
	皮 膚	未 分 化 肉 腫 (M)	0/70	0/ 7	0/10	0/70	1/70	0/ 8	0/ 3	0/70	
	小 腸	腺 癌 (M)	0/70	0/ 8	1/ 7	1/70	0/70	0/ 8	1/ 6	0/70	
		リ ン パ 肉 腫 (M)	1/70	0/ 8	0/ 7	0/70	0/70	1/ 8	0/ 6	0/70	
	脾	血 管 腫 (B)	0/70	0/51	1/51	0/70	0/70	0/51	2/50	2/70	
		血 管 肉 腫 (M)	1/70	0/51	0/51	1/70	0/70	0/51	1/50	0/70	
		組 織 球 性 肉 腫 (M)	1/70	3/51	0/51	0/70	6/70	0/51	1/50	0/70	
		リ ン パ 肉 腫 (M)	1/70	1/51	0/51	0/70	0/70	0/51	1/50	1/70	
	胃	扁 平 乳 頭 腫 (B)	0/70	3/50	2/51	0/70	3/70	2/50	0/50	3/70	
		ホ リ ー フ 状 腺 腫 (B)	0/70	0/50	0/51	0/70	0/70	0/50	1/50	0/70	
	精 巢	精 巢 間 細 胞 腫 (B)	1/70	0/ 6	0/ 6	0/70	—	—	—	—	
甲 状 腺	の う 胞 腺 腫 (B)	1/70	0/49	0/51	0/70	1/69	0/50	0/49	0/70		
膀 胱	癌 (M)	0/70	0/70	0/70	0/69	0/70	0/70	2/70	0/70		
	乳 頭 腺 腫 (B)	0/70	0/70	0/70	0/69	0/70	0/70	1/70	0/70		
	血 管 腫 (B)	0/70	1/70	0/70	0/69	0/70	0/70	0/70	0/70		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (8) B: 良性 M: 悪性

検査時期	臓器	性別		雄				雌			
		所見	投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
		剖検動物数		70	70	70	70	70	70	70	70
全動物	子宮	腺 癌 (M)		—	—	—	—	1/70	0/51	0/51	1/70
		腺 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	1/51	0/51	0/70
		子宮内膜間質ポリープ (B)		—	—	—	—	3/70	4/51	1/51	4/70
		血 管 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	0/51	0/51	2/70
		血 管 肉 腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/51	1/51	0/70
		平 滑 筋 腫 (B)		—	—	—	—	0/70	2/51	1/51	0/70
		平 滑 筋 肉 腫 (M)		—	—	—	—	0/70	0/51	1/51	2/70
合 計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
	腫瘍数	良性	29	31	42	41	37	45	40	39	
		悪性	25	24	18	9	34	29	31	23	
	腫瘍総数		54	55	60	50	71	74	71	62	
	担腫瘍動物数		30	33	31	31	32	35	36	35	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ラットを用いた強制経口投与による2年間発がん性試験

(参考資料 14-1)

米国 National Toxicity Program 報告書

試験機関：Frederick Cancer Research Center

報告書作成年：1985年

検体の純度：92% (シス体 45%、トランス体 47%)

(Epichlorohydrin 1.0%及び1,2-dichloropropane 2.5%含む)

供試動物：F344/N ラット、主群：1群雌雄各 52 匹、中間屠殺群：1群雌雄各 5 匹、

衛星群 (血液検査用) 1群雌雄各 20 匹

投与開始時 6 週齢、群平均体重；雄 98.3 g、雌 89.0 g

投与開始後第 9、16、21、24 及び 27 ヶ月に雌雄各 5 匹を中間屠殺し、剖検した。

投与期間：2年間 (1977年2月25日～1979年2月21日)

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、0、25及び50 mg/kg の用量を 5.0 mL/kg の容量で 1 週間に 3 回、104 週間にわたり強制経口投与した。投与液は投与日に調製した。

投与量設定根拠；

初期の短期試験結果の主に体重減少の影響に基づいて設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び生存率；一般状態及び生死を 1 日 2 回観察し、触診を週 1 回実施した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

性別	雄			雌		
	0	25	50	0	25	50
投与量 (mg/kg)	0	25	50	0	25	50
供試動物数 (主群)	52	52	52	52	52	52
最終屠殺以前の死亡数 (切迫殺含み) a	7	13	11	17	13	14
事故死亡数	2	1	1	1	4	0
最終屠殺期間中死亡数	1	1	0	0	0	0
最終屠殺数	42	37	40	34	35	38
生存率 (P 値) b	0.414	0.222	0.459	0.560	0.655	0.626

a：最終屠殺は、104～106 週で実施した。

b：Tarone 生命表 (一対比較)

生存率に有意差は認められなかった。

一般症状では、少数例に痙攣、消瘦が見られたが、検体投与による異常な症状は認められなかった。

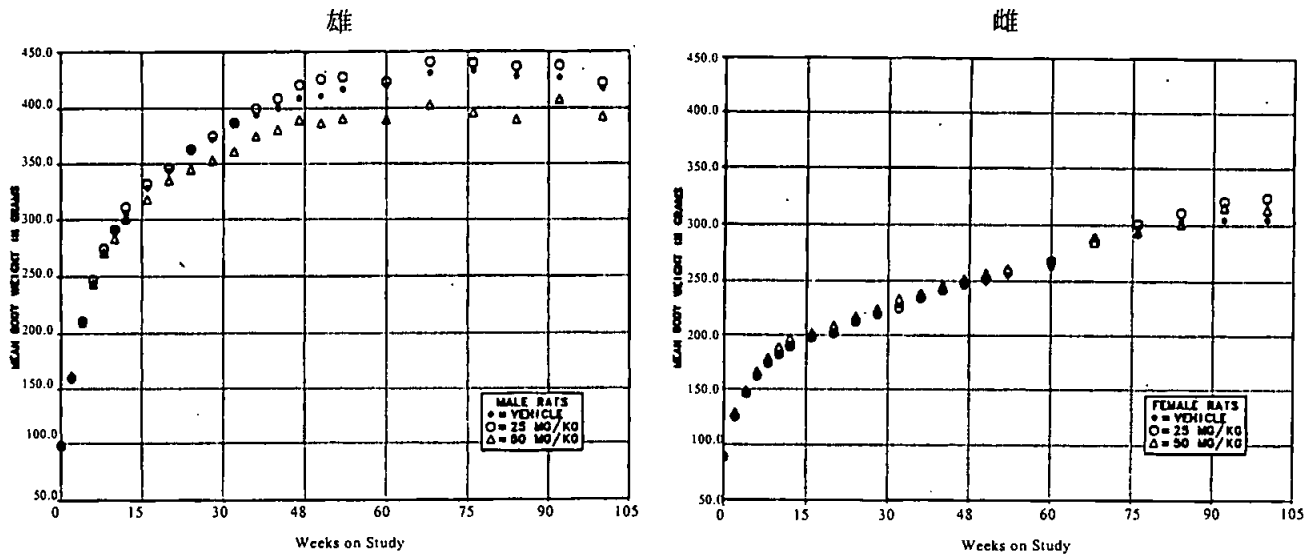
体重変化；体重を週 1 回測定した。

50 mg/kg 群雄の平均体重が第 28 週以降溶媒対照群と比較して 5%低下した。

雌は対照群と比較して同程度であった。

体重変化のグラフを次に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。



血液学的検査；投与開始1週間前、投与第3、7、11、15、19、23、27、31、35及び39週に、衛星群雌雄各8匹の眼窩内から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球分画（桿状核好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、絶対桿状核好中球数、絶対分葉核好中球数、絶対リンパ球数、絶対単球数、絶対好酸球数

平均赤血球容積に对照群と比べ統計学的有意差（t-検定）が認められたが、試験期間を通じ一貫性及び進行性がなく、ばらつきが正常より大きかったことから、毒性学的な意味はないと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始1週間前、投与第1、5、9、13、17、21、25、29、33、37、39及び69週に、衛星群雌雄各12匹の眼窩内から採血し、血漿コリンエステラーゼを検査し、投与約26、52、78及び104週間後に採取した血液試料を用いて以下の項目の測定を行った。

総蛋白質、アルブミン、アルブミン/（総蛋白質-アルブミン）比、トリグリセライド、コレステロール、血糖、乳酸脱水素酵素、クレアチニンホスホキナーゼ、ヒドロキシ酪酸脱水素酵素、ホスホヘキソイソメラーゼ、ロイシニアミノペプチダーゼ、コリンエステラーゼ、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ソルビトール脱水素酵素、イソクエン酸脱水素酵素、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、カルシウム、無機リン、カルシウム/無機リン比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

コリンエステラーゼ、血糖、乳酸脱水素酵素、トリグリセライド、ヒドロキシ酪酸脱水素酵素に統計学的有意差 (t-検定) が認められたが、試験期間を通じ一貫性及び進行性がなく、ばらつきが正常より大きかったことから、毒性学的な意味はないと考えられた。

血漿コリンエステラーゼ値の対照群と比べ統計学的有意差の認められた時期を次表に示す。

検査週	投与量 (mg/kg)			
	雄		雌	
	25	50	25	50
1				↓86.9
5			↑↑128.7	
9	↓89.6			
13				↓↓77.9
17				↓↓76.5
21				↓↓73.9
25	↓↓83.6			↓↓62.3
29			↓↓73.2	↓↓56.5
33				↓77.7
37				↓↓58.9
69				↓↓68.4

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

t-検定 ↓:  $p \leq 0.05$       ↑↑↓↓:  $p \leq 0.01$

病理組織学的検査；途中死亡動物、切迫屠殺及び試験終了時の全生存例につき剖検を行い、次の臓器及び組織について、病理組織学的検査を行った。

脳（大脳及び小脳）、下垂体、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、気管、肝臓、腎臓、肺及び気管支、脾臓、副腎、膵臓、食道、胃、小腸（1切片）、結腸、膀胱、前立腺/精巣、卵巣/子宮、乳腺、リンパ節（下顎、腸間膜）、大腿骨（骨髄を含む）、皮膚

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

検体投与群において、雌雄に胃の基底細胞過形成又は上皮過形成を有する動物数が経時的に増加し、合計動物数に用量反応傾向が見られた。

性 別			雄			雌		
臓器	所見	検査群\投与群 (mg/kg)	0	25	50	0	25	50
胃+ 前胃	基底細胞過形成 +上皮過形成	主群	2/52	5/52	13/52	1/52	0/52	16/52
		主群+途中屠殺群	3/77	13/77	31/77	1/75	5/77	35/77

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

50 mg/kg 群雄で、胃の扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんを有する動物数が有意に増加し、背景データ (6/1114 例) と比較し高値を示した。50 mg/kg 群雌主群動物では扁平上皮乳頭腫を有する動物数は有意ではなかったが、途中屠殺動物と合わせると用量依存的に有意に増加し、通常雌ラットではまれ (背景データ : 5/1125 例) なことから、検体投与によるものと考えられた。

また、50 mg/kg 群雄で肝臓の腫瘍結節を有する動物数が有意に増加し、検体投与によるものと考えられた。

25 mg/kg 群雄副腎の褐色細胞腫を有する動物数が有意であったが、用量反応関係がなく、平均背景頻度が 17% (193/1135 例) であることから検体投与と関連したものではないと考えられた。雌ラットの甲状腺で濾胞細胞腺腫と濾胞細胞腺がんを有する動物数の合計に増加傾向が見られたが、対照群と比較して有意ではなかった。

性 別			雄			雌		
臓器	所見	検査群\投与群 (mg/kg)	0	25	50	0	25	50
胃 + 前胃	扁平上皮乳頭腫	主群	1/52	1/52	↑9/52	0/52	2/52	3/52
		主群+途中屠殺群	1/77	1/77	↑↑13/77	0/75	2/77	↑8/77
	扁平上皮がん	主群	0/52	0/52	4/52	0/52	0/52	0/52
		主群+途中屠殺群	0/77	0/77	4/77	0/75	0/77	0/77
	扁平上皮乳頭腫 +がん	主群	1/52	1/52	↑↑13/52	0/52	2/52	3/52
		主群+途中屠殺群	1/77	1/77	↑↑17/77	0/75	2/77	↑8/77
肝臓	腫瘍結節	主群	1/52	6/52	↑7/52	6/52	6/52	10/52
		主群+途中屠殺群	1/77	6/76	↑8/77	6/75	8/77	12/77
	肝細胞がん	主群	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52
		主群+途中屠殺群	0/77	0/76	1/77	0/75	0/77	0/77
	腫瘍結節+がん	主群	1/52	6/52	↑8/52	6/52	6/52	10/52
		主群+途中屠殺群	1/77	6/76	↑9/77	6/75	8/77	12/77
副腎	皮質褐色細胞腫	主群	2/52	7/52	6/52	1/52	2/52	0/52
	髄質褐色細胞腫	主群	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52
	褐色細胞腫	主群	2/52	↑8/52	6/52	1/52	2/52	0/52

Fisher の正確確率検定      ↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

以上の結果より、本試験における検体のラットに対する強制経口投与による2年間慢性毒性及び発がん性試験における影響として、雌雄共に胃の扁平上皮乳頭腫又は扁平上皮がんが認められ、前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成を有する動物数の用量反応傾向も認められた。さらに、雄では検体投与に関連した肝臓の腫瘍結節又はがんの増加も認められた。

#### 考察（補足）

##### 1,2-dichloropropane 及び epichlorohydrin の潜在的影響：

本検体中には、1,2-dichloropropane 及び epichlorohydrin が、それぞれ 2.5% 及び 1.0% 含まれていた。この両物質は発がん性を有することが知られている（Laskin ら, 1980；Konishi ら, 1980；NTP, 1985）。

##### 変異原性：

本検体により S9 存在下及び非存在下で *Salmonella* TA100、TA1535 及び TA1978 菌株で変異原性が認められた（De Lorenzo et al., 1977）。

一方、Talcott and King (1984) により、本検体の有効成分である 1,3-dichloropropene の精製物を検体として *Salmonella typhimurium* TA100 株を用いて変異原性試験を実施したところ、変異原性は認められなかった。極性不純物である epichlorohydrin では、*Salmonella* で変異原性が認められた（McCann et al., 1975；Stolzenberg and Hine, 1980）。

これらの結果から 1,3-dichloropropene 製剤の変異原性は 1,3-dichloropropene によるものではなく、不純物によることを示唆している。

