

(csb), 染色分体交換(cte), 染色体交換(cse)およびその他(oth)の構造異常に分類した。同時に, 倍数性細胞の出現率を記録した。染色体の分析は日本環境変異原学会・哺乳動物試験分科会による分類法²⁾に従って実施した。

すべての標本をコード化した後, 染色体分析を実施した。

11. 結果の解析

ギャップを含めない場合(-gap)について染色体構造異常の出現頻度を表示した。

各試験群の構造異常を有する細胞あるいは倍数性細胞の出現頻度を, Fisherの直接確率計算法(有意水準0.05)を用いて検定した。また用量依存性については, Cochran Armitageの傾向検定(有意水準0.05)を用いて検定した。溶媒対照群と比較し被験物質処理群において有意差が認められ, かつ, 再現性あるいは用量に依存性が認められた場合に陽性と判定した。ただし, 最終的な判定は試験条件下での生物学的な妥当性も考慮して行った。

また, 分裂中期像の20%にいずれかの異常を誘発するのに必要な被験物質濃度である D_{20} 値を最小二乗法により算出し, 一定濃度(mg/mL)あたりの交換型異常(cte)出現数を示す比較値であるTR値を, 染色分体交換の出現頻度(%)を被験物質濃度(mg/mL換算)で割ることにより算出した。

12. 細胞増殖抑制制度の測定

染色体標本作製時に各プレートの低張処理した細胞液を一定量採取し, ATP測定用試薬キット(ルシフェール250; キッコーマン)およびATPフォトメーター(ルミテスター C-100LU; キッコーマン)を用いて相対発光量(Relative Light Unit: RLU)を求めATP含量を測定した。陰性対照群におけるRLUに対する比(=相対細胞増殖率)を各用量群について求め, 細胞増殖抑制制度とした。

結果および考察

短時間処理法での試験結果をTable 1~2に示した。 O,O' -ジエチルジチオリン酸処理群の場合, 染色体構造異常出現頻度は, -S9処理では82.3 $\mu\text{g/mL}$ で3.5% ($p \leq 0.05$), 118 $\mu\text{g/mL}$ で5.0% ($p \leq 0.05$), 168 $\mu\text{g/mL}$ で8.0% ($p \leq 0.05$)を示した。+S9処理では118 $\mu\text{g/mL}$ で2.5%, 168 $\mu\text{g/mL}$ で6.5% ($p \leq 0.05$), 240 $\mu\text{g/mL}$ で7.0% ($p \leq 0.05$)を示し, 用量依存性($p \leq 0.05$)も確認された。倍数性細胞の出現頻度については, -S9処理の168 $\mu\text{g/mL}$ において統計学的に有意な増加が認められたが, 背景データによる基準値内であったことから陰性反応と判断した。また, -S9処理ならびに+S9処理とも試験用量に依存した相対細胞増殖率の減少が観察され, -S9処理では染色体異常評価群中の高用量である168 $\mu\text{g/mL}$ での相対細胞増殖率が22.8%であった。最高用量の240 $\mu\text{g/mL}$ での相対細胞増殖率は3.1%であった。+S9処理

では染色体異常評価群中の高用量である240 $\mu\text{g/mL}$ での相対細胞増殖率は47.2%であった。一方, S9 mix非存在下における陽性対照物質MMCで処理した細胞, およびS9 mix存在下における陽性対照物質CPで処理した細胞では染色体構造異常の顕著な誘発が認められた。

O,O' -ジエチルジチオリン酸における-S9処理および+S9処理での結果は, いずれも弱い陽性反応であったことから, 連続処理法24時間処理による染色体異常試験を追加して実施し, 結果をTable 3に示した。 O,O' -ジエチルジチオリン酸処理群での染色体構造異常出現頻度は, 112 $\mu\text{g/mL}$ で2.5%, 140 $\mu\text{g/mL}$ で4.5% ($p \leq 0.05$), 175 $\mu\text{g/mL}$ で9.0% ($p \leq 0.05$)を示し, 用量依存性($p \leq 0.05$)も確認された。倍数性細胞の誘発傾向はいずれの用量においても観察されなかった。また, 試験用量に依存した相対細胞増殖率の減少が観察され, 染色体異常評価群中の高用量である175 $\mu\text{g/mL}$ での相対細胞増殖率は34.9%であった。一方, 陽性対照物質MMCで処理した細胞では染色体構造異常の顕著な誘発が認められた。

