

Table 5. Chromosome aberration test in CHL cells treated with 2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane (Additional study) [Continuous treatment : 24 h]

Compound	Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Time of exposure (h)	Relative cell growth (%)	Number of cells analyzed	Number of cells with structural aberrations						Number of cells with aberrations -gap(%)	Number of cells analyzed for polyploid	Number of polyploid cells (%)
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth			
DMSO a)	0	24	100.0	200	1	1	0	0	0	0	1 ( 0.5)	200	1 ( 0.5)
2,2',3,3' - Tetrachloro- 4,4'-diamino diphenylmethane	31.2	24	85.1	200	1	2	1	0	0	0	3 ( 1.5)	200	1 ( 0.5)
	44.6	24	83.2	200	0	1	1	0	0	0	2 ( 1.0)	200	1 ( 0.5)
	63.7 d)	24	55.4	200	2	1	1	0	0	0	2 ( 1.0)	200	3 ( 1.5)
	91.0 d)	24	48.5	200	1	0	0	0	0	0	0 ( 0.0)	200	4 ( 2.0)
MMC b)	0.05	24	71.6	200	6	31	81	0	0	0	95 ( 47.5)	200	0 ( 0.0)

Abbreviation: ctb; chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, oth: others  
-gap: total number of cells with aberrations except gap

a): Negative control (Dimethyl sulfoxide, 10  $\mu\text{L/mL}$ )

b): Positive control: Mitomycin C

d): Visible precipitation was observed at the end of treatment period.

Appendix 1. Chromosome aberration test of 2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane  
(Additional study) [Short-term treatment : -S9]

Compound	Conc. (µg/mL)	Time of exposure (h)	Relative cell growth (%)	Number of cells analyzed	Number of cells with structural aberrations						Only gap (%)	Total (-gap) (%)	Number of cells analyzed for polyploid	Polyploid cells (%)
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth				
DMSO a)	0	6	100.0	100	0	1	0	0	0	0	0.0	1.0	100	0.0
		6	100.0	100	1	0	0	0	0	0	1.0	0.0	100	1.0
2,2',3,3'- Tetrachloro- 4,4'-diamino diphenylmethane	68.6	6	68.4	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	0.0
		6	89.2	100	1	0	2	0	0	0	1.0	2.0	100	1.0
	98.0 d)	6	62.7	100	1	0	1	0	0	0	1.0	1.0	100	4.0
		6	59.5	100	0	0	1	0	0	0	0.0	1.0	100	0.0
	140 d)	6	47.6	100	1	1	2	0	0	0	1.0	3.0	100	1.0
		6	45.2	100	0	0	1	0	0	0	0.0	1.0	100	1.0
MMC b)	0.1	6	78.8	100	7	25	53	0	0	0	0.0	58.0	100	1.0
		6	92.9	100	5	23	47	1	0	0	1.0	54.0	100	1.0

Abbreviation: ctb; chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, oth: others

-gap: total number of cells with aberrations except gap

a): Negative control (Dimethyl sulfoxide, 10 µL/mL)

b): Positive control: Mitomycin C

d): Visible precipitation was observed at the end of treatment period.

Appendix 2. Chromosome aberration test of 2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane  
(Additional study) [Short-term treatment : +S9]

Compound	Conc. (µg/mL)	Time of exposure (h)	Relative cell growth (%)	Number of cells analyzed	Number of cells with structural aberrations						Only gap (%)	Total (-gap) (%)	Number of cells analyzed for polyploid	Polyploid cells (%)
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth				
DMSO a)	0	6	100.0	100	0	0	1	0	0	0	0.0	1.0	100	0.0
		6	100.0	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	1.0
2,2',3,3'- Tetrachloro- 4,4'-diamino diphenylmethane	63.7	6	82.6	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	3.0
		6	85.7	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	0.0
	91.0 d)	6	74.8	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	0.0
		6	78.0	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	1.0
130 d)	6	42.7	100	0	0	2	0	0	0	0.0	2.0	100	0.0	
	6	38.7	100	0	0	1	0	0	0	0.0	1.0	100	1.0	
CP b)	12.5	6	125.0	100	2	7	18	0	0	0	1.0	24.0	100	0.0
		6	120.3	100	1	8	30	0	1	0	1.0	35.0	100	0.0

Abbreviation: ctb; chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, oth: others  
-gap: total number of cells with aberrations except gap

a): Negative control (Dimethyl sulfoxide, 10 µL/mL)

b): Positive control: Cyclophosphamide

d): Visible precipitation was observed at the end of treatment period.