##### 構造/活性との関連：

Chu and Milman (1981) が vinyl chloride (1,3-dichloropropene の構造類似体)、epichlorohydrin などを用いた発がん性データを再調査したところ、少なくとも 1 試験で発がん性が認められた。これら化学物質の発がん性については議論があるが、いずれも構造的に炭素鎖の短い小分子であり、塩素化されている。Epichlorohydrin は直接作用化合物で、強制経口投与により前胃に腫瘍が生じる。1,3-dichloropropene は反応性のあるアリル炭素を有し、前胃の腫瘍を誘発する原因となりうる。さらに、炭素-炭素間の二重結合で代謝活性化が生じる。適用場所から離れた部位での腫瘍発生は反応中間体の形成と関連している可能性がある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
9 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	0	0	0	0	2	3
	前胃	基底細胞過形成	0	0	1	0	0	0
	腎臓	腎症	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	4
	膀胱	慢性炎症	0	0	0	1	0	0
16 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	3	4	3	5	5	5
		限局性過形成	0	0	2	0	0	0
	前胃	基底細胞過形成	0	1	5	0	2	5
	腎臓	腎症	1	0	0	0	0	0
	膀胱	慢性炎症	0	0	0	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
副腎皮質	限局性過形成	1	0	0	3	0	1	
21 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	腎臓	腎症	5	4	4	2	1	2
	前胃	基底細胞過形成	1	3	4	0	2	5
	胃	慢性炎症	0	0	0	1	2	2
	副腎皮質	限局性過形成	0	0	0	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	5	4	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	5	4	4	5	5	5
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	4	5	5
膀胱	慢性炎症	0	1	0	2	3	1	
24 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	4	5	5	4	4	4
		限局性過形成	3	0	0	0	0	0
	腎臓	腎症	5	5	5	2	4	5
	副腎皮質	限局性過形成	4	3	0	1	1	3
	前胃	基底細胞過形成	0	3	4	0	1	4
	胃	慢性炎症	0	0	4	1	3	0
27 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	3	5	5
	肝臓	限局性細胞変化	5	2	4	3	4	4
		腎臓	腎症	5	5	5	3	5
	前胃	基底細胞過形成	0	1	4	0	0	5
	胃	慢性炎症	0	0	1	0	0	1
	副腎皮質	限局性過形成	0	0	0	0	3	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	3	5	5
	膀胱	慢性炎症	0	0	1	1	1	1

統計解析は実施しなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	心臓	慢性炎症	43	40	39	27	31	33
		線維化	43	36	31	23	19	12
	肝臓	限局性細胞変化	38	39	34	35	36	40
	腎臓	腎症	38	35	42	15	24	25
	胃	上皮過形成	1	0	1	1	0	4
		基底細胞過形成	1	3	9	0	0	12
		限局性過形成	0	0	1	2	1	1
		慢性炎症	0	1	1	1	1	0
		潰瘍	1	1	1	0	0	0
	前胃	基底細胞過形成	0	2	3	0	0	0
	膵臓	腺房萎縮	24	20	21	15	16	21
		動脈周囲炎	1	9	8	0	1	0
		膵島過形成	0	2	5	0	0	2
	副腎皮質	過形成	1	3	1	0	10	9
		限局性過形成	7	6	2	15	7	13
	副腎髄質	過形成	1	1	0	0	0	0
		限局性過形成	3	2	0	0	0	0
	膀胱	粘膜下組織浮腫	0	0	9	0	0	3
	臓器	所見\検査動物数	52	52	51	-	-	-
前立腺	限局性過形成	4	2	7	-	-	-	
臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	51	52	
脾臓	ヘモジデリン沈着症	2	2	2	7	7	8	

統計解析は実施しなかった。

- : 対象臓器なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
16 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
	副腎	髓質褐色細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0
21 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	4	5	5	5	5
	肝臓	単球性白血病 (M)	0	0	0	1	1	1
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
		髓質褐色細胞腫 (M)	1	1	1	0	1	1
	甲状腺	C-細胞腺腫	1	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	3	2	3
乳 腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	
24 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5
	肝臓	腫瘍結節 (B)	0	0	1	0	2	0
		単球性白血病 (M)	2	1	0	1	2	0
	副腎	髓質褐色細胞腫 (M)	0	1	1	0	0	0
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0
	多臓器	組織球性悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		単球性白血病 (M)	1	1	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	5	5	4	5	5	5
	甲 状 腺	C-細胞がん (M)	1	0	0	0	0	0
		C-細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0
濾胞細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	
臓器	所見\検査動物数	3	4	4	5	5	4	
乳 腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	1	0	1	
27 カ 月	臓器	所見\検査動物数	5	5	5	3	5	5
	肝臓	単球性白血病 (M)	0	0	1	0	1	0
		腫瘍結節 (B)	0	0	0	0	0	2
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
		髓質褐色細胞腫 (M)	1	3	1	0	1	0
	前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	5
	甲 状 腺	C-細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	2	0
	多臓器	単球性白血病 (M)	0	0	1	1	2	0
	臓器	所見\検査動物数	4	2	3	3	4	3
乳 腺	線維腺腫 (B)	1	0	1	0	2	2	
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	

全動物のみ Fisher の正確確率検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
死 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	9	14	12	18	16	14
	外皮腹腔	線維性組織球腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	皮膚	扁平上皮がん (M)	0	1	0	0	0	1
	皮下組織	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	造血系 多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		単球性白血病 (M)	1	1	1	6	3	3
	脾臓	単球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0
	舌	扁平上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B/M)	0	0	0	1	2	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	1	2	1	1	0	0
		島細胞がん (M)	0	1	0	0	0	0
	胃+前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	2	0	1	1
	腎臓	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0
		皮質褐色細胞腫 (B)	0	0	3	1	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	1	0	4	3	4
	精巣	間細胞腫 (B)	4	8	8	-	-	-
	子宮	腺がん (M)	-	-	-	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	4	2	0
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	1	0	0
	卵巣	線維肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1
	脳	神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	腰椎	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	鞘膜	中皮腫 (M)	1	0	1	0	0	0
	部位不明	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	濾胞細胞がん (M)	0	1	1	0	0	1
		C-細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1
		C-細胞がん (M)	0	0	0	1	0	0

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

全動物のみ Fisher の正確確率検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	9	13	12	16	16	14
	下垂体	色素嫌性細胞腺腫 (B)	4	2	3	5	7	6
		色素嫌性細胞がん (M)	0	0	0	2	1	1
		好酸性腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	9	8	12	16	15	9	
上皮小体	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	
最終屠殺 (終了期死亡動物を含む)	臓器	所見\検査動物数	42	38	40	34	36	38
	皮膚	基底細胞がん (M)	1	0	1	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	1	1	0	0	0
	皮下組織	腺腫 (B)	3	0	0	0	1	0
		線維性組織球腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		がん肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	肺	肺泡/細気管支腺腫 (B)	1	2	0	0	0	2
		肺泡/細気管支腺がん (M)	1	0	0	1	1	1
	造血系多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0
		単球性白血病 (M)	11	11	9	3	6	2
		単核球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	骨髄	肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B/M)	1	6	7	5	4	10
		肝細胞がん (M)	0	0	1	0	0	0
	膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	2	0	2	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	9	5	8	2	1	0
		島細胞がん (M)	2	5	0	0	0	1
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	6	0	1	2
扁平上皮がん (M)		0	0	4	0	0	0	
前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	
腎臓	尿細管腺がん (M)	0	0	1	0	0	0	
膀胱	腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	0	1	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

全動物のみ Fisher の正確確率検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
最 終 屠 殺 ( 終 了 期 死 亡 動 物 を 含 む)	臓器	所見\検査動物数	42	38	40	34	36	38
	副腎	皮質腺腫 (B)	2	1	0	1	0	1
		皮質がん (M)	0	0	0	0	1	0
		皮質褐色細胞腫 (B)	2	7	3	0	2	0
		髄質褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	1	4	1	10	17	20
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0
		腺がん (M)	0	0	0	2	0	1
	包皮腺	がん (M)	1	0	0	0	1	2
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		腺がん (M)	2	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	42	38	40	-	-	-
	陰核腺	がん (M)	-	-	-	0	1	0
		腺腫 (B)	-	-	-	0	1	0
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	12	8	12
		子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	1	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞がん (M)	-	-	-	0	0	1
	ジンバル腺	がん (M)	0	0	0	0	0	1
	脳	乏突起細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	腹腔	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	鞘膜	中皮腫 (B/M)	2	1	1	0	0	0
		中皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	多臓器	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	部位不明	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	1	2
		濾胞細胞がん (M)	0	1	0	0	1	1
		C-細胞腺腫 (B)	3	0	2	3	6	1
		C-細胞がん (M)	3	4	2	1	2	1
	臓器	所見\検査動物数	42	37	37	34	36	38
	下垂体	がん (M)	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	19	11	13	23	19	24
臓器	所見\検査動物数	30	24	31	29	22	28	
上皮小体	がん (M)	0	0	1	0	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

全動物のみ Fisher の正確確率検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	外皮腹腔	線維性組織球腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	皮膚	扁平上皮がん (M)	0	1	0	0	0	1
		基底細胞がん (M)	1	0	1	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (M)	0	1	1	0	0	0
	皮下組織	腺腫 (B)	3	1	0	0	1	0
		線維性組織球腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0
		がん肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
		肺	肺泡/細気管支腺腫 (B)	1	2	0	0	0
		肺泡/細気管支腺がん (M)	1	0	0	1	1	1
	造血系 多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	1	0	0
		単球性白血病 (M)	12	12	10	9	9	5
		単核球性白血病 (M)	0	0	0	0	1	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	骨髓	肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	脾臓	単球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	舌	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
	肝臓	腫瘍結節 (B/M)	1	6	↑7	6	6	10
		肝細胞がん (M)	0	0	1	0	0	0
	膵臓	腺房細胞腺腫 (B)	2	0	2	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	10	7	9	3	1	0
		島細胞がん (M)	2	6	0	0	0	1
	胃+前胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	↑9	0	2	3
		扁平上皮がん (M)	0	0	4	0	0	0
	腎臓	尿細管腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	0	1	0	0
腺腫性ポリープ (B)		0	0	0	0	1	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定      ↑ : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	副腎	皮質腺腫 (B)	2	1	0	2	0	1
		皮質がん (M)	0	0	0	0	1	0
		皮質褐色細胞腫 (B)	2	7	6	1	2	0
		髓質褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	1	5	1	14	20	↑24
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0
		腺がん (M)	0	0	0	2	0	1
	包皮腺	がん (M)	1	0	0	0	1	2
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
		腺がん (M)	2	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	46	46	48	0	0	0
		陰核腺	がん (M)	-	-	-	0	1
	子宮		腺腫 (B)	-	-	-	0	1
		腺がん (M)	-	-	-	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	1	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	16	10	12
	卵巣	子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	2	0	0
		顆粒膜細胞がん (M)	-	-	-	0	0	1
	線維肉腫 (M)	線維肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1
		ジンバル腺	がん (M)	0	0	0	0	0
	脳	神経膠腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		乏突起細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	腰椎	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	腹腔	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	鞘膜	中皮腫 (B/M)	2	1	1	0	0	0
		中皮腫 (M)	1	0	2	0	0	0
多臓器	中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし

Fisher の正確確率検定      ↑ : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	25	50	0	25	50
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52
	部位不明	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1
	臓器	所見\検査動物数	52	50	50	50	51	52
	下垂体	がん (M)	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
		色素嫌性細胞腺腫 (B)	23	13	16	28	26	30
		色素嫌性細胞がん (M)	0	0	0	2	1	1
		好酸性腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	52	51	51	52	52	52
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	1	2
		濾胞細胞がん (M)	0	2	1	0	1	2
		C-細胞腺腫 (B)	3	0	2	4	6	2
		C-細胞がん (M)	3	4	2	2	2	1
	臓器	所見\検査動物数	39	32	39	0	0	0
	上皮小体	がん (M)	0	0	1	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	合 計	検査動物数		52	52	52	52	52
腫瘍数		良性	96	88	97	70	72	76
		悪性	24	32	30	22	18	22
		良性/悪性不明	3	7	8	6	6	10
腫瘍総数		123	127	135	98	96	108	
担腫瘍動物数		良性	50	46	49	38	39	39
		悪性	23	26	27	18	15	19
	良性/悪性不明	3	7	8	6	6	10	
担腫瘍動物数		51	47	50	45	44	44	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定  $p \geq 0.05$



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

④マウスを用いた強制経口投与による 2 年間発がん性試験

(参考資料 14-1)

米国 National Toxicity Program 報告書

試験機関: Frederick Cancer Research Center

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: 92% (シス体 45%、トランス体 47%)

(Epichlorohydrin 1.0%及び 1,2-dichloropropane 2.5%含む)

供試動物: B6C3F<sub>1</sub> マウス、1 群雌雄各 50 匹

投与開始時 6~10 週齢、平均体重; 雄 21.0 g、雌 16.3 g

投与期間: 2 年間 (1978 年 7 月 7 日~1980 年 7 月 2 日)

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解し、0、50 及び 100 mg/kg の用量を 5.0 mL/kg の容量で 1 週間に 3 回、104 週間にわたり強制経口投与した。投与液は投与日に調製した。

投与量設定根拠;

初期の短期試験結果の主に体重減少の影響に基づいて設定した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び生存率; 一般状態及び生死を 1 日 2 回観察し、触診を週 1 回実施した。

試験終了時の生存率を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	0	50	100	0	50	100
供試動物数	50	50	50	50	50	50
最終屠殺以前の死亡数 (切迫殺含み) a	42	22	19	4	5	14
事故死亡数	0	1	0	0	3	1
最終屠殺期間中死亡数	4	0	2	0	3	1
最終屠殺数	4	28	29	46	42	35
生存率 (P 値) b	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.991	0.015 ↑

a: 最終屠殺は、雄で 105~107 週に、雌で 106~107 週に実施した。

b: Tarone 生命表 (一対比較) ↑: p < 0.05

溶媒対照群雄動物 39 例が心筋炎 (化膿性炎症) で死亡 (25 例は投与 48~51 週に死亡) し、試験終了時まで 42 例が死亡したことから、雄マウスの試験は不適切と判断された。細菌感染が原因と推測されるが、原因は不明であった。