変異原性の強さに関する相対的比較値である D_{20} 値の最小値は0.404(mg/mL), TR値の最大値は37.1(mg当たり)と算出された。なお, 被験物質処理開始時, 短時間処理法-S9処理, 同+S9処理の240 $\mu\text{g/mL}$ においてのみ白色粉末状の析出が観察された。被験物質処理終了時ではpHの変動, 被験物質析出等の特筆すべき変化は, いずれの用量においても観察されなかった。

以上の試験結果から, 本試験条件下において O,O' -ジエチルジチオリン酸のチャイニーズ・ハムスター培養細胞に対する染色体異常誘発性に関し, 陽性と判定した。

なお, 本被験物質(O,O' -ジエチルジチオリン酸)について, 遺伝毒性ならびに発がん性に関する報告はなかった。類縁体である O,O -diethyl S-[2-(ethylthio)ethyl] esterについてCHL細胞を用いた*in vitro*小核ならびにマウスを用いた小核試験で陽性³⁾との報告があった。 O,O -diethyl S-[(ethylthio)methyl] esterについてはCHO細胞を用いた染色体異常試験で陰性⁴⁾, ラット小核試験で陽性⁵⁾との報告があった。また, diethyl dithiophosphate ammonium saltおよびdiethyl dithiophosphate potassium saltの遺伝毒性に関する報告はなかった。

文献

- 1) Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M Jr: Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix *in vitro*. Mutation Res, 66:277-290(1979).
- 2) 日本環境変異原学会・哺乳動物試験分科会(編):「化学物質による染色体異常アトラス」朝倉書店, 東京(1988)pp. 31-35.
- 3) Ni Z, Li S, Liu Y, Tang Y, Pang D: Induction of micronucleus by organophosphorus pesticides both *in vivo* and *in vitro*. Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao, 24:82-86(1993).

- 4) Lin MF, Wu CL, Wang TC: Pesticide clastogenicity in Chinese hamster ovary cells. Mutation Res, 188:241-250(1987).
- 5) Grover IS, Malhi PK: Genotoxic effects of some organophosphorous pesticides. I. Induction of micronuclei in bone marrow cells in rat. Mutation Res, 155:131-134(1985).

連絡先

試験責任者: 中嶋 圓

試験担当者: 永井美穂, 仲村渠奈美子,
尾崎伸也, 嶋田佐和子,
菊池正憲, 古屋有佳子,
鈴木ゆみ子, 鈴木雅也

(財)食品農医薬品安全性評価センター

〒437-1213 静岡県磐田郡福田町塩新田582-2

Tel 0538-58-1266 Fax 0538-58-1393

Correspondence

Authors: Madoka Nakajima (Study director)
Miho Nagai, Namiko Nakandakari,
Shin-ya Ozaki, Sawako Shimada,
Masanori Kikuchi, Yukako Furuya,
Yumiko Suzuki, Masaya SuzukiBiosafety Research Center, Foods, Drugs and
Pesticides (An-pyo Center)582-2 Shioshinden, Fukude-cho, Iwata-gun,
Shizuoka, 437-1213, Japan

Tel +81-538-58-1266 Fax +81-538-58-1393

Table 1 Chromosome aberration test on CHL cells treated with *O,O'*-diethyl dithiophosphate
[short-term treatment: -S9 mix]

Compound	Dose (μ g/mL)	Time of exposure (hr)	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 (%)	Final judgement
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth				
DMSO ^{a)}	0	6	100.0	200	2	0	1	0	0	0	1 (0.5) #	200	0 (0.0) #	
Test substance	82.3	6	93.2	200	0	5	1	1	0	0	7 (3.5) *	200	0 (0.0)	Positive
	118	6	63.2	200	4	2	8	0	0	0	10 (5.0) *	200	1 (0.5)	
	168	6	22.8	200	6	9	9	0	0	0	16 (8.0) *	200	6 (3.0) *	
	240	6	3.1	Toxic										
MMC ^{b)}	0.1	6	99.8	200	9	34	59	1	0	0	81 (40.5) *	200	2 (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)

b) Positive control (Mitomycin C)