Appendix 3. Chromosome aberration test of 2,2',3,3'-tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane  
(Additional study) [Continuous treatment : 24 h]

Compound	Conc. (µg/mL)	Time of exposure (h)	Relative cell growth (%)	Number of cells analyzed	Number of cells with structural aberrations						Only gap (%)	Total (-gap) (%)	Number of cells analyzed for polyploid	Polyploid cells (%)	
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth					
DMSO a)	0	24	100.0	100	1	1	0	0	0	0	1.0	1.0	100	0.0	
		24	100.0	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	1.0	
2,2',3,3'- Tetrachloro- 4,4'-diamino diphenylmethane	31.2	24	81.3	100	1	0	1	0	0	0	1.0	1.0	100	0.0	
		24	88.9	100	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0	100	1.0	
	44.6	24	80.4	100	0	1	1	0	0	0	0.0	2.0	100	0.0	
		24	86.0	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	1.0	
	63.7 d)	24	54.5	100	1	1	1	0	0	0	1.0	2.0	100	3.0	
		24	56.2	100	1	0	0	0	0	0	1.0	0.0	100	0.0	
	91.0 d)	24	50.4	100	1	0	0	0	0	0	1.0	0.0	100	2.0	
		24	46.5	100	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	100	2.0	
	MMC b)	0.05	24	77.0	100	3	17	44	0	0	0	0.0	53.0	100	0.0
			24	66.1	100	3	14	37	0	0	0	1.0	42.0	100	0.0

Abbreviation: ctb; chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, oth: others  
-gap: total number of cells with aberrations except gap  
a): Negative control (Dimethyl sulfoxide, 10 µL/mL)  
b): Positive control: Mitomycin C  
d): Visible precipitation was observed at the end of treatment period.

要 約

既存化学物質の毒性学的性質を評価するため、2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン0 (媒体の0.5 w/v%メチルセルローズ溶液のみ投与, 対照群), 100, 300 および1,000 mg/kg/day を Crl: CD(SD) 系ラットの雌雄各5匹に28日間反復経口投与した。また, 対照群および1,000 mg/kg には, 雌雄各5匹の回復群を設け, 28日間の反復投与終了後, 14日間の休薬による毒性の回復性についても検討した。

試験期間を通じて一般状態の観察, 機能観察総合検査 (FOB), 体重および摂餌量の測定を行い, 投与期間および回復期間終了時に臨床検査 (血液学検査, 血液凝固能検査, 血液生化学検査, 血清蛋白電気泳動検査および尿検査) および病理学検査 (器官重量測定, 肉眼観察および病理組織学検査) を実施した。

その結果は, 次の通りである。

雄の対照群で Day 41 (回復期間13日目) に1例の死亡が認められ, 病理所見から死因は持続性の腸閉塞およびこれに随伴した全身状態の悪化によるものと考えられた。

一般状態, 体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められず, 詳細な症状観察, 反応性検査, 握力および自発運動量にも変化は認められなかった。

血液学検査では, 被験物質投与の影響は認められなかった。

血液凝固能検査では, 毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

血液生化学検査では, 雄の300 および1,000 mg/kg 群で総蛋白が低下し, 雌の1,000 mg/kg 群で中性脂肪が上昇した。

血清蛋白電気泳動検査では, 雄の300 および1,000 mg/kg 群で $\alpha_1$ グロブリン分画が低下した。

尿検査では, 被験物質投与の影響は認められなかった。

病理学検査では, 雌の1,000 mg/kg 群で肝臓相対重量の増加が認められ, 対応する所見として, 病理組織学的に肝臓の小葉中心帯肝細胞肥大が雌雄の300 および1,000 mg/kg 群で認められた。