50 mg/kg 群雄 13 例、100 mg/kg 群雄 5 例が心筋炎で死亡した。

100 mg/kg 群雌の死亡率が溶媒対照群と比較して有意に高値であったが、心筋炎の動物はなかった。

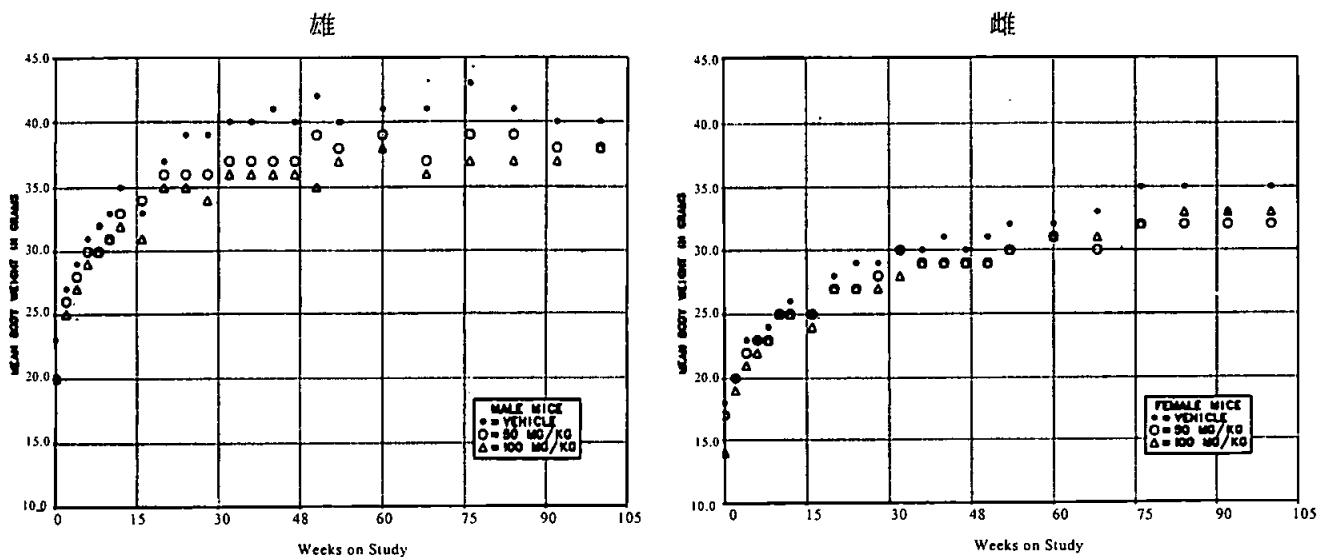
一般状態に顕著な変化は認められなかった。

体重変化；体重を週1回測定した。

無作為化の失敗により、投与群の初期体重の平均値が溶媒対照群より6~22%低値であった。検体投与群は試験期間を通じ溶媒対照群より低値を示し、最終体重は溶媒対照群と比較して5%低値（50 mg/kg 群雌は9%低値）であった。

この不一致は試験の結論を損なわないと考えられた。

体重変化のグラフを次に示す。



病理組織学的検査；途中死亡動物、切迫屠殺及び試験終了時の全生存例につき剖検を行い、次の臓器及び組織について、病理組織学的検査を行った。

脳（大脳及び小脳）、下垂体、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、気管、肝臓、胆嚢、腎臓、肺及び気管支、脾臓、副腎、膵臓、食道、胃、小腸（1切片）、結腸、膀胱、前立腺/精巣、卵巣/子宮、乳腺、リンパ節（下顎、腸間膜）、大腿骨（骨髄を含む）、皮膚

#### [非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与群において雌に前胃の上皮過形成が、さらに雌雄に膀胱粘膜上皮過形成の用量依存的な増加が認められた。

また、検体投与群雌で水腎症が用量依存的に増加したが、雄では対照群1例に見られたのみであった。

100 mg/kg 群雌に見られた水腎症14例の内8例に膀胱の移行上皮がん、他の水腎症6例の内3例に膀胱上皮過形成が見られたことから、水腎症は膀胱の障害による二次的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

性 別		雄			雌		
臓器	所見/投与群 (mg/kg)	0	50	100	0	50	100
前胃	上皮過形成	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50	21/50
膀胱	上皮過形成	0/50	9/50	18/50	2/50	15/50	19/48
腎臓	水腎症	1/50	0/50	0/50	0/50	2/50	14/50

統計解析は実施しなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与群雌で膀胱の移行上皮がんの発生が、用量依存的に有意に増加した。この膀胱移行上皮がんはマウスではまれ（背景対照値；雄：0/1033、雌：0/1025）で、100 mg/kg 群雄 2 例にも見られ、膀胱上皮過形成も増加していることから、検体投与に関連したものであることを示唆している。

100 mg/kg 投与群雌で肺胞/細気管支腺腫が有意に増加した。検体投与群雄も増加を示したが、この腫瘍は遅発性で溶媒対照群の多数が早期死亡しており、対照群との比較ができなかった。

検体投与群雌雄の胃の扁平上皮乳頭腫が、背景データ（雄雌それぞれ 7/1055、4/1077）より高頻度であり、検体と胃の扁平上皮との相互作用によるものと思われた。

50 mg/kg 群雌で肝細胞腺腫又は肝細胞がんが対照群と比較して有意に増加したが、100 mg/kg 群では増加していないので検体投与関連ではないと考えられた。

性別		雄			雌		
臓器	所見/投与群 (mg/kg)	0	50	100	0	50	100
膀胱	移行上皮がん	0/50	0/50	2/50	0/50	↑8/50	↑↑21/48
肺	肺胞/細気管支腺腫	1/50	11/50	9/50	0/50	3/50	↑8/50
	肺胞/細気管支腺がん	0/50	2/50	3/50	2/50	1/50	0/50
	肺胞/細気管支腺腫+がん	1/50	13/50	12/50	2/50	4/50	↑8/50
胃 + 前胃	扁平上皮乳頭腫	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	2/50
	扁平上皮がん	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50
	扁平上皮乳頭腫+がん	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	4/50
肝臓	肝細胞腺腫	1/50	1/50	3/50	0/50	↑5/50	3/50
	肝細胞がん	4/50	6/50	10/50	1/50	3/50	0/50
	肝細胞腺腫+がん	5/50	7/50	13/50	1/50	↑8/50	3/50

雌のみ Fisher の正確確率検定      ↑ : p<0.05, ↑↑ : p<0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

以上の結果より、本試験における検体のマウスに対する強制経口投与による 2 年間慢性毒性及び発がん性試験における影響として、雌に胃及び膀胱の上皮過形成の用量依存的な増加、膀胱移行上皮がん、胃の扁平上皮乳頭腫又は扁平上皮がん及び肺の肺胞/細気管支腺腫/がんが増加し、いずれも検体投与によるものと思われた。

本試験では試験終了時まで雄の溶媒対照群 42 例が死亡したため、雄マウスの試験は不適切と判断されたが、ピアレビューにより過半数の承認が得られたことから、膀胱移行上皮がん、胃の扁平上皮乳頭腫並びに肺の肺胞/細気管支腺腫/がんの増加が検体投与に関連した徴候であると結論づけた。

#### 考察 (補足)

1,2-dichloropropane 及び epichlorohydrin の潜在的影響 :

本検体中には、1,2-dichloropropane 及び epichlorohydrin が、それぞれ 2.5%及び 1.0%含まれていた。この両物質は発がん性を有することが知られている (Laskin ら, 1980 ; Konishi ら, 1980 ; NTP, 1985) 。

変異原性 :

本検体により S9 存在下及び非存在下で *Salmonella* TA100、TA1535 及び TA1978 菌株で変異原性が認められた (De Lorenzo et al., 1977) 。

一方、Talcott and King (1984)により、本検体の有効成分である 1,3-dichloropropene の精製物を検体として *Salmonella typhimurium* TA100 株を用いて変異原性試験を実施したところ、変異原性は認められなかった。極性不純物である epichlorohydrin では、*Salmonella* で変異原性が認められた (McCann et al., 1975; Stolzenberg and Hine, 1980) 。

これらの結果から 1,3-dichloropropene 製剤の変異原性は 1,3-dichloropropene によるものではなく、不純物によることを示唆している。

構造/活性との関連 :

Chu and Milman (1981)が vinyl chloride (1,3-dichloropropene の構造類似体)、epichlorohydrin などを用いた発がん性データを再調査したところ、少なくとも 1 試験で発がん性が認められた。これら化学物質の発がん性については議論があるが、いずれも構造的に炭素鎖の短い小分子であり、塩素化されている。Epichlorohydrin は直接作用化合物で、強制経口投与により前胃に腫瘍が生じる。1,3-dichloropropene は反応性のあるアリル炭素を有し、前胃の腫瘍を誘発する原因となりうる。さらに、炭素-炭素間の二重結合で代謝活性化が生じる。適用場所から離れた部位での腫瘍発生は反応中間体の形成と関連している可能性がある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

表 1 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	50	100	0	50	100
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50
	心臓	化膿性炎症	39	13	5	0	0	0
		壊死	21	10	6	0	0	0
		出血	4	7	6	0	0	0
	肝臓	中心壊死	22	9	5	1	0	1
	胃	上皮過形成	0	0	4	1	1	21
	腎臓	水腎症	1	0	0	0	2	14
		慢性炎症	3	12	3	16	9	13
		腎盂化膿性炎症	0	0	1	0	0	0
		腎盂壊死性炎症	0	0	0	0	0	1
	脳	鉍質沈着	8	21	25	30	18	17
		出血	11	2	1	0	0	1
	骨髄	骨髄線維症	0	0	0	46	48	39
	腸間膜リンパ節	出血	0	2	7	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	48
	膀胱	上皮過形成	0	9	18	2	15	19
		慢性炎症	0	0	1	15	15	1
		化膿性炎症	1	0	2	0	1	1
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	48	50	50
	唾液腺	慢性炎症	14	28	21	31	28	28
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	50	50	49
	子宮	内膜嚢胞状過形成	-	-	-	23	28	25
		過形成	-	-	-	4	3	9
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	50	50	48	
卵巣	卵嚢胞	-	-	-	5	2	6	

統計解析は実施しなかった。

-: 対象臓器なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1, 3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	50	100	0	50	100
死 切 迫 殺	臓器	所見\検査動物数	42	22	19	4	5	14
	皮下組織	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
	肺	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
		肺胞/細気管支腺腫 (B)	1	4	3	0	0	1
		肺胞/細気管支腺がん (M)	0	0	2	0	0	0
	造血系 多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	3	2
		組織球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	1	0	1	1
		肝細胞がん (M)	3	1	3	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	22	19	4	5	13
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	2	0	0	0
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	0	0	1
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	1	0	1	2
	臓器	所見\検査動物数	41	21	17	4	4	13
	胸腺	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	21	19	4	5	14
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	42	22	18	4	5	14
	副腎	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	4	5	13
	子宮	肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1
平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	0	1	0	
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	4	5	12	
卵巣	血管腫 (B)	-	-	-	0	0	1	
	血管肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1	
	奇形腫 (M/B)	-	-	-	0	0	1	

注) (B) : 良性腫瘍  
(M) : 悪性腫瘍  
- : 対象臓器なし

全動物雌のみ Fisher の正確確率検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	50	100	0	50	100
最終屠殺(終了期死亡動物を含む)	臓器	所見\検査動物数	8	28	31	46	45	36
	肺	肺胞/細気管支腺腫 (B)	0	7	6	0	3	7
		肺胞/細気管支腺がん (M)	0	2	1	2	1	0
	造血系多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	1	2	0	5	7
		組織球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	2	1	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	1	2	0	4	2
		肝細胞がん (M)	1	5	7	1	3	0
		悪性リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	1
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	1	0	1	2
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	0	0	1
	涙腺	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	28	31	46	45	36
	骨髄	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	8	28	31	46	45	35
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	1	0	7	19
	臓器	所見\検査動物数	8	28	30	46	45	36
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	1	2	0	1	0
		血管腫 (B)	0	3	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	1	2	0	1	0	2
	臓器	所見\検査動物数	6	28	28	44	43	32
	下垂体	色素嫌性細胞腺腫 (B)	0	1	0	4	6	2
	臓器	所見\検査動物数	8	28	30	46	45	36
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	0	2	0	1	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	1
	乳腺	腺がん (M)	0	0	0	2	1	1
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0
	臓器	所見\検査動物数	8	28	30	46	45	36
	子宮	血管腫 (B)	-	-	-	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	-	-	-	46	45	36	
卵巣	血管腫 (B)	-	-	-	0	1	0	
	腺がん (M)	-	-	-	0	0	1	

注) (B) : 良性腫瘍  
(M) : 悪性腫瘍  
- : 対象臓器なし

全動物雌のみ Fisher の正確確率検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別		雄			雌		
	投与群 (mg/kg)		0	50	100	0	50	100
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50
	皮下組織	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0
	肺	腺がん (M)	0	0	1	0	0	0
		肺胞/細気管支腺腫 (B)	1	11	9	0	3	↑8
		肺胞/細気管支腺がん (M)	0	2	3	2	1	0
	造血系多臓器	悪性リンパ腫 (M)	0	2	2	0	8	9
		組織球性リンパ腫 (M)	0	0	0	2	0	0
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	2	1	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	1	3	0	↑5	3
		肝細胞がん (M)	4	6	10	1	3	0
		悪性リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	2	1	1
	胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	2	3	0	1	2
		扁平上皮がん (M)	0	0	0	0	0	2
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0
	涙腺	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	49	48	47	50	47	48
	胸腺	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	49	49	50	50	50	50
	骨髄	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0
	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	48
	膀胱	移行上皮がん (M)	0	0	2	0	↑8	↑↑21
	臓器	所見\検査動物数	50	49	49	50	50	50
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	2	2	0	1	0
血管腫 (B)		0	3	0	0	1	0	
血管肉腫 (M)		1	2	1	1	0	2	
臓器	所見\検査動物数	42	48	45	48	48	41	
下垂体	色素嫌性細胞腺腫 (B)	0	1	0	4	6	2	
臓器	所見\検査動物数	50	50	48	50	50	50	
副腎	皮質腺腫 (B)	1	0	2	0	1	0	
	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	1	