* $p \leq 0.05$: Significant difference from the negative control group (Fisher's exact test)# $p \leq 0.05$: Significant difference by trend test (Cochran-Armitage trend test)Table 2 Chromosome aberration test on CHL cells treated with *O,O'*-diethyl dithiophosphate
[short-term treatment: +S9 mix]

Compound	Dose (μ g/mL)	Time of exposure (hr)	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 (%)	Final judgement
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth				
DMSO ^{a)}	0	6	100.0	200	3	0	1	0	0	0	1 (0.5) #	200	1 (0.5)	
Test substance	118	6	87.8	200	2	2	3	0	0	0	5 (2.5)	200	5 (2.5)	Positive
	168	6	59.8	200	2	6	8	0	0	0	13 (6.5) *	200	5 (2.5)	
	240	6	47.2	200	3	3	11	1	0	0	14 (7.0) *	200	5 (2.5)	
CP ^{b)}	12.5	6	122.0	200	6	16	52	1	0	0	66 (33.0) *	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)

b) Positive control (Cyclophosphamide)

* $p \leq 0.05$: Significant difference from the negative control group (Fisher's exact test)# $p \leq 0.05$: Significant difference by trend test (Cochran-Armitage trend test)

Table 3 Chromosome aberration test on CHL cells treated with O,O'-diethyl dithiophosphate
[continuous treatment:24 hr]

Compound	Dose (μ g/mL)	Time of exposure (hr)	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 (%)	Final judgement
					gap	ctb	cte	csb	cse	oth				
DMSO ^{a)}	0	24	100.0	200	3	0	1	0	0	0	1 (0.5) #	200	2 (1.0)	Positive
	112	24	102.5	200	5	2	4	0	0	0	5 (2.5)	200	3 (1.5)	
	140	24	66.6	200	2	3	6	1	0	0	9 (4.5) *	200	1 (0.5)	
	175	24	34.9	200	4	6	13	0	0	0	18 (9.0) *	200	2 (1.0)	
MMC ^{b)}	0.05	24	127.1	200	12	13	35	0	0	0	46 (23.0) *	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)

b) Positive control (Mitomycin C)

* $p \leq 0.05$: Significant difference from the negative control group (Fisher's exact test)# $p \leq 0.05$: Significant difference by trend test (Cochran-Armitage trend test)

3. 試験実施概要

3.1 表題

クロロシクロヘキサンのラットを用いた経口投与による急性毒性試験

3.2 試験番号

B041793

3.3 試験目的

クロロシクロヘキサンをラットに経口投与し、その急性毒性を検討する。

3.4 適用ガイドライン

OECD ガイドライン No. 423, December 17, 2001

3.5 適用 GLP

OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997)

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」

(厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名基準, 薬食発第 1121003 号, 平成 15・11・17 製局第 3 号, 環企発第 031121004 号, 平成 15 年 11 月 21 日)

3.6 試験委託者

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室
東京都千代田区霞が関一丁目 2 番 2 号

3.7 試験受託者

株式会社三菱化学安全科学研究所
東京都港区芝二丁目 1 番 30 号

3.8 試験施設

株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
茨城県神栖市砂山 14 番地

3.9 試験責任者

星野 信人
株式会社三菱化学安全科学研究所
鹿島研究所 安全性第 2 研究部
茨城県神栖市砂山 14 番地

5. 要約

クロロシクロヘキサンを OECD テストガイドライン (TG) 423 に従って 8~9 週齢の SD 系雌ラット (CrI:CD(SD)) に強制経口投与し、その急性経口毒性を検討した。投与用量は第 1 回および 2 回投与を 300 mg/kg、第 3 回および 4 回投与を 2000 mg/kg とした。クロロシクロヘキサンをオリーブ油で溶解調製し、投与前日の夕方から絶食したラットに 5 mL/kg の液量で投与した。

第 1 回~4 回投与群の 300 および 2000 mg/kg の用量いずれにも、死亡例はなく、一般状態および剖検に異常は認められなかった。2000 mg/kg では体重増加の抑制や減少がみられたが投与第 8 日には回復した。

本試験条件下におけるクロロシクロヘキサンの概略の半数致死量は、2000 mg/kg 以上、Globally Harmonized Classification System (GHS) は Category 5 (>2000-5000 mg/kg b.w.) に分類された。