以上, 当該試験条件下において, 2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの反復経口投与に起因する毒性変化が, 雌雄ともに300 mg/kg/day 以上の投与で認められたことから, 無毒性量は, 雌雄とも100 mg/kg/day と判断された。また, 被験物質投与群で認められた変化は, いずれも14日間の休薬により回復性が認められた。

および腹部膨満を示して回復期間 13 日に死亡したが、この動物は対照群の動物であり、被験物質投与とは関係がない偶発的な異常と判断された。したがって、この動物の投与 25 日以降のデータを対照群のデータとして適切ではないと判断し、統計解析あるいは評価の対象から除外した。

## 15. 試験結果

### 15.1. 死亡および一般状態 (Table 1, Appendix 1)

雄の対照群で Day 41 (回復期間 13 日目) に 1 例 (動物番号 1010) の死亡が認められた。死亡した動物には、Day 28 から消瘦、Day 36 から腹部膨満が観察されていた。その他の動物では、投与および回復期間を通じて死亡および一般状態の変化は認められなかった。

### 15.2. 体重 (Figure 1~2, Table 2, Appendix 2)

雄では投与および回復期間を通じて、対照群と被験物質投与各群との間の体重に有意差は認められなかった。

雌の 1,000 mg/kg 群で投与 42 日に体重の有意な低下が認められたが、投与期間中に変動は認められず、むしろ回復試験用の対照群の体重が一時的に高かったことによるものと考えられた。

### 15.3. 摂餌量 (Figure 3~4, Table 3, Appendix 3)

雌雄ともに投与および回復期間を通じて、対照群と被験物質投与各群との間の摂餌量に有意差は認められなかった。

### 15.4. 機能観察総合検査 (FOB)

#### 15.4.1. 詳細な症状観察 (Table 4, 5, 6, Appendix 4, 5, 6)

投与期間中および回復期間中の観察において、雌雄ともに被験物質投与に起因する変化は認められなかった。また、排糞数および排尿数にも、対照群と被験物質投与各群との間に有意差は認められなかった。なお、回復期間中に死亡した対照群の 1 例に筋緊張の低下が投与 4 週目および回復 1 週目に、被毛粗剛が回復 1 週目に観察された。

#### 15.4.2. 反応性検査 (Table 4, Appendix 4)

投与 4 週目および回復 2 週目に実施した反応性検査において、雌雄ともに被験物質投与に起因する異常反応は認められなかった。

投与 4 週目の反応性検査では、触覚反応検査で「鳴いたり、活発に反応」が 100 mg/kg 群の雄で 1 例に、痛覚反応検査で「刺激から逃げようと前方に歩く」が 300 mg/kg 群の雄で 1 例に認められたが、これらは、対照群でもみられている反応であり、同用量の雌には認められていない反応であることから、被験物質とは関連性のない偶発的な変化と

考えられた。

回復 2 週目の反応性検査では、痛覚反応検査で「身を固くする」が 1,000 mg/kg 群の雄で 1 例に認められたが、投与 4 週目に同じ反応は認められておらず、同用量の雌には認められない反応であることから、被験物質とは関連性のない偶発的な変化と考えられた。

#### 15.4.3. 握力 (前後肢) (Table 7, Appendix 7)

雌雄とも、投与 4 週目および回復 2 週目のいずれの検査においても、対照群と被験物質投与各群との間で前肢および後肢の握力に差は認められなかった。

#### 15.4.4. 自発運動量 (Table 8, Appendix 8)

雄では、投与 4 週目および回復 2 週目のいずれの検査においても、対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった。