注) (B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

雌のみ Fisher の正確確率検定 ↑ : p<0.05, ↑↑ : p<0.001



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

表 2 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄			雌			
	投与群 (mg/kg)		0	50	100	0	50	100	
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	
	乳腺	腺がん (M)	0	0	0	2	1	1	
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	50	50	49	
	子宮	血管腫 (B)	-	-	-	0	1	0	
		肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	0	1	0	
	臓器	所見\検査動物数	-	-	-	50	50	48	
	卵巣	血管腫 (B)	-	-	-	0	1	1	
		血管肉腫 (M)	-	-	-	0	0	1	
		腺がん (M)	-	-	-	0	0	1	
		奇形腫 (M/B)	-	-	-	0	0	1	
	合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50
		腫瘍数	良性	4	18	18	5	22	17
			悪性	5	18	20	14	25	39
			良性/悪性不明	0	0	0	0	0	1
原発/転移性不明			0	0	1	0	0	0	
腫瘍総数		9	36	39	19	47	57		
担腫瘍動物数		良性	4	15	17	5	17	13	
		悪性	5	17	16	13	22	29	
		良性/悪性不明	0	0	0	0	0	1	
担腫瘍動物数		8	28	30	16	33	34		

注) (B) : 良性腫瘍  
(M) : 悪性腫瘍  
- : 対象臓器なし

雌のみ Fisher の正確確率検定  $p \geq 0.05$

(10) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

① ラットを用いた繁殖試験

(資料 No. A-11)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット 1 群雌雄各 6 匹

投与期間 : 親動物 (F<sub>0</sub>) に対し交配前 21 日から F<sub>1</sub> 児動物離乳時まで投与。

投与方法 : 検体 10 mg をコーンオイル 1 ml に溶かして原液の調製を毎週行い、この原液をさらにコーンオイルで希釈し、毎日、投与液を調製した。投与量は 10、30、60、100 mg/kg/day とし、強制経口投与した。

方法及び試験項目 : 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率 : 全検査期間を通して全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡したラットについては剖検を行った。

交配及び妊娠の確認 : 同群の雄と雌を 1 対 1 で同居させ、毎朝全ての雌の膣垢中の精子を調べた。精子の有無及び膀胱により交尾を確認した。

繁殖性に関する指標 : 交配、妊娠及び哺育時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{同居させた雌の数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌の数}} \times 100$$

$$\text{新生児生存率} = \frac{\text{生後 24 時間での生存児数}}{\text{総生産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育児生存率} = \frac{\text{調査日における生存哺育児数}}{\text{生後 24 時間での生存児数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

肉眼的病理検査； 出産後 21 日ですべての母動物と児の剖検を行った。組織病理学的検査は実施しなかった。

(方法及び試験項目概要)

	期間(週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育(3週間)		体重、飼料摂餌量、飲水量を毎週記録。
	交配 (最高3週間)	雄雌1対1で同居。 交尾は膣垢中の精子、膣栓で確認(妊娠1日) 7日以内に交尾確認できなかった場合、雄を換えて同居。 最高雄3匹まで。	交配状況を観察。同居開始から交尾確認までの期間を記録。 雄は週1回、雌は週2回体重測定
	妊娠(3週間) ----- 出産 ----- 哺育(3週間)		妊娠 1、4、7、11、14、18、20日に体重測定。 出産状況の観察 腹当りの児数と生存数、新生児体重測定、性比、外表異常の観察。 F <sub>0</sub> 雄を屠殺し、剖検。 哺育児発育状況の観察。 哺育児生存率、性比の算出。 体重は生後 1、4、7、11、14、18、21日に測定。 出産後 21日ですべての母動物及び児を屠殺し、剖検。 F <sub>0</sub> 雌につき着床数の記録。 交尾後 26日までに出産しなかった雌及び出産後 21日までに児が死亡した母動物も同様剖検。 児死亡母動物については、乳腺組織の状態を記録。
F <sub>1</sub>			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

結果：

世代		親：F <sub>0</sub>			児：F <sub>1</sub>		
投与量 (mg/kg)		対照群	10	30	60	100	
動物数	雄	6	6	6	6	6	
	雌	6	6	6	6	6	
親動物	一般状態			食毛	食毛	食毛	食毛
	死亡率(%)		16.7	0	0	0	33.3
	体重変化	雄					体重増加抑制
		雌					体重増加抑制
	摂餌量	雄				交配前 やや高	交配前 やや高
		雌				交配前 やや高	交配前 やや高
	飲水量	雄					交配前 やや高
		雌					交配前 やや高
	剖検所見						
	交尾に要した期間						
	交尾率(%)		83	100	100	100	100
	妊娠率(%)		100	100	100	100	100
	妊娠期間			← やや延長気味 →			
	児動物	生存児数		52	69	64	73
外表異常							
新生児生存率(%)		96.2	95.7	100.0	97.3	66.7	
哺育児生存率 (%)		4日	78.0	72.7	95.3	78.9	43.8
		7日	74.0	66.7	90.6	71.8	31.8
		11日	54.0	63.6	79.7	63.4	31.3
		14日	42.0	62.1	78.1	57.7	28.1
		18日	38.0	62.1	78.1	57.7	28.1
		21日	38.0	62.1	78.1	57.7	28.1
生存児平均体重 (g)		1日	6.1	5.2	6.1	5.5	5.3
		4日	7.8	6.7	8.0	6.1	6.5
		7日	10.7	11.5	11.6	8.5	12.4
		11日	17.0	17.2	18.9	13.5	17.6
		14日	23.9	22.0	24.9	18.0	23.6
	18日	32.1	29.4	33.0	24.3	29.7	
	21日	36.3	35.6	40.1	28.7	36.3	
生存児性比 (雄/雌)	出産時	26/26	32/37	34/30	34/39	28/20	
	1日	24/26	31/35	34/30	32/39	17/15	
	21日	12/7	19/22	27/23	16/25	7/2	
剖検所見							

空欄：特記すべき変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

親動物のすべての投与群で食毛が投与開始後 3 時間に観察された。対照群の 1 匹及び 100 mg/kg 投与群の 2 匹の計 3 匹の母動物が出産前または出産中に死亡したが、これは検体投与に起因するものでないとされた。100 mg/kg 投与群では親動物雌雄に体重増加抑制がみられた。摂餌量、飲水量が 60、100 mg/kg 投与群で交配前にやや高かったが、検体投与との関係を明確にはできなかった。妊娠期間が投与群でやや延長される様であったが、明確な用量反応関係は得られなかった。

生産児数は対照群に比して大きな減少はなかったが、新生児生存率は 100 mg/kg 投与群において減少した。また、哺育児生存率は対照群及び 100 mg/kg で低かった。対照群のそれは揮発性の検体及びその代謝物の吸入によると推定された（申請者注：他の投与群も吸入については同様と考えられ、対照群での低下の理由にするには難があると考え。よって、この理由については不明と考える。）。100 mg/kg 投与群では他の群と比較して児の生存力が抑制されたと考えられた。哺育児の体重は 60 mg/kg 投与群で抑制されていたが、用量反応関係は得られなかった。

性比は 100 mg/kg 投与群の 21 日を除いてほぼ同じと考えられた。100 mg/kg 投与群の 21 日の性比データは哺育児がほとんど生存せず意味があるとは考えられなかった。

親動物及び哺育児の剖検では検体投与に起因すると思われる肉眼的異常はみられなかった。哺育児が全て死亡した母動物の乳腺組織は非機能的あるいは未発達であった。死亡した哺育児の大部分は、胃にミルクがほとんどまたは全く無かった。

以上より、本剤の 100 mg/kg 投与群において新生児生存率並びに哺育児生存率は低下が認められることから最大無作用量は 60 mg/kg（申請者判断による）と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

## ②ラットを用いた繁殖試験

(資料 No. C-23, B-19)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Fischer 344 ラット、1群雌雄各30匹、投与開始時6週令  
体重; 雄 114.3~116.1g, 雌 91.2~92.9g

暴露期間: P世代; 交配前は、1日6時間、1週間に5日間で10週間、また交配、妊娠及び哺乳期間は1日6時間、週7日で6週間、その後は屠殺時まで週5日間吸入暴露した。

F1世代; 離乳時から約12週間(5日/週)、交配、妊娠及び哺乳期間は1日6時間、週7日、その後は屠殺時まで週5日間吸入暴露した。

F2世代; 離乳後からP, F1世代と同様に屠殺時まで吸入暴露した。

暴露方法: 吸入暴露は14m<sup>3</sup>のチャンバーを用い、通気量2500ℓ/秒で行った。

検体はJ型管に計測して注入し、開始後7日間は、0, 5, 20及び60ppmの濃度で8日目からは、0, 10, 30及び90ppmの濃度で動物に全身暴露した。この変更は、最高濃度が60ppmでは成熟動物に毒性を発現させることはできないと考えられたために行った。暴露時間は、交配前で、1日6時間、1週間に5日間、その後、交配・妊娠・哺育期間は1日6時間、1週間に7日間とした。

方法及び試験項目:

一般状態及び死亡率; 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。  
交配及び妊娠の確認; 交配は、雌雄1対1で同居させ、翌日膣スメアを調べ、精子が確認された日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠及び出産時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

雌交尾率 = 交尾した雌動物数 / 使用した雌動物数

雌受精率 = 膣スメアに精子が確認された雌動物数 / 交尾した雌動物数

雌妊娠率 = 出産雌動物数 / 膣スメアに精子が確認された雌動物数

雄交尾率 = 交尾した雄動物数 / 使用した雄動物数

雄受精率 = 精子が膣スメアに確認された雄動物 / 交尾した雄動物数

雄妊娠率 = 出産させた雄動物数 / 精子が膣スメアに確認された雄動物数

出産率 = 生存同腹を出産した動物数 / 出産動物数

生存出産率 = 出産時の生存胎児の割合 (%)

1, 4, 7, 14, 21 および28日目の生存率 (%)

性比 = 雄 / 雌

妊娠期間 (日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10)		1日6時間、1週間に5日間吸入暴露し、週1回体重を測定した。
	交配 (3)	雄1対雌1で交配し、交尾は膣スミアの精子を確認した日を妊娠0日目とした。 (F1aの離乳1週間後に、再交配させ、F1bを得る。)	1日6時間、1週間に7日間吸入暴露した。週1回体重を測定した。 交配状況の観察。
	妊娠 (3)		全雌動物は妊娠20日以降出産後4日まで暴露を中断した。妊娠後1, 4, 7, 14及び21日目に体重を測定した。
	出産		出産状況の観察
F1	哺育 (4)	出産後4日目に、各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整	繁殖性に関する指標及び外表異常の観察。 出産後 1, 4, 7, 14, 21及び28日目に親動物の体重を測定した。 出産後 1, 4, 7, 14, 21及び28日目に児動物の体重を測定した。
	離乳	F1b各群から同一群内でできるだけ同腹から雌雄各1匹を無作為抽出し、F2世代の親動物とした。同一群内で30腹未満の場合は、別の児動物を無作為抽出し、雌雄各30匹とした。	週5日間吸入暴露。 F1a世代を屠殺し、肉眼的病理検査 P世代はF1b離乳後5日間吸入暴露を行ってから屠殺し肉眼的病理検査 0及び90ppm 投与群について標的組織及び生殖組織の病理組織学的検査 また、鼻、胃に関しては10及び30ppm群についても検査
	生育 (10)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配 (3)	(F2aの離乳1週間後に、再交配させF2bを得る) (P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
F2	妊娠 (3)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	哺育 (4)		(P世代に準ずる)
	離乳		F1b及びF2b児動物の離乳時に全群雌雄各10匹を無作為抽出し、全身の解剖検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

結 果 (1) :

世 代		親 : P 児 : F 1 a, 1 b								
暴露量 (ppm)		0		10		30		90		
動物数		雄30, 雌30		雄30, 雌30		雄30, 雌30		雄30, 雌30		
親	一般状態	— 検体暴露に関連した異常は認められなかった。								
	死亡数	雄0, 雌0		雄1, 雌0		雄0, 雌0		雄0, 雌0		
	体重 (g)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
		3日	114.8	91.2	114.3	92.2	116.1	92.9	115.2	91.4
		73日	295.3	171.8	291.5	169.9	290.7	167.8	281.0 ↓	168.7
	F 1 a	妊娠0日	—	170.0	—	166.9	—	164.2	—	165.7
		21日	—	251.6	—	244.3	—	249.1	—	249.3
		哺育1日	—	187.2	—	185.0	—	183.9	—	180.0
		28日	—	193.6	—	193.4	—	194.7	—	189.1
	F 1 b	27週	355.7	—	359.0	—	347.7	—	341.6 ↓	—
妊娠0日		—	193.4	—	192.8	—	191.0	—	190.3	
21日		—	267.9	—	260.1	—	266.4	—	265.6	
哺育1日		—	207.9	—	205.0	—	206.8	—	204.1	
	28日	—	211.1	—	211.8	—	207.3	—	208.4	
動物	体重変化 (g)									
	F 1 a	妊娠1-4日	4.2		4.7		4.9		4.8	
		1-21日	81.6		77.5		85.2		83.6	
	哺育	1-4日	0.9		2.1		3.8 ↑		3.3	
		1-28日	6.4		8.4		10.7		9.1	
	F 1 b	妊娠1-4日	4.4		3.3		4.7		3.9	
		1-21日	74.3		65.3		79.3		74.7	
		哺育1-4日	4.9		4.2		4.5		4.9	
1-28日		3.3		7.6		0.4		4.3		
(P)	実際暴露量 (ppm)	—		10.1		30.1		90.1		
交尾率 (%)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
	F 1 a	93.3	100.0	76.7	96.7	80.0	90.0	83.3	96.7	
	F 1 b	80.0	96.7	90.0	100.0	76.7	90.0	86.7	96.7	
妊娠率 (%)	F 1 a	100.0		100.0		100.0		100.0		
	F 1 b	96.0		100.0		100.0		100.0		
受精率 (%)	F 1 a	78.6	73.3	78.3	75.9	83.3	81.5	92.0	89.7	
	F 1 b	95.8	86.2	85.2	80.0	95.7	85.2	92.3	86.2	
出産率 (%)	F 1 a	99.1		99.5		100.0		99.7		
	F 1 b	98.1		99.6		99.3		100.0		
妊娠期間 (日)	F 1 a	22.0		22.0		21.9		22.0		
	F 1 b	21.7		21.6		21.3 ↓		21.8		
肉眼的病理所見・病理組織学的所見		—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。				胃潰瘍 (雌のみ) 鼻上皮増生・変性		