6. 緒言

クロロシクロヘキサンはシクロヘキサンの水素 1 個がクロールに置換された構造を有し脂環式炭化水素に属する化学物質で、農薬原料、ゴム薬原料等に用いられている[1],[2]。毒性情報としては、ラット LD₅₀ 値が 3 g/kg との報告がある[3]。今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、OECD TG423 に従いラットの急性毒性試験を行ったので報告する。

その後の投与段階には第2回投与を B041793A, 第3回投与を B041793B, 第4回投与を B041793C とした。

8. 結果および結論

8.1 一般状態 (Table 1, Appendix 1)

第1回～4回投与群の 300 および 2000 mg/kg とも死亡はなく, 一般状態にも変化は認められなかった。

8.2 体重および体重増加量 (Tables 2 and 3, Appendix 2 and 3)

第1回および2回投与群の 300 mg/kg では, 体重は順調に増加した。

第3回および4回投与群の 2000 mg/kg では, 投与第4日に体重増加の抑制あるいは減少が認められたが, 第8日には回復し, 第15日には 300 mg/kg と同等となった。

8.3 剖検 (Table 4, Appendix 4)

第1回～4回投与群の 300 および 2000 mg/kg とも異常は認められなかった。

8.4 結論

クロロシクロヘキサンを 300 および 2000 mg/kg の用量で雌ラットに単回経口投与し, その急性毒性変化を検討した。

第1回～4回投与群の 300 および 2000 mg/kg の用量いずれにも, 死亡例はなく, 一般状態および剖検に異常は認められなかった。2000 mg/kg では体重増加の抑制や減少がみられたが投与第8日には回復した。

本試験条件下におけるクロロシクロヘキサンの概略の半数致死量は, 2000 mg/kg 以上, GHS は Category 5 (>2000-5000 mg/kg b.w.) に分類された。

Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Dose	Time	10	20	30	40	50	60									
CCH	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
300 mg/kg (First)	No Abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
CCH	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
300 mg/kg (Second)	No Abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
CCH	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2000 mg/kg (Third)	No Abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
CCH	Number of Animals	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2000 mg/kg (Fourth)	No Abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing;

Time 20, 10 min. after dosing; Time 30, 30 min. after dosing; Time 40, 1 hr. after dosing; Time 50, 3 hr. after dosing;

Time 60, 6 hr. after dosing;

Table 2 Body Weight - Summary

Female

Unit : g

Test Substance Dose	Day	1	4	8	15
CCH 300 mg/kg (First)	Mean	188.0	212.3	221.0	248.0
	S. D.	5.6	8.4	7.8	17.4
	n	3	3	3	3
CCH 300 mg/kg (Second)	Mean	194.0	220.7	229.0	241.3
	S. D.	5.3	3.5	1.7	7.6
	n	3	3	3	3
CCH 2000 mg/kg (Third)	Mean	182.7	182.7	211.0	235.0
	S. D.	4.5	4.2	6.0	10.5
	n	3	3	3	3
CCH 2000 mg/kg (Fourth)	Mean	196.0	184.7	221.3	255.0
	S. D.	4.4	5.7	12.3	19.1
	n	3	3	3	3

Table 3 Body Weight Gain - Summary

Female

Unit : g

Test Substance Dose	Day	1-4	4-8	8-15
CCH	Mean	24.3	8.7	27.0
300 mg/kg (First)	S. D.	4.0	1.2	9.6
	n	3	3	3
CCH	Mean	26.7	8.3	12.3
300 mg/kg (Second)	S. D.	2.1	2.1	6.7
	n	3	3	3
CCH	Mean	0.0	28.3	24.0
2000 mg/kg (Third)	S. D.	1.0	9.5	8.7
	n	3	3	3
CCH	Mean	-11.3	36.7	33.7
2000 mg/kg (Fourth)	S. D.	2.3	8.1	12.6
	n	3	3	3

Table 4 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Day 15)

Organ	Sex	CCH (First)	CCH (Second)	Female	CCH (Third)	CCH (Fourth)
	Test Substance					
Findings	Dose (mg/kg)	300	300		2000	2000
	Number of Animals	3	3		3	3
	Number of Animals Examined :	<3>	<3>		<3>	<3>
No abnormality		3	3		3	3