雌では、投与 4 週目の検査において、100, 300 および 1,000 mg/kg 群で測定開始後 10~20 分の自発運動量が、100 mg/kg 群ではさらに測定開始後 40~50 分の自発運動量がそれぞれ有意な高値を示したが、いずれも一過性の変化であり、1 時間の総運動量には、群による差は認められなかった。回復 2 週目の検査では、対照群と 1,000 mg/kg 群との間で差は認められなかった。

### 15.5. 臨床検査 .

#### 15.5.1. 血液学検査

##### 15.5.1.1. 投与期間終了時 (Table 9-1, Appendix 9-1)

雄では、いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与各群との間に有意な差は認められなかった。

雌では、1,000 mg/kg 群で白血球数が有意に増加したが、1 例 (動物番号 2304) が異常高値を示したことによる変化であった。また、100 mg/kg 群で MCV が有意に低下したが、雄では認められず、用量依存性のない変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

##### 15.5.1.2. 回復期間終了時 (Table 9-2, Appendix 9-2)

雄では、1,000 mg/kg 群で好中球数の有意な低下が認められた。

雌では、1,000 mg/kg 群で網赤血球率の有意な増加が認められた。

#### 15.5.2. 血液凝固能検査

##### 15.5.2.1. 投与期間終了時 (Table 10-1, Appendix 10-1)

雌雄ともにいずれの検査項目においても対照群と被験物質投与各群との間に有意な差は認められなかった。

15.5.2.2. 回復期間終了時 (Table 10-2, Appendix 10-2)

雄では、いずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかった。

雌では、1,000 mg/kg 群でPTが有意に短縮した。

15.5.2.3. 血液生化学検査

15.5.2.4. 投与期間終了時 (Table 11-1, Appendix 11-1)

雄では、300 および 1,000 mg/kg 群で総蛋白の有意な減少、1,000 mg/kg 群でカリウムの有意な増加が認められた。また、100 mg/kg 群でナトリウム、カリウムおよび塩素が有意に増加したが、用量依存性のない変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、1,000 mg/kg 群で中性脂肪が有意に上昇した。

15.5.2.5. 回復期間終了時 (Table 11-2, Appendix 11-2)

雌雄ともにいずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかった。

15.5.3. 血清蛋白電気泳動検査

15.5.3.1. 投与期間終了時 (Table 12-1, Appendix 12-1)

雄では、300 および 1,000 mg/kg 群で  $\alpha_1$  グロブリン分画比率および濃度が有意に低下した。

雌では、300 mg/kg 群で  $\alpha_2$  グロブリン分画比率および濃度が有意に増加したが、用量依存性のない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった。

15.5.3.2. 回復期間終了時 (Table 12-2, Appendix 12-2)

雄では、いずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかった。

雌では、1,000 mg/kg 群で  $\alpha_2$  グロブリン分画濃度が有意に増加したが、軽微な変化であり、毒性学的意義は低いと判断した。

15.5.4. 尿検査

15.5.4.1. 投与期間終了時 (Table 13-1, Appendix 13-1)

雄では、いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった。

雌では、100 mg/kg 群でナトリウム、カリウムおよび塩素総排泄量の有意な減少、300 mg/kg 群でナトリウム総排泄量の有意な減少、1,000 mg/kg 群でカリウムおよび塩素総排泄量の有意な減少が認められた。



15.5.4.2. 回復期間終了時 (Table 13-2, Appendix 13-2)

雄では、1,000 mg/kg 群で浸透圧が有意に低下したが、同群の有意ではない尿量の増加に伴った変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。また、ナトリウム、カリウムおよび塩素濃度が有意に減少したが、総排泄量に変化は認められないことから、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

雌では、いずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に差は認められなかった。

15.6. 病理学検査

15.6.1. 器官重量

15.6.1.1. 投与期間終了時 (Table 14-1, 15-1, Appendix 14-1, 15-1)

雄では、いずれの測定器官においても対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった。

雌では、1,000 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な増加および絶対重量の増加傾向が認められた。また、100 および 300 mg/kg 群で脾臓の絶対および相対重量の有意な低下が、100 mg/kg 群で卵巣の絶対重量の有意な低下が認められたが、用量依存性のない変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