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05 空欄は検査せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

結 果 (2) :

世 代		親 : P 児 : F 1 a, 1 b									
暴露量 (ppm)		0		10		30		90			
児 動 物 (F 1 a)	一般状態	—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。							
	生産児数	10.3±1.8		9.8±3.2		10.7± 1.9		11.4± 2.0			
	性比 (雄 : 雌)	45 : 55		49 : 51		54 : 46		49 : 51			
	生存児数	哺育 1 日		9.8		10.7		11.4			
		4 日		7.4		7.9		7.9			
		28 日		7.3		7.9		7.6			
	体重 (g)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
		哺育 1 日		5.4		5.5		5.3			
		4 日		7.9		7.9		7.8			
		7 日		9.9		10.0		9.9			
	14 日		17.1		16.9		17.1				
	28 日		50.7	48.3	49.1	47.5	49.7	47.2	50.4	48.3	
	肉眼的病理所見 (4 日齢哺育児と離乳児)	—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。							
児 動 物 (F 1 b)	一般状態	—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。							
	生産児数	10.4± 3.7		10.2± 3.8		11.7± 2.0		10.9± 3.2			
	性比 (雄 : 雌)	54 : 46		52 : 48		49 : 51		51 : 49			
	生存児数	哺育 1 日		10.0		11.7		10.9			
		4 日		7.1		8.0		7.5			
		21 日		6.9		8.0		7.4			
	体重 (g)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
		哺育 1 日		5.1		5.1		5.2			
		4 日		7.3		7.3		7.5			
		7 日		9.3 ↓		9.8		10.1			
	14 日		17.0		18.0		18.0				
	28 日		51.7	49.6	49.8	47.1	51.0	48.3	51.0	48.6	
	肉眼的病理所見 (4 日齢哺育児と離乳児)	—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。							

Dunnett の検定 ↓ : p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

結 果 (3) :

世 代		親 : F 1 児 : F 2 a, 2 b							
暴露量 (ppm)		0		10		30		90	
動物数		雄30, 雌30		雄30, 雌30		雄30, 雌30		雄30, 雌30	
親	一般状態	-							
	死亡数	雄0, 雌0		雄1, 雌1		雄0, 雌0		雄0, 雌1	
	体重 (g)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	3日	168.1	128.1	163.0	126.0	179.2	128.1	169.4	123.2
	73日	297.1	179.5	290.3	176.7	303.8	181.0	281.5↓	174.1
	F 1 a 妊娠0日	-	181.1	-	176.1	-	179.6	-	172.0↓
	21日	-	241.8	-	251.7	-	256.8	-	250.2
	哺育1日	-	192.3	-	192.9	-	195.7	-	185.0
	28日	-	202.5	-	195.7	-	203.5	-	191.0↓
	27週	346.3	-	347.7	-	359.6	-	331.4↓	-
F 1 b 妊娠0日	-	200.0	-	197.1	-	205.1	-	195.7	
21日	-	261.6	-	253.5	-	279.9	-	272.5	
哺育1日	-	206.9	-	209.6	-	218.0	-	207.1	
28日	-	214.8	-	212.5	-	221.7	-	208.5	
動物	体重変化 (g)								
	F 1 a 妊娠1-4日	4.0		4.0		5.2		4.5	
	1-21日	62.3		77.6		72.8		72.3	
	哺育1-4日	1.4		2.1		9.3↑		7.1↑	
	1-28日	9.8		2.8↓		7.7		6.5	
	F 1 b 妊娠1-4日	3.5		2.7		3.3		4.3	
	1-21日	59.5		61.0		73.2		75.9↑	
	哺育1-4日	7.1		5.2		8.1		7.4	
	1-28日	9.0		2.9↓		3.7		-0.5↓	
	実際暴露量 (ppm)	-		10.1		30.1		90.1	
(F 1)	交尾率 (%)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
	F 2 a	76.7	93.3	80.0	96.7	66.7	90.0	90.0	96.7
	F 2 b	76.7	90.0	72.4	93.1	63.3	83.3	83.3	100.0
	妊娠率 (%) F 2 a	100.0		100.0		100.0		100.0	
	F 2 b	95.7		100.0		100.0		100.0	
	受精率 (%) F 2 a	91.3	85.7	83.3	79.3	75.0	70.4	92.6	93.1
	F 2 b	87.0	85.2	95.2	92.6	84.2	80.0	92.0	86.2
	出産率 (%) F 2 a	100.0		98.8		100.0		99.6	
	F 2 b	92.8		99.1		100.0		98.8	
	妊娠期間 (日) F 2 a	21.5		21.4		21.3		21.4	
F 2 b	21.5		21.3		21.6		21.7		
肉眼的病理所見・ 病理組織学的所見	-		検体暴露に関連した異常は認められなかった。				胃潰瘍 (雌のみ) 鼻上皮増生・変性		

Dunnnett の検定 ↑↓ : p<0.05 空欄は検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

結 果 ( 4 ) :

世代		親 : F 1 児 : F 2 a , 2 b										
暴露量 ( p p m )		0		10		30		90				
児 動 物 (F 2 a)	一般状態	—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。								
	生産児数	8.9 ± 3.7		10.7 ± 2.3		11.4 ± 2.9 ↑		10.3 ± 2.6				
	性比 (雄 : 雌)	47 : 53		50 : 50		56 : 44		47 : 53				
	生存児数	哺育 1 日	8.9		10.6		11.3 ↑		10.3			
		4 日	6.8		7.7		7.6		7.6			
		28 日	6.7		7.7		7.6		7.5			
	体重 ( g )		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			哺育 1 日		5.3		5.1		5.0		5.0	
			4 日		7.5		7.3		7.4		7.4	
			7 日		9.6		9.6		9.8		9.5	
14 日			16.1		16.3		17.0		16.3			
28 日			44.9	43.3	46.4	43.7	47.7	46.3	45.5	43.4		
肉眼的病理所見 ( 4 日齢哺育児と離乳児 )		—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。								
(F 2 b)	一般状態	—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。								
	生産児数	9.5 ± 4.1		9.1 ± 3.2		9.8 ± 3.8		9.9 ± 3.8				
	性比 (雄 : 雌)	55 : 45		47 : 53		51 : 49		51 : 49				
	生存児数	哺育 1 日	9.9		9.0		9.5		9.9			
		4 日	7.2		7.2		6.6		7.0			
		21 日	7.1		7.1		6.2		7.2			
	体重 ( g )		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			哺育 1 日		5.2		5.2		5.2		5.1	
			4 日		7.5		8.1		7.5		7.4	
			7 日		9.6		10.5		9.8		9.8	
14 日			17.7		18.9 ↑		17.5		17.7			
28 日			50.6	47.8	54.8 ↑	51.7 ↑	49.2	46.3	48.8	47.6		
肉眼的病理所見 ( 4 日齢哺育児と離乳児 )		—		検体暴露に関連した異常は認められなかった。								

Dunnett の検定 ↑ : p < 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

親動物に関しては、90ppm 投与群で P, F, 世代の体重値が対照群と比べて減少した。病理組織学検査では、90ppm 投与群の P, F, 親動物に胃潰瘍及び鼻上皮増生・変性がみられた。

親動物の交配能力及び繁殖能力では各世代で検体による影響は認められなかった。

児動物に関しては、生存児数、体重、外表異常等を観察したが、検体暴露による影響はみられなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を吸入暴露した場合、90ppm 投与群の親動物に体重減少および鼻上皮の増生・変性がみられたが、繁殖能及び児動物に対してはいずれの暴露群においても何ら影響がみられなかった。

ゆえに、児動物及び生殖能に関する最大無作用量は 90ppm、親動物に対する最大無作用量は 30ppm と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

## 2) 催奇形性

### ①ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. A-12)

試験機関

報告書作成年 1982 年

検体の純度 :

試験動物 : SD 系妊娠ラット (14 週令以上)  
1 群 27 匹 (末期開腹群のみ)

試験期間 : 1982 年 6 月～1982 年 9 月 投与期間 10 日間 (妊娠 6 日から 15 日まで)  
なお、膈垢中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

方 法 :

設定予定濃度 (ppm)	10	30	90
平均実測濃度 (ppm)	10.9	30.5	90.6

暴露条件 ; チャンバー容積 1.7 m<sup>3</sup> 換気回数 12 回/時

検体を加温により気化させ、発生した気体を清浄空気で希釈し、上部よりチャンバー内に導入し下部より排出する one pass 方式で供給した。暴露は 1 日 6 時間、10 日間 (妊娠 6 日から 15 日まで) の全身暴露とした。なお、チャンバー内対照群の他に無処理対照群を設けた。

試験項目 :

母 体 ; 一般状態及び生死の観察、体重、摂餌量、摂水量の測定と、妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、胎盤数、胎盤遺残、着床数、生存児数および死亡胚数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重、外表異常、体長、尾長、内臓および骨格検査を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

試験結果：

薬剤濃度 ppm		無処 対照 群	チャンパー 内対照群	10	30	90	
1群当り動物数		27	27	27	27	27	
親	一般状態					筋緊張の低下、流涎痕、鼻出血痕	
	死亡率 体重変化 摂餌量 摂水量	0	0	0	0	0 増加抑制 抑制 一過性減退	
動物	妊娠動物数	26	26	27	27	26※	
	検査動物数	26	26	27	27	25	
	着床	黄体数 (平均)	18.7	16.8	18.1	17.4	17.8
		総着床数 (平均)	14.9	14.8	15.3	14.0	15.8
	所見	生存胎児数 (平均)	14.2	13.8	15.0	13.4	14.7
		死亡胚数 (平均)	0.7	1.0	0.4	0.6	1.0
		(早期死亡胚数)	0.7	1.0	0.4	0.6	1.0
		(後期死亡胚数)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		未着床卵数 (率)	18.5 %	11.5 %	14.1 %	18.0 %	8.6 %
		着床後死亡胚数 (率)	4.5 %	6.5 %	2.3 %	4.8 %	6.6 %
	全死亡胚数 (率)	22.0 %	16.8 %	16.2 %	21.7 %	14.3 %	
胎児	性比 (♂/♀)	1.10	0.97	0.89	0.88	0.99	
	体重	♂	3.4 g	3.5 g	3.4 g	3.5 g	3.3 g**
		♀	3.2 g	3.3 g	3.3 g	3.3 g	3.2 g
	体長	♂	46.3 mm	46.4 mm	46.0 mm	46.2 mm	45.2 mm
		♀	45.6 mm	45.1 mm	45.3 mm	45.6 mm	44.7 mm
	尾長	♂	12.3 mm	12.6 mm	12.4 mm	12.3 mm	12.3 mm
		♀	12.6 mm	12.8 mm	12.5 mm	12.6 mm	12.6 mm
	外形異常	検査動物数	370	359	404	363	382
		検査所見				斜顔面裂 (1例)	頭蓋裂 (1例) 鎖肛・尾位 置異常 (1例)
	内臓異常	検査動物数	177	175	195	172	177
検査所見		鎖骨下静脈 起始部異常 (1例)	鎖骨下静脈 起始部異常 (1例)		無眼球症 (1例) 無眼・小眼 球症 (1例)		
骨格異常	検査動物数	193	184	209	191	205	
	検査所見	肋横突孔 閉鎖 (6例) 14肋骨 (5例) 波状肋骨 (1例)	肋横突孔 閉鎖 (7例) 14肋骨 (11例)	肋横突孔 閉鎖 (5例) 14肋骨 (12例)	肋横突孔 閉鎖 (4例) 14肋骨 (4例) 前蝶形骨欠 損 (1例)	肋横突孔 閉鎖 (10例) 14肋骨 (5例) 波状肋骨 (1例) 13肋骨の萎 小化 (2例)	

※ 1 動物の妊娠 0 日目の判定を誤り予定日外に帝王切開してしまったため、この動物のデータは全て削除した。

\*\* : p<0.01 t 検定、Fisher の直接確率法あるいは Mann-Whitney の u 検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

90 ppm 群において、親動物の体重増加抑制、摂餌、摂水量の抑制および胎児動物体重の減少が認められた以外異常は認められなかった。

奇形発生率は群間に差異は認められず、発生は基礎（バックグラウンド）データの範囲内であった。

以上の結果から、本剤の母獣における最高無作用濃度は 30 ppm であると判断され、奇形発生においては本試験の最高濃度の 90 ppm においても影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

②ラットにおける吸入暴露催奇形性試験

(資料 No. C-24, B-20)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体の純度:

試験動物: フィッシャー 344妊娠ラット、体重160 ~ 220 g、1群30匹

試験期間: 妊娠6 ~ 15日目暴露

方法:  
設定濃度;

吸入暴露量は20, 60及び120ppm

とした。

実際濃度: 20 ± 2、63 ± 3 及び120 ± 3 ppm  
可変フィルター赤外線分光装置を用いて1時間に1回測定。

暴露条件: チャンバー容積 43m<sup>3</sup>、通気量 8000/分  
検体を蒸発用ガラス管を用いて所定濃度に気化させ1日6時間、妊娠6日から15日まで全身暴露させた。

試験項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠6, 9, 12, 16, 21日目に体重測定し、摂餌量及び摂水量を妊娠6日目から3日おきに記録した。なお、膣スメアに精子が発見された日を妊娠0日とした。妊娠21日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡、吸収胎児数を検査した。

生存胎児: 性別、体重、身長及び外表異常の観察を行った。全胎児について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、約半数の胎児で内臓検査を、またその残りの胎児で頭蓋骨検査を行った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

試験結果：母動物の全暴露群で体重増加率が有意に低下した。また、肝の絶対重量が全暴露群で低下し120ppm群で腎の相対重量が増加した。

これら臓器重量変化は、体重減少や摂餌量の減少が影響しているものと思われる。

60ppm群でのみ妊娠率が対照群と比べ統計学的に有意に低下した他に黄体数、着床率、吸収胚率などの繁殖性に関する項目に検体暴露の影響は認められなかった。この妊娠率の低下は、最高用量群では有意差が認められず、また、平均値は70%であり当研究所の背景データ（70～97%）の範囲内であった。本群では母動物の毒性もみられた。