15.6.1.2. 回復期間終了時 (Table 14-2, 15-2, Appendix 14-2, 15-2)

雄では、いずれの測定器官においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に差は認められなかった。

雌では、1,000 mg/kg 群で心臓および卵巣の相対重量の有意な増加が認められたが、同群での偶発的な低体重に起因した変化と考えられ、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

15.6.2. 剖検所見

15.6.2.1. 投与期間終了時 (Table 16-1, Appendix 16)

被験物質投与群において、対照群に比し発生数が明らかに増減した所見は認められなかった。被験物質投与群で認められた所見は、いずれも単発性あるいは散発性の発生であり、また、ラットにしばしば自然発生する所見であることから、被験物質投与による変化とは考えられなかった。

15.6.2.2. 回復期間終了時 (Table 16-2, Appendix 16)

対照群および 1,000 mg/kg 群で観察された所見は、いずれも単発性の発生であり、自然発生性の変化と考えられた。

15.6.2.3. 死亡動物 (Appendix 16)

回復期間中に死亡した対照群の 1 例 (動物番号 1010) では、回腸の閉塞、空腸および回腸の内腔拡張、膀胱の赤色斑、脾臓の小型化、胸腺の萎縮、精囊の萎縮および全身の削瘦が認められた。

15.6.3. 組織所見

15.6.3.1. 投与期間終了時 (Table 17-1, Appendix 17)

被験物質投与の関与が疑われた変化が肝臓に認められた。

肝臓では、小葉中心帯肝細胞肥大 (Photo. 1, 2) が雌雄の 300 および 1,000 mg/kg 群に認められ、雌雄ともに 1,000 mg/kg 群で発生数が有意に増加した。肝細胞肥大は、細胞質の好酸性化を伴っていた。なお、肝細胞巣状壊死が、雄の 1,000 mg/kg 群に 1 例発生した。

その他、散発的に軽度の変化が対照群を含めた各群に観察されたが、用量に関連した発生数の増減も認められず、いずれも自然発生病変と考えられた。

15.6.3.2. 回復期間終了時 (Table 17-2, Appendix 17)

投与期間終了時に、雌雄の 300 および 1,000 mg/kg 群に認められた肝細胞の肥大および巣状壊死は観察されなかった。

その他、散発的に軽度の変化が対照群および 1,000 mg/kg 群に観察されたが、その種類および発生数からいずれも自然発生病変と考えられた。

15.6.3.3. 死亡動物 (Appendix 17)

回復期間中に死亡した対照群の 1 例 (動物番号 1010) では、空腸および回腸の内腔拡張、漿膜のうっ血、水腫および単核細胞浸潤、筋層の肥大、回腸の閉塞、潰瘍、漿膜の線維化および出血がみられ、死亡の主因と考えられた。その他、骨髄のうっ血および重度の造血低下、脾臓および胸腺における重度の萎縮、リンパ節の赤血球貪食像および洞組織球症、肺の泡沫細胞集簇、肝臓の肝細胞巣状壊死、腎臓の尿細管好塩基化、膀胱の出血、前立腺および精囊の萎縮、皮膚の浮腫が観察され、二次的な一般状態の悪化と栄養障害が推察された。死因は持続性の腸閉塞であると判断した。

## 16. 考察および結論

被験物質投与に関連した変化が、毒性試験群の肝臓に認められた。1,000 mg/kg 群の雌で肝臓重量の増加が認められ、対応する所見として、病理組織学的に小葉中心帯の好酸性化を伴った肝細胞の肥大が 300 mg/kg 以上の群の雌雄で認められた。薬物や化学物質の投与により、滑面小胞体の増加やチトクローム P-450 の活性上昇をきたし、組織学的に小葉中心帯の好酸性化を伴った肝細胞の肥大を起こすことが知られていることから<sup>1), 2), 3)</sup>、小葉中心帯肝細胞肥大は、同様の機序で発生した可能性が考えられた。肝細胞肥大は、被験物質投与群のみに発生がみられることから、被験物質投与に関連した変化であると考えられた。肝細胞の巣状壊死が、1,000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。巣状壊死は、肝臓の一箇所のみに限局した所見であり、同様の形態学的特徴を持つ肝細胞の巣状壊死は、自然発生病変としてまれに観察されることから、本所見は偶発的な所見で、被験物質投与とは関係のない変化であると考えられた。

血液生化学検査において、毒性試験群の 300 および 1,000 mg/kg 群の雄で総蛋白が低下した。血清蛋白電気泳動検査結果では、同群の雄に  $\alpha_1$  グロブリン分画の低下が認められており、総蛋白の低下は  $\alpha_1$  グロブリン分画の低下に起因した変化であると考えられた。しかし、 $\alpha_1$  グロブリン分画の低下の機序は不明であった。また、毒性試験群の 1,000 mg/kg 群の雌で中性脂肪が上昇した。中性脂肪の上昇は、総コレステロールの変化を伴わない単独の変化であり、雌の高用量群のみに認められた変化である。したがって、これらの変化の毒性学的意義は不明であるが、被験物質の蛋白・脂質代謝系に対する影響が示唆された。

対照群の雄 1 例が回復期間中に死亡した。この動物は、投与 25 日以降体重および摂餌量が減少し、一般状態および FOB において、全身状態の悪化に関連した症状が観察された。病理組織学検査では、持続性の腸閉塞が認められ、これが死因と考えられた。腸閉塞は、ラットにおいてその発生は珍しいが、対照群に発生したことから、自然発生病変であると考えられた。

一般状態、体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められず、詳細な症状観察、反応性検査、握力および自発運動量にも神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

その他、毒性試験群において、血液学検査では、1,000 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 2304）の白血球数が高値を示した。しかし、この動物を含めた同群の病理組織学検査で炎症性の変化は認められず、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。また、血液生化学検査では、1,000 mg/kg 群の雄でカリウムが上昇し、尿検査では 100, 300 または 1,000 mg/kg 群の雌で尿中電解質が低下したが、変化の程度が用量に伴っておらず、腎機能に関連する生化学検査項目およびその他の尿検査項目にも異常はなく、病理学検査においても腎の異常は認められないことから、被験物質投与とは関連のない変化と考え

られた。回復試験群において、1,000 mg/kg 群の雄で好中球数が減少し、1,000 mg/kg 群の雌で網赤血球率が増加し、PT が短縮した。これらの変化は、投与期間終了時には認められておらず、いずれも軽微な変化であるため、毒性学的意義は低いと考えられた。

以上、当該試験条件下において、2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの反復投与に起因する毒性変化が、雌雄ともに300 mg/kg/day 以上の投与で認められたことから、無毒性量は、雌雄ともに100 mg/kg/day と判断された。また、毒性試験群で認められた変化は、いずれも14日間の休薬により回復性が認められた。

## 17. 参考文献

- 1) 伊東信之編著, 最新毒性病理学, 中山書店: 158 (1994).
- 2) 日本毒性病理学会編, 毒性病理組織学, アイペック: 182 (2000).
- 3) Haschek MW, Rousseaux GC, Fundamentals of toxicologic pathology, Academic press: 139 (1998).

## 18. 試験関係資料の保存

当該試験の下記資料は、安評センター資料保存施設にて最終報告書作成後10年間保存される。その後の保存については、試験委託者と安評センターで協議の上、別途定める。また、病理組織標本作製関係資料については、株式会社 組織科学研究所にて10年間保存される。その後の保存については、試験委託者と安評センターならびに株式会社 組織科学研究所で協議の上、別途定める。

- 試験計画書 (正本)
- 被験物質 (各ロット, 2g)
- 被験物質に関する資料 (使用および調製記録, その他)
- 動物および施設に関する記録
- 生データ (一般状態観察記録, 体重測定記録, 摂餌量測定記録, 臨床検査記録, 器官重量測定記録, 病理学検査所見記録, その他)
- 各種標本類 (ブロック標本, 病理組織標本, 湿臓器, 血液塗抹標本, その他)
- 病理組織標本作製関係資料 (病理組織標本作製計画書の写し, 病理組織標本作製報告書の写し, 標本作製過程管理書の写し, その他)
- 最終報告書 (正本), 化学物質審査規制法届出様式 (写し)

Table 1. Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																	
		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1.

-continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																		
		13----->			14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1.

-continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																		
		19----->			20----->			21----->			22----->			23----->			24----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment														
		25----->			26----->			27----->			28----->			29		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	5
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	5
	Emaciation	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	5
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																		
		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1.

-continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																		
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing    2: 30 to 60 minutes after dosing    3: 3 to 4 hours after dosing  
 TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1.

-continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																		
		13----->			14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing    2: 30 to 60 minutes after dosing    3: 3 to 4 hours after dosing  
 TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane



Table 1. -continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment																		
		19----->			20----->			21----->			22----->			23----->			24----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

- 37 -

Table 1. -continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment												
		25----->			26----->			27----->			28----->			29
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
01 control 0	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
02 TCDAM 100	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing  
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

- 38 -

Table 1.

-continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment															
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	
01 control 0	normal	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Emaciation	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Total		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Abdominal distention	-	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	04 TCDAM 1000	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Total			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1.

-continued Clinical observation

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part	Day of experiment														
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
01 control 0	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	-	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. Body weight

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment									Gain 1-28	Unit:g
		1	4	8	11	15	18	22	25	28		
01 control 0	N	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	
	Mean	151	173	200	220	243	263	285	304	319	168	
	S.D.	6	10	14	18	23	26	30	31	33	29	
02 TCDAM 100	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	150	172	199	219	246	264	283	300	318	168	
	S.D.	6	10	13	15	21	24	29	33	42	40	
03 TCDAM 300	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	149	171	198	223	248	272	296	313	333	183	
	S.D.	6	8	14	16	17	18	20	22	22	18	
04 TCDAM 1000	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	151	172	197	219	240	257	277	292	308	158	
	S.D.	6	9	13	17	20	22	24	24	27	23	

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. -continued Body weight

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment									Gain 1-28	Unit:g
		1	4	8	11	15	18	22	25	28		
01 control 0	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	117	131	146	160	169	179	191	197	207	90	
	S.D.	5	6	6	9	10	9	11	10	10	10	
02 TCDAM 100	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	117	132	144	157	164	172	181	187	198	82	
	S.D.	5	7	9	11	12	12	12	15	15	11	
03 TCDAM 300	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	117	129	141	154	162	169	178	187	194	77	
	S.D.	5	7	10	13	16	21	23	25	26	24	
04 TCDAM 1000	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	117	131	143	155	163	173	185	190	196	80	
	S.D.	5	6	7	7	7	9	9	8	11	10	

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. -continued Body weight

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment					Gain 29-42	Unit:g
		29	32	36	39	42		
01 control 0	N	4	4	4	4	4	4	
	Mean	339	355	375	390	404	65	
	S.D.	25	24	27	27	29	5	
04 TCDAM 1000	N	5	5	5	5	5	5	
	Mean	318	332	346	363	372	54	
	S.D.	25	26	23	20	19	10	

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

-43-

Table 2. -continued Body weight

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment					Gain 29-42	Unit:g
		29	32	36	39	42		
01 control 0	N	5	5	5	5	5	5	
	Mean	210	219	227	234	240	30	
	S.D.	9	12	12	11	9	4	
04 TCDAM 1000	N	5	5	5	5	5	5	
	Mean	196	202	209	218	222*	26	
	S.D.	13	16	19	16	15	5	

Significantly different from 01 group \* P  $\leq$  0.05 (Dunnett)

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

-44-