以上を考慮すると、この有意差は、検体の妊娠に対する影響ではなく、生理学的変動の範囲内の変化と考えられる。

胎児動物の検査においては、120ppm群で小眼球症及び大動脈狭窄が胎児1例で認められた。60, 20ppm群及び対照群では、脳室拡張が各群1例ずつでみられた。対照群では、小眼球症、尿管・腎盂拡張脳室拡張及び右鎖骨下動脈食道後方配置の複合奇形が1例の胎児で認められた。以上、奇形学的検査で検体暴露の影響は認められなかった。

変異についても検査したが、120ppm群で椎骨中心の化骨遅延の発生頻度が対照群と比べ有意に増加した他に、変化は認められなかった。他の骨格異常及び奇形発生に影響は認められず、また、本群の母動物に対する毒性を考慮すると、この化骨遅延の発生頻度の増加は、検体暴露による児への直接的な影響ではなく、母動物を介した影響と考えられる。

また、20ppm群で児動物の体重が対照群に比べて有意に減少したが、それより高用量群では対照群と同程度の値であったことを考えると、この変化は、検体による影響ではないと考えられる。

以上の結果より、全暴露群で母動物の体重抑制及び肝重量が増加したことより、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体における最大無作用量は20ppm

以下と考えられる。

また、最高投与量120ppm

でも胎児に対して催奇形性及び致死作用

を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

結果：

投与量 (ppm)		対 照	20	60	120
1 群 当 り 動 物		30	30	30	30
親 動 物	一 般 状 態	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	死 亡 数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体 重 変 化 <sup>a)</sup> g				
	妊 娠 6~8 日	4±4	1±4↓	-3±4↓	-10±5↓
	9~11 日	10±3	8±3	6±3↓	2±3↓
	12~15 日	13±6	12±1	11±3	10±3
	16~20 日	40±8	38±6	41±8	46±9↑
	6~15 日	27±6	21±5↓	15±5↓	2±5↓
	6~20 日	66±8	59±10↓	55±11↓	48±11↓
	妊 娠 数 <sup>b)</sup> (%)	28 (93)	25 (83)	21 (70) ↓	24 (80)
肝 絶 対 重 量 <sup>a)</sup> g	9.84±0.41	9.29±0.71↓	9.41±0.76↓	9.05±0.85↓	
肝 相 対 重 量 <sup>a)</sup> g	3.91±0.14	3.83±0.24	3.89±0.31	3.88±0.29	
腎 絶 対 重 量 <sup>a)</sup> g	1.40±0.12	1.38±0.14	1.32±0.11	1.38±0.14	
腎 相 対 重 量 <sup>a)</sup> g	0.56±0.05	0.57±0.06	0.55±0.04	0.59±0.06↑	
検 査 親 動 物 数	27	25	20	24	
着 床 所 見	黄 体 数 / 動 物 <sup>b)</sup>	11±1	11±1	11±1	11±1
	着 床 前 死 亡 胚 率 %	8±13	9±15	12±17	11±21
	着 床 数 / 動 物 <sup>b)</sup>	10±2	11±2	10±2	10±3
	生 存 胎 児 数 / 腹 <sup>b)</sup>	10±2	10±2	9±2	9±3
	吸 収 胚 数 / 腹	0.3±0.6	0.6±0.8	0.5±0.5	0.5±0.8
	着 床 吸 収 率 %	3(9/273)	6(17/262)	6(11/197)	5(13/234)
	吸 収 発 生 腹 率 %	30(8/27)	44(11/25)	55(11/20)	33(8/24)
	全 吸 収 発 生 腹 数	0	0	0	0
吸 収 数 / 吸 収 発 生 腹 数	1.1(9/8)	1.4(15/11)	1.0(11/11)	1.4(11/8)	
胎 児	検 査 胎 児 数	264	245	186	221
	死 亡 胎 児 数	0	0	0	0
	性 比 ♂ / ♀ <sup>d)</sup>	53 : 47	48 : 52	52 : 48	43 : 57
	体 長 mm <sup>a)</sup>	43.4±2.1	44.9±2.9	44.0±3.2	44.0±3.0
体 重 g <sup>a)</sup>	4.38±0.17	4.26±0.14↓	4.36±0.17	4.36±0.27	
動 物	検 査 胎 児 数	264	245	186	221
	外 表 奇 形 (数) <sup>b)</sup>				
	小 眼 球 症	1	0	0	1
	検 査 胎 児 数	264	245	186	221
	骨 格 異 常 (数) <sup>b)</sup>				
	化 骨 遅 延				
	椎 骨 中 心	8	8	10	14 ↑ <sup>b)</sup>
	椎 骨 他	1	0	0	0
	胸 骨	107	98	79	93
	変 異				
頸 椎 棘 突 起	1	0	0	0	
胸 骨 異 常	2	2	4	6	
胸 骨 軟 骨 不 均 一	1	0	1	3	
胸 骨 不 整	2	0	0	1	
頭 蓋 骨 検 査 胎 児 数	125	115	88	102	
異 常 (数) <sup>b)</sup>	0	0	0	0	
検 査 胎 児 数	138	129	98	119	
内 臓 奇 形 (数) <sup>b)</sup>					
尿 管 拡 張	1	0	0	0	
腎 盂 拡 張	1	0	0	0	
側 方 脳 室 拡 張	1	1	1	0	
右 鎖 骨 下 動 脈 食 道 後 方 配 置	1	0	0	0	
大 動 脈 狭 窄	0	0	0	1	
一 側 性 精 巢 形 成 不 全	0	1	0	0	
内 臓 異 常 (数) <sup>b)</sup>					
の う 胞 性 胆 管	0	1	0	0	
肝 出 血	0	1	0	0	
精 巢 出 血	0	0	1	0	
大 動 脈 狭 窄	0	0	0	1	

a) Dunnett 又は Wilcoxon の検定

b) Wilcoxon 検定

c) Bonferroni フィッシャ 確率テスト

↑) p<0.05 Wilcoxon 検定

↓) p<0.05 Dunnett 又は Wilcoxon の検定

d) 二項分布テスト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

③ウサギにおける吸入暴露催奇形性試験

(資料 No. C-24, B-21)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体の純度:

試験動物: ニュージーランド白色ウサギ、体重3.5 ~ 4.5kg、1群25~31匹

試験期間: 妊娠6~18日目暴露

方法:

設定濃度:

吸入暴露量は20, 60及び120ppmとした。

実際濃度: 20±2, 63±3 及び120 ±3 ppm

可変フィルター赤外線分光装置を用いて1時間に1回測定。

暴露条件: ; チャンバー容積 43m<sup>3</sup>、通気量 8000/分

検体を蒸発用ガラス管を用いて所定濃度に気化させ1日6時間、妊娠6日から18日まで全身暴露させた。

試験項目:

親動物: 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠6, 9, 12, 15, 19及び29日目に体重を測定し、摂餌量及び摂水量を妊娠6日目から3日おきに記録した。なお、動物は人工受精させ、その日を妊娠0日とした。妊娠29日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡、吸収胎児数を検査した。

生存胎児: 性別、体重、身長及び外表異常の観察を行った。

全胎児について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、約半数の胎児について内臓検査をおこなった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

試験結果：試験期間中に、対照グループ及び60ppm 暴露群各 1 匹が肺炎で死亡した。120ppm 暴露群で妊娠10日目に 1 匹が死亡し、肉眼的病理検査をおこなったが、死因は明らかではなかった。全体に一般症状や行動に異常は認められなかった。60及び120ppm 群で、暴露期間（6～18日）に、母動物の体重が統計学的に有意に減少した。総増加量（6～28日）では対照群よりわずかに少値であったものの統計的には有意差は認められなかった。肝では相対重量が60ppm 群で、及び腎重量が20ppm 群で有意に減少したが、最高用量群含め、他の暴露群では値は対照群と同程度であったため、検体暴露の影響ではないと考えられた。黄体数、着床率、胚吸収率及び妊娠率など繁殖性に関する項目に検体暴露の影響はなかった。胎児動物の検査においては、120ppm 群の一例に小眼球症、水頭症、大動脈狭窄症及び食道後部右鎖骨下動脈からなる複合奇形が 1 例に認められた。また軽度の前脚彎曲も同胎児にみられた。60ppm 群の 1 例に大動脈肥大を伴う心室中隔欠損症が認められた。20ppm 群では臍ヘルニア1例及び脳露出及び精巣不下降の1例が認められた。これらの奇形は、当研究所の背景データでも低頻度（1%以下）で認められている。以上、奇形学的検査で検体暴露の影響は認められなかった。また、骨格及び内臓異常に関しては、発生頻度が統計学的に有意に減少したものはあったが、増加したものはなく、検体暴露の影響はないものと考えられた。

以上から、体重増加抑制が60及び120ppm 群で認められたことより、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体における最大無作用量は20ppm と判断された。また、最高投与量120ppm でも胎児に対して致死作用や催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1, 3-D 技術協議会にある。

結果：

投与量 (ppm)		対 照	20	60	120
1 群 当 り 動 物 数		29	25	31	25
親 動 物	一 般 状 態	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	死 亡 数	1	0	1	1
	体 重 変 化 <sup>a)</sup>				
	妊 娠 6~8 日	36±102	12±91	-37±61 ↓	-67±375
	9~11日	54±81	35±91	61±55	113±287
	12~14日	80±66	107±135	56±169	-16±213
	15~18日	43±53	14±124	3±157	36±229
	19~28日	103±195	110±128	137±109	242±256 ↑
	6~18日	220±121	168±142	82±93 ↓	67±273 ↓
	6~28日	319±206	278±200	218±138	309±235
	妊 娠 数 (%) <sup>b)</sup>	25 (86)	18 (72)	21 (68)	22 (88)
	同 腹 仔 数	24	18	17	21
	肝 絶 対 重 量 <sup>a)</sup>	119.94±12.85	100.59±14.40	100.77±17.23	111.38±17.72
	肝 相 対 重 量 <sup>a)</sup>	2.61±0.29	2.48±0.21	2.36±0.42 ↓	2.63±0.34
	腎 絶 対 重 量 <sup>a)</sup>	17.17±1.38	15.88±1.40 ↓	16.67±1.07	17.41±1.88
腎 相 対 重 量 <sup>a)</sup>	0.40±0.05	0.39±0.03	0.39±0.04	0.41±0.03	
着 床 所 見	黄 体 数 / 動 物 <sup>b)</sup>	10±2	10±2	10±2	10±2
	着 床 前 死 亡 胚 率 % <sup>b)</sup>	10±18	16±20	17±18	18±24
	着 床 数 / 動 物 <sup>b)</sup>	9±3	8±3	8±3	8±3
	生 存 胎 児 数 / 腹	8±2	8±3	7±3	8±3
	吸 収 胚 数 / 腹	0.8±0.8	0.6±0.9	0.8±1.1	0.7±1.3
	着 床 吸 収 率 %	8(17/218)	7(10/147)	10(14/135)	9(15/174)
	吸 収 発 生 腹 率 %	50(12/24)	39(7/18)	53(9/17)	43(9/21)
	全 吸 収 発 生 腹 数	0	0	1	0
吸 収 数 / 吸 収 発 生 腹 数	1.5(18/12)	1.4(10/7)	1.6(14/9)	1.7(15/9)	
胎 児	検 査 胎 児 数	201	137	127	159
	死 亡 胎 児 数	0	0	0	0
	性 比 ♂ / ♀ <sup>d)</sup>	54 : 46	56 : 44	45 : 55	49 : 51
	体 長 mm <sup>a)</sup>	96.88±5.04	95.65±5.62	96.22±6.34	94.95±6.72
体 重 g <sup>a)</sup>	37.13±5.02	37.65±4.97	36.69±4.60	36.10±6.86	
動 物	検 査 胎 児 数	201	137	121	159
	外 表 奇 形 (数) <sup>b)</sup>				
	小 眼 球 症・水 頭 症	0	0	0	1
	臍 ヘルニア	0	1	0	0
	脳 脱	0	1	0	0
	外 表 異 常 (数) <sup>b)</sup>				
前 脚 彎 曲	1	0	0	2	
動 物	検 査 胎 児 数	198	130	105	153
	骨 格 異 常 (数) <sup>b)</sup>				
	化 骨 遅 延				
	頭 蓋	0	0	0	1
	舌 骨	46	22	17	22 ↓
	脊 柱	1	0	0	0
	椎 骨 中 心	1	0	0	0
	胸 骨 分 節	116	56	37	79
	中 手 骨 も し く は 指 骨	0	0	1	3
	変 異 (数) <sup>b)</sup>				
	頭 蓋 孔	0	0	0	1
	舌 骨 屈 曲	0	1	0	0
	椎 骨 不 整 列	0	0	0	1
	頸 椎 棘 突 起	9	0 ↓	1	0 ↓
	腰 椎 棘 突 起	5	3	6	3
肋 骨	0	2	0	0	
胸 骨 分 節 融 合	1	0	1	0	

- a) Dunnet 又は Wilcoxon の検定  
 b) 修正 Wilcoxon ランク-加算テスト  
 c) Bonferroni フィッシャ確率テスト  
 d) 二項分布テスト  
 ↑ ↓) p<0.05 Dunnet 又は Wilcoxon の検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

投与量 (ppm)		対 照	20	60	120
1 群当り動物数		29	25	31	25
胎 児 動 物	検査胎児数	109	76	65	88
	内臓奇形 (数) <sup>b)</sup>				
	水頭症	0	0	0	1
	心室中隔欠損症	0	0	1	0
	精巣下降不全	0	1	0	0
	内臓異常 (数) <sup>b)</sup>				
	散在性角膜混濁	0	0	0	1
	開存性動脈管	0	0	1	0
	右鎖骨下動脈食道後方配置	0	0	1	0
	大動脈狭窄症	0	0	0	1
	管外大動脈	0	0	0	1
	回旋尿管	0	0	1	3
	脊白色脾	2	0	0	1
	0	0	0	1	

b) 修正Wilcoxonランカー加算テスト

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、I, 3-D 技術協議会にある。

(11) 変異原性

(資料No. A-13)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

検体の純度 :

方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98) トリプトファン要求性大腸菌 Escherichia coli (WP 2 hcr) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法により変異原性を検定した。

なお、検体はDMSOで希釈した。

結果 : 結果を次頁の表に示した。

検体はS-9の有無にかかわらずTA1535、TA100、E. coli WP 2 hcrで復帰変異コロニー数の増加がみとめられた。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\beta$ -propiolactone、9-aminoacridine、2-nitrofluorene、2-aminoanthracene では明らかな復帰変異コロニーの増加があった。

以上の結果より、本剤は塩基置換型の変異を誘起すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(結 果)

薬 物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix	復帰変異 colony 数/plate					
			base-change 型			frameshift 型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対 照 (DMSO)		-	14	9	128	2	15	22
			24	23	125	4	15	17
検 体	10	-	22	9	140	5	7	12
			21	8	129	2	11	9
	50	-	13	20	140	3	13	23
			20	21	154	5	7	14
	100	-	15	34	117	5	6	26
			24	23	162	5	9	14
	500	-	29	84	246	4	8	22
			37	83	211	3	11	28
	1000	-	43	139	311	4	11	26
			29	140	350	6	7	32
	2000	-	43	273	501	6	8	36
			68	233	507	6	10	21
	5000	-	※	※	※	※	※	※
			※	※	※	※	※	※
対 照 (DMSO)		+	15	18	135	4	13	24
			16	6	131	6	14	20
検 体	10	+	9	7	111	0	15	15
			7	11	151	4	14	23
	50	+	13	11	133	5	9	19
			16	20	138	2	17	24
	100	+	12	11	159	5	14	26
			17	11	161	6	9	18
	500	+	16	49	188	4	12	22
			14	26	198	7	13	14
	1000	+	37	51	307	5	19	23
			25	70	265	2	11	25
	2000	+	31	91	439	6	17	25
			28	104	336	2	14	35
	5000	+	21※	140※	291※	1※	20※	10※
			33※	122※	63※	1※	3※	4※
2-amino- anthracene	10	+	14	18	183	11	25	44
			16	11	183	14	18	44
	10	-	56	378	>3000	202	>2000	>3000
			66	358	>3000	246	>2000	>3000
陽 性 対 照		-	1330 <sup>a)</sup>	974 <sup>b)</sup>	174 <sup>c)</sup>	>10000 <sup>d)</sup>	>3000 <sup>e)</sup>	394 <sup>f)</sup>
			1340	1370	1218	>10000	>3000	425

※菌株の生育阻止を認める

a) 0.25  $\mu\text{g}/\text{plate}$  AP-2

c) 0.05  $\mu\text{g}/\text{plate}$  AP-2

e) 50  $\mu\text{g}/\text{plate}$  2-nitrofluorene

b) 50  $\mu\text{g}/\text{plate}$   $\beta$ -propiolactone

d) 200  $\mu\text{g}/\text{plate}$  9-aminoacridine

f) 0.1  $\mu\text{g}/\text{plate}$  AP-2



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

② 細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No. A-15)

試験機関

報告書作成年 1980年

検体の純度 :

方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA 損傷の誘発性を検定した。  
検体を希釈するため DMSO を用いた。

結果 :

薬物	濃度 (% v/v)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M 45	H 17	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	5	0	0	0
	10	0	0	0
	25	0	0	0
	50	1.5	1	0.5
	75	2	2	0
	100	3	3	0
陰性対照 (Kanamycin)	10 $\mu$ g/disk	5	4.5	0.5
陽性対照 (Mitomycin C)	0.1 $\mu$ g/disk	7	1	6

検体は陰性対照の Kanamycin 同様、両株に同程度の生育阻止帯を示した。  
一方、陽性対照の Mitomycin C では H17 に比べ M45 で著名な生育阻止帯を生じた。

以上の結果より、本剤は DNA 損傷の誘発性がないものと判断した。

③ 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 No. B-8)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度 :

方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA1535, TA1537 及びTA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 hcr (uvrA) 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法で、プレインキュベーション法により変異原性を検討した。

検体を溶解させるため、DMSOを用いた。最高濃度は 5,000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  とした。濃度の設定については、予備試験は実施せず7濃度試験した。その結果抗菌作用が強かった場合には、適宜濃度をさげて再試験した。

結果 : 次頁に示した。

検体は、TA100 及びTA1535株に対して、500  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  で、S-9 mix 添加により突然変異原性が弱くなるが、復帰突然変異コロニー数の増がみられた。

また、最高投与量5,000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  では、S-9 mix 添加の有無にかかわらず、供試したすべての検定菌株に抑制作用が認められた。

以上の結果より、検体の塩基対置換型の変異原性物質であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰突然変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	TA1538
対照 (DMSO)		-	164	4	19	35	7	16
D-D	5	-	155	5	17	32	7	12
	10	-	171	4	19	21	7	10
	50	-	244	9	19	34	10	22
	100	-	393	16	24	40	6	16
	500	-	1288	105	28	68	6	15
	1000	-	270	60	34	32	4	9
	5000	-	-	-	2	-	-	-
対照 (DMSO)		+	143	4	19	44	13	32
D-D	5	+	146	6	13	58	11	36
	10	+	160	6	22	54	8	34
	50	+	182	15	17	53	12	45
	100	+	206	16	17	54	18	41
	500	+	383	64	34	78	13	43
	1000	+	169	79	39	38	8	26
	5000	+	-	-	-	5	-	-
陽性 対照	S-9 Mix を 必要としないもの	薬物	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	5	0.01	0.1	60	2
		コロニー数/プレート	625	334	423	385	627	224
	S-9 Mix を 必要とするもの	薬物	B(a)P	2-AT	2-AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	5	4	40	5	5	5
		コロニー数/プレート	621	161	1253	643	109	166

(略語) DMSO : ジメチルスルホキシド

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(3-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

ENNG : 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトロソグアニジン

ACR : 9-アミノアクリジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

B(a)P : 3,4-ベンツピレン

2-AT : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

④ 細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No. B-9)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度 :

方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、非活性化法によりDNAの損傷の誘発性を検定した。

被験物質を溶解させるためDMSOを用いた。なお最高濃度は10,000  $\mu\text{g}/\text{disk}$ とした。

試験結果 : 以下に示した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)	0	0	0	0
D-D	500	0	0	0
	1,000	0	0	0
	5,000	0	0	0
	10,000	1	1	0
陰性対照 (Kanamycin)	10	14	14	0
陽性対照 (MitomycinC)	0.1	14	1	13

検体投与群では、最高投与濃度の10,000  $\mu\text{g}/\text{disk}$ において両菌株とも生育阻止が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCでは両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、本検体のDNA損傷の誘発性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

⑤細菌を用いた突然変異誘起性試験

(資料No. C-25)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

方法:

(1) DNA修復試験 (Rec-assay 法);

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、DNA の損傷の誘起性を検定した。検体を dimethyl-sulfoxide (DMSO) に溶解し、50  $\mu$ l を H17 及び M45 を放射状に接種した寒天栽培地に入れ、37°C で一夜培養し、阻止帯の長さを測定した。1250  $\mu$ g/well を最高投与量とした。陰性対照として、塩酸及びカナマイシン、陽性対照として、2-(2-furyl)-3-(5-intro-2-furyl)acrylamide (AF-2) を用いた。

(2) 復帰変異試験 (Ames法);

(2)-1

トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* B/r wp2Try 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で復帰変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。また、対照には溶媒 (DMSO) 及び陽性対照として、AF-2 を用いた。

(2)-2 ヒスチジン及びビオチン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella*

*typhimurium* G46, TA1535, TA100, TA1357, TA1538 及び TA98 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で復帰変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSO を用いた。また、対照には溶媒 (DMSO) 及び陽性対照として、N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)、 $\beta$ -propiolactone ( $\beta$ -PL)、2-aminoanthracene (2AA)、2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、9-aminoacridine (9AC) 及び 2-nitrofluorene (2NF) を用いた。

(3) 宿主経路試験;

ICR 系マウスを用い Legator 法により宿主経路試験を行った。投与量は LD50 値をもとに 60mg/kg, 30mg/kg 投与群とし、Corn oil に溶解し、胃ゾンデを用いて 0.2ml/10g 体重を強制経口投与した。陰性対照として溶媒 (DMSO) を、陽性対照としてジメチルニトロソアミン (DMNA) 50mg/kg を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、1,3-D 技術協議会にある。

結 果：(1) DNA 修復試験 (Rec-assay)

薬 物	濃 度 (mg/ ml)	(μg/ well)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			H17	M45	
対 照 (H <sub>2</sub> O) (DMSO) (HCl)	2 N		0	0	0
			0	0	0
(カナマイシン)	1	50	22	23	1
			21	20.5	0.5
検 体 (1,3- ジクロロ プロペン)	1	50	8	10	2
			8.5	10	1.5
	2.5	125	0	0	0
			0	0	0
	10	500	0	1	1
			0	2	2
	25	1250	0	4	4
			0	—*	
2	6	4			
1	7	6			
陽性対照 (AF-2)	0.1	5	10	22	12
			9	20.5	11.5

AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide

\*: M45の阻止帯なし

陰性対照では阻止帯の差はほとんど認められず、陽性対照群の AF-2 では著しい生育阻止が認められた。本剤 1,3-ジクロロプロペンにおいては、H17及びM45において4~5mmの阻止の差が認められ陽性と判定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(2)-1 E. Coli を用いた復帰変異試験

薬物	濃度 (mg/ml)	μg/ plate	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー /Plate
対照 (DMSO)	0	0	-	69
検体 (1,3-ジクロロ プロペン)	0.25	25	-	53
	1	100	-	51
	2.5	250	-	78
	5	500	-	46
	10	1000	-	0
	25	2500	-	0
	50	5000	-	0
対照 (DMSO)	0	0	+	70
検体 (1,3-ジクロロ プロペン)	0.25	25	+	71
	1	100	+	91
	2.5	250	+	101
	5	500	+	98
	10	1000	+	50
	25	2500	+	0
	50	5000	+	0
陽性対照 (AF-2)	0 (DMSO)		-	69
	0.002	0.2	-	744

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide

陽性対照は、いずれも対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加を認めた。

本剤においては、いずれの濃度でも、また薬物代謝酵素系を含むS-9 Mix 添加及び無添加いずれの場合でも復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上の結果より、1,3-ジクロロプロペンは本試験条件下で復帰変異誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

(2)-2 *S. typhimurium* を用いた復帰変異試験

薬物	濃度 (mg/ml)	μg/ plate	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/Plate					
				塩基置換型			フレームシフト型		
				G46	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
検体 (1,3- ジクロロ プロペン)	0 (DMSO)	0	—			20			
	0.02	2	—			20			
	0.05	5	—			32			
	0 (DMSO)	0	—	6	16	17	7	11	11
	0.1	10	—	8	24	38	4	10	9
	0.25	25	—	7	35	46	4	11	21
	1.0	100	—	9	92	210	3	11	29
	2.5	250	—	11	168	210	0	0	37
	5	500	—	15	337	402	0	0	0
	10	1000	—	18	274	0	0	0	0
	0 (DMSO)	0	+			89			
	0.02	2	+			79			
	0.05	5	+			88			
	0 (DMSO)	0	+	14	58	102	10	19	28
2.5	250	+	14	83	173	20	28	32	
5.0	500	+	19	194	108	16	20	27	
10	1000	+	29	221	173	15	29	28	
25	2500	+	27	768	580	17	40	37	
50	5000	+	39	1440	452	14	36	49	
100	10000	+	22	288	571	2	147	74	
	0 (DMSO)	0	+			89			43
	25	2500	+			944			27
	50	5000	+			1230			14
陽性対照 MNNG	0 (水)		—	9					
	0.02	2	—	4285					
β-PL	0 (水)		—		13				
	0.02	2	—		101				
2AA	0 (DMSO)		—		16				
	0.02	20	—		19				
	0 (DMSO)		+		58				
	0.02	20	+		432				
	0 (DMSO)		—			20			
	0.05	5	—			44			
0 (DMSO)		+			89				
	0.05	5	+			709			
AF-2	0 (DMSO)		—			20			11
	0.001	0.1	—			138			100
	0 (DMSO)		+			89			
	0.001	0.1	+			281			
9AC	0 (DMSO)		—				7		
	3	300	—				>3000		
2AA	0 (DMSO)		+				10	19	43
	0.1	10	+				453	>3000	1982
	0 (DMSO)		—					11	11
	0.1	10	—					9	34
2FA	0 (DMSO)		—					11	
	0.5	50	—					1515	

空欄は検査せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

G46 及び TA98 においては S-9 Mixの有無にかかわらず、また TA1537 及び TA1538では S-9 Mix添加においてのみ陽性と認められたが、対照群に比し著しいものではなかった。

TA1535及びTA100 においては顕著な復帰変異誘起性が認められ、陽性と判断された。陽性対照の MNNG,  $\beta$ -PL, 2AA, 9AC, AF-2 及び2FA は明らかなコロニー数の増加を認めた。

(3) 宿主経路試験

薬 物	投与量 (mg/kg)	復帰変異 菌数/ml	生存菌数/ $\text{ml} \times 10^{-9}$	復帰変異菌数/ $10^{-9} \times$ 生存菌数	平均± 標準偏差
対 照 (Corn oil)	0	7.50	1.47	5.10	3.01± 1.67/10 <sup>9</sup>
		7.50	2.18	3.44	
		10.00	2.10	4.76	
		3.75	1.93	1.96	
		3.75	2.34	1.60	
		2.50	2.09	1.20	
検 体 (1,3- ジクロロ プロペン)	30×3	3.75	2.76	1.36	3.20± 1.67/10 <sup>9</sup>
		3.75	1.55	2.42	
		3.75	2.93	1.28	
		16.25	2.80	5.80	
		18.75	2.64	7.10	
		2.50	2.00	1.25	
	60×3	12.50	2.40	5.21	4.85± 2.10/10 <sup>9</sup>
		5.00	2.93	1.71	
		6.25	2.05	3.05	
		18.75	2.82	6.65	
		17.50	2.43	7.20	
		13.75	2.62	5.25	
陽性対照 (DMNA)	50×3	750	3.24	231	344± 106**/10 <sup>9</sup>
		1625	3.41	477	
		463	2.24	207	
		613	1.63	376	
		888	2.53	351	
		1050	2.50	420	

DMNA : dimethylnitrosamine \*\* 対照群に比べて有意差有り (P<0.01)

検体の高用量群及び低用量群におけるコロニー数は、対照群と比べ有意差は認められず陰性と判定された。陽性対照のDMNAは顕著な復帰変異誘起性を示した。

以上の結果、検体 1,3-ジクロロプロペン、これらの変異原性試験において、*E. coli* を用いた復帰変異試験及び宿主経路試験において陰性と判定された。また、Rec-assay 試験及び *S. typhimurium*を用いた復帰変異試験においては、陽性と判定された。これらのことから本剤 1,3-ジクロロプロペンは変異原性が誘発されることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

⑥細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. C-31)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1997年

検体の純度: 純品

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ Salmonella typhimurium (TA1535, TA100)を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下、インキュベーション法で確認試験も含めて変異原性を検索した。検体を溶解させるため、エタノールを用いた。検体の濃度は、検体に関する既存のデータに基づいて決定し、8用量を用いた。陽性対照として非代謝活性化法でアジド化ナトリウムを用い、代謝活性化法で2AAを用いた。なお、試験は1,3-ジクロロプロペンと1,3-ジクロロプロペンに1.5%のエピクロロヒドリンを加えた検体で行った。

結 果: 結果を次頁以降の表に示した。

1,3-ジクロロプロペン単独の試験では、TA1535を用いた1000 $\mu$ g/plateの濃度で代謝活性化法では約3~3.8倍の増加が、用量相関性なしでみられた他に、代謝活性化法および非代謝活性化法で陽性の判定基準を示した結果はみられなかった。

一方、エピクロロヒドリン1.5%含有した検体では、TA1535を用いた試験では、用量相関的に最高6.0倍のコロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、エピクロロヒドリン添加により、1,3-ジクロロプロペンの復帰変異原性は増強されると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

試験 1. 1,3-ジクロロプロペン単独 (18035-B1, C1, D1)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/Plate <sup>a</sup>					
			TA100			TA1535		
対照 エタノール	50	+	131 $\pm$ 15	98 $\pm$ 3	84 $\pm$ 14	13 $\pm$ 4	19 $\pm$ 6	16 $\pm$ 2
検体	10.0	+	135 $\pm$ 13	95 $\pm$ 9	NC	13 $\pm$ 2	14 $\pm$ 3	18 $\pm$ 6
	33.3	+	137 $\pm$ 16	110 $\pm$ 16	92 $\pm$ 8	19 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2	21 $\pm$ 5
	66.7	+	162 $\pm$ 7	102 $\pm$ 5	112 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3	20 $\pm$ 9	18 $\pm$ 7
	100	+	173 $\pm$ 11	113 $\pm$ 15	109 $\pm$ 17	20 $\pm$ 3	19 $\pm$ 5	28 $\pm$ 1
	333	+	218 $\pm$ 4	160 $\pm$ 17	172 $\pm$ 14	32 $\pm$ 3	26 $\pm$ 9	48 $\pm$ 6
	667	+	178 $\pm$ 41	171 $\pm$ 20	111 $\pm$ 15	38 $\pm$ 4	24 $\pm$ 5	37 $\pm$ 5
	1000	+	98 $\pm$ 82*	151 $\pm$ 105	0 $\pm$ 0	49 $\pm$ 11	11 $\pm$ 20	11 $\pm$ 10*
2000	+	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
陽性対照 2AA <sup>d</sup>	2.5	+	215 $\pm$ 20	1129 $\pm$ 22	1129 $\pm$ 22	143 $\pm$ 13	173 $\pm$ 5	143 $\pm$ 17
対照 エタノール	50	-	132 $\pm$ 20	79 $\pm$ 4	/	12 $\pm$ 4	14 $\pm$ 3	/
検体	10.0	-	102 $\pm$ 19	86 $\pm$ 4		9 $\pm$ 1	11 $\pm$ 0	
	33.3	-	116 $\pm$ 19	63 $\pm$ 5		15 $\pm$ 2	16 $\pm$ 1	
	66.7	-	133 $\pm$ 37	66 $\pm$ 14		13 $\pm$ 1	13 $\pm$ 2	
	100	-	120 $\pm$ 10	69 $\pm$ 5		18 $\pm$ 6	14 $\pm$ 1	
	333	-	123 $\pm$ 10	78 $\pm$ 17		25 $\pm$ 7	16 $\pm$ 8	
	667	-	56 $\pm$ 5	58 $\pm$ 4		9 $\pm$ 8	7 $\pm$ 4	
	1000	-	0 $\pm$ 0	18 $\pm$ 32		0 $\pm$ 0	4 $\pm$ 7	
2000	-	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0			
陽性対照 SA <sup>d</sup>	2.0	-	875 $\pm$ 31	946 $\pm$ 32	757 $\pm$ 17	778 $\pm$ 53		

注) a: 3枚のプレートの平均 $\pm$ 標準偏差

d: 陽性対照物質

2AA=2-aminoanthracene

SA= ジアゾ化ナトリウム

\*: バックグラウンドの菌の数が極めて減少していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

試験 2. 1,3-ジクロロプロペン+エピクロロヒドリン (18036-B1, C1)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/Plate <sup>a</sup>			
			TA100		TA1535	
対照 エタノール	50	+	136 $\pm$ 18	96 $\pm$ 8	11 $\pm$ 5	13 $\pm$ 6
検体	10.0	+	156 $\pm$ 16	79 $\pm$ 13	9 $\pm$ 5	14 $\pm$ 4
	33.3	+	162 $\pm$ 15	80 $\pm$ 8	16 $\pm$ 4	12 $\pm$ 3
	66.7	+	172 $\pm$ 8	93 $\pm$ 12	22 $\pm$ 2	11 $\pm$ 4
	100	+	196 $\pm$ 10	102 $\pm$ 3	27 $\pm$ 8	12 $\pm$ 1
	333	+	138 $\pm$ 36	104 $\pm$ 9	38 $\pm$ 9	18 $\pm$ 3
	667	+	0 $\pm$ 0	110 $\pm$ 15	0 $\pm$ 0	19 $\pm$ 6
	1000	+	0 $\pm$ 0	144 $\pm$ 6	0 $\pm$ 0	33 $\pm$ 6
	2000	+	0 $\pm$ 0	181 $\pm$ 16	0 $\pm$ 0	22 $\pm$ 24
陽性対照 2AA <sup>d</sup>	2.5	+	1068 $\pm$ 104	1107 $\pm$ 86	153 $\pm$ 15	151 $\pm$ 12
対照 エタノール	50	-	90 $\pm$ 8	67 $\pm$ 5	7 $\pm$ 1	15 $\pm$ 4
検体	10.0	-	135 $\pm$ 39	80 $\pm$ 6	7 $\pm$ 2	11 $\pm$ 3
	33.3	-	108 $\pm$ 21	70 $\pm$ 3	20 $\pm$ 4	12 $\pm$ 3
	66.7	-	124 $\pm$ 14	70 $\pm$ 4	32 $\pm$ 10	13 $\pm$ 4
	100	-	135 $\pm$ 6	90 $\pm$ 13	37 $\pm$ 11	12 $\pm$ 2
	333	-	25 $\pm$ 25	102 $\pm$ 16	38 $\pm$ 16	22 $\pm$ 3
	667	-	0 $\pm$ 0	104 $\pm$ 12	0 $\pm$ 0	30 $\pm$ 8
	1000	-	0 $\pm$ 0	130 $\pm$ 3	0 $\pm$ 0	53 $\pm$ 27
	2000	-	0 $\pm$ 0	90 $\pm$ 46	0 $\pm$ 0	90 $\pm$ 19
陽性対照 SA <sup>d</sup>	2.0	-	900 $\pm$ 17	845 $\pm$ 33	757 $\pm$ 17	722 $\pm$ 38

注) a: 3枚のプレートの平均 $\pm$ 標準偏差

d: 陽性対照物質

2AA=2-aminoanthracene

SA= ジアゾ化ナトリウム

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は 1,3-D 技術協議会にある。

⑦チャイニーズハムスターの肺細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 No. B-22, C-26)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度:

方法: チャイニーズハムスターの肺由来の歴代培養した細胞株 CHL を用いた。試験前に濃度設定の為に増殖抑制試験を実施した。この結果から本試験の濃度は溶媒対照に対して約50%以上抑制される濃度を最高濃度とし、非活性化法で、277.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、活性化法でも 277.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。陽性対照はマイトマイシンC (MMC) とした。各濃度で 200個 (陽性対照は 100個) の分裂中期像を観察した。染色体異常を染色分体型でギャップ, 切断, 交換, 環状染色体, 染色体型でギャップ, 切断, 多動原体染色体, 環状染色体, その他に、断片, 細粉化, その他に分類し計測した。なお、ギャップは染色分体型と染色体型の数の合計とした。異常を有する細胞の出現頻度は5%未満を陰性(-), 5%以上10%未満を疑陽性(±) 10%以上で濃度依存性が認められた場合を陽性(+)とした。

結果: 結果を次頁以降の表に示した。

検体投与群は50%以上の細胞増殖抑制を示したレベルの濃度を含め、染色体異常の発現頻度において薬物代謝系の存在の有無にかかわらず、濃度と関連した染色体異常発現性を有すると考えられる。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC (MMC) は顕著な染色体異常の増加が認められた。

以上の結果から、本検体におけるチャイニーズハムスター肺細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験での変異原性は陽性であると判断される。

代謝 活性化 の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )	処理 時間	異常を有する細胞数/200 (陽性対照/100)										総異常出現細胞数	出現頻度 (%)	評 価	
				ギャップ	染色分体型			染色体型			断片	細粉化	その他				
					切断	交換	環	切断	多動原体	環							
非活性化	溶媒 (DMSO)	0.5%	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1.0	-
		69.36		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1.0	-
		138.7		3	3	5	1	0	0	0	0	3	1	0	13	6.5	±
		194.2		1	10	26	5	0	0	0	0	5	0	0	32	16.0	+
	277.5	5	31	39	8	0	1	0	0	9	0	0	58	29.0	+		
	陽性対照 (MMC)	0.4	8	50	38	10	0	0	2	16	0	0	68	34.0	+		
	溶媒 (DMSO)	0.5%	48	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	-	
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	3.5	-
		69.36		1	6	4	1	0	0	0	0	1	1	0	12	6.0	±
138.7		1		12	5	0	1	0	0	0	1	1	0	18	9.0	±	
194.2		1		7	18	1	0	1	4	0	2	0	0	28	14.0	+	
277.5	5	11	18	1	0	1	1	1	1	1	1	32	16.0	+			
陽性対照 (MMC)	0.4	4	72	80	4	0	0	4	24	42	0	170	85.0	+			

代謝 活性化 の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理 時間	異常を有する細胞数/200 (陽性対照/100)										総異常出現細胞数	出現頻度 (%)	評 価			
				ギャップ	染色分体型			染色体型			断片	細粉化	その他						
					切断	交換	環	切断	多動原体	環									
非活性化	溶媒 (DMSO)	0.5%	24	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.5	-		
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	-	
		69.36		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	-	
		138.7		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.5	-	
		194.2		3	2	2	0	1	0	0	2	0	0	0	0	10	5.0	±	
		277.5		6	25	27	1	0	0	0	1	0	0	0	0	47	23.5	+	
	陽性対照 (MMC)	0.4	8	54	62	4	0	0	2	16	2	0	0	106	53.0	+			
	非活性化	溶媒 (DMSO)	0.5%	48	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	-	
		1,3-ジクロロ プロペン	34.68		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	-
			69.36		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	-
138.7			3		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2.0	-	
194.2			1		0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4	2.0	-	
277.5			7		1	9	1	1	4	2	3	1	0	0	26	13.0	+		
陽性対照 (MMC)	0.4	28	128	132	30	0	0	2	44	0	0	0	178	89.0	+				

代謝 活性化 の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	処理 時間	異常を有する細胞数/200 (陽性対照/100)										総異常出現細胞数	出現頻度 (%)	評 価		
				ギャップ	染色分体型			染色体型			断片	細粉化	その他					
					切断	交換	環	切断	多動原体	環								
活性化	溶媒 (DMSO)	0.5%	6+12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
		69.36		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	-	
		138.7		0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.5	-	
		194.2		0	3	8	2	0	0	2	3	0	0	17	8.5	±		
	277.5*	2.7	5.2	15.8	6.5	0	0	0	2.7	0	0	26.2	13.1	+				
	陽性対照 (MMC)	0.4	10	22	78	22	0	2	2	14	0	0	100	50.0	+			
	溶媒 (DMSO)	0.5%	6+18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	-		
		69.36		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-		
138.7		0		0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	-			
194.2		2		11	16	3	0	0	0	3	0	0	24	12.0	+			
277.5	10	29	50	4	0	0	0	10	0	0	67	33.5	+					
陽性対照 (MMC)	0.4	14	38	100	28	0	2	2	22	0	0	124	62.0	+				

\*著しい分裂阻害のため、良好な中期分裂像を200個観察できなかった(117個)



代謝 活性化 の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{m}\ell$ )	処理 時間	異常を有する細胞数/200 (陽性対照/100)										総異常出現細胞数	出現頻度 (%)	評 価	
				ギャップ	染色分体型			染色体型			断片	細粉化	その他				
					切断	交換	環	切断	多動原体	環							
活性化	溶媒 (DMSO)	0.5%	6+12	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	-
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3	1.5	-
		69.36		0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	1.0	-	
		138.7		2	0	2	0	0	0	0	1	0	0	5	2.5	-	
		194.2		3	4	9	1	0	1	0	5	0	0	20	10.0	+	
		277.5		6	6	9	3	0	0	0	4	1	0	24	12.0	+	
	陽性対照 (MMC)	0.4	22	22	70	10	0	0	0	18	0	0	104	52.0	+		
	溶媒 (DMSO)	0.5%	6+18	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.0	-	
	1,3-ジクロロ プロペン	34.68		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
		69.36		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	-	
138.7		3		0	3	2	0	0	1	6	2	0	15	7.5	±		
194.2		6		8	17	2	0	0	1	5	8	0	37	18.5	+		
277.5*		3.3		35.3	58.3	18.3	0	2	4	12.7	1	0	80.7	40.4	+		
陽性対照 (MMC)	0.4	10	34	88	28	0	0	4	28	0	0	106	53.0	+			

\*著しい分裂阻害のため、良好な中期分裂像を200個観察できなかった(175個)