ほ乳類を用いた既存化学物質毒性試験結果報告書

1. 一般的事項

既存化学物質の名称 (IUPAC命名法による)		クロロシクロヘキサン		物理 化学 性状	分 子 量		118.61
別 名		シクロヘキシルクロリド			常温における性状		無色～わずかにうすい黄色
構造式又は示性式 (又はその製法の概要)					安 定 性		—
Lot No. 5C1114					融 点		−44℃
					沸 点		142℃
					蒸 気 圧		6.73 mmHg (25℃)
					分 配 係 数		—
					対水溶解度		500 mg/L (25℃)
試験に供した化学物質の純度		99.7%			解 度	溶 水	50 mg/mLで不溶* ¹
						DMSO	500 mg/mLで溶解* ¹
不純物の名称および濃度		—		アセトン		—	
CAS番号		542-18-7		生食		50 mg/mLで不溶* ¹	
					その他	—	

1) DMSO: ジメチルスルホキシド, 生食: 生理食塩液, *¹: 試験施設で実施した溶媒検討の結果による。

2. 急性毒性試験および投与量設定試験

試験 No.	試験の種類 及び期間	動物種	1 群当り の動物数	投与 経路	投与量 (mg/kg/day)	LD ₅₀ 値又はNOEL* (mg/kg)	実験場所
1	急性毒性試験	ラット	雌 3 匹 ^{a)}	経口	300 300 2000 2000	第1回投与: 3匹中死亡なし 第2回投与: 3匹中死亡なし 第3回投与: 3匹中死亡なし 第4回投与: 3匹中死亡なし Category 5 (>2000-5000 mg/kg b.w.) に分類された。	㈱三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
2	投与量設定試験 (14日間反復)	ラット	雄 3匹/群 雌 3匹/群	経口	1000 300 100 30 0	第8日までに雌雄全例が死亡 した。 雄では被験物質に起因する 明確な変化は認められな かった。雌では流涎, 副腎重量 の高値が認められた。 被験物質に起因する変化は 認められなかった。NOEL 被験物質に起因する変化は 認められなかった。 変化なし。	㈱三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所

*NOEL: No-Observed-Effect Level

a) 第1回～4回のいずれも雌3匹に投与した。

b) 瀕死期解剖動物を含む。

3. 経口投与反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

被験物質	クロロシクロヘキサン CAS No. : 542-18-7		
被験物質投与期間	雄：平成 17年7月12日～平成17年8月22日 [計42日間] 雌：平成 17年7月12日～平成17年9月4日		
使用動物種・系統 投与経路	ラット, Crl:CD(SD) 強制経口投与	1群の動物数；雌雄各12匹（雌は対照群および 300 mg/kg群に回復動物として各5匹を追加）	被験物質純度 99.7%

1) 反復投与毒性

用量 (mg/kg/day) 検査項目 [性] [動物数] ^{a)}	対照群	10	60	300	対照群	300
	投与終了後				回復終了後	
	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [5/5]
(↑↓: 傾向, △▽: P<0.05, ▲▼: P<0.01, -: 変化なし, *: 検査せず)						
一般状態						
流涎	0/0	0/0	0/0	12/6	0/0	0/0
下腹部の汚れ ^{b)}	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
分娩未了 ^{b)}	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
全出産児死亡 ^{b)}	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
行動検査						
詳細な症状観察	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
機能検査	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
自発運動量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
体重	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
体重 (体重増加量) ^{c)}	-/-	-/▽	-/▼	▽/▽	-/-	-/-
摂餌量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
血液学検査						
網赤血球数 ^{d)}	-/-	-/-	-/-	△/-	-/-	▽/-
血液生化学検査						
無機リン	-/-	-/-	-/-	-/▽	-/-	-/-
γGT ^{e)}	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/▽
雄の尿検査	-/*	-/*	-/*	-/*	*/*	*/*
器官重量						
腎臓：絶対重量	-/-	-/-	-/-	↑/-	-/-	↑/-
腎臓：相対重量	-/-	-/-	-/-	▲/-	-/-	△/-
肝臓：相対重量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	▲/△
脾臓：相対重量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/△
心臓：絶対重量	-/-	-/-	-/-	-/▽	-/-	-/-

c) 対照群および 300 mg/kg 群の雄は投与後解剖動物を 7 匹, 残り 5 匹は回復動物に供した。

d) 被験物質と関連のない変化と判断した。

e) 10, 60 mg/kg 群で哺育 4 日の体重増加量に抑制がみられたが, 300mg/kg 群では変化がないことから分娩に伴う一時的な低値と考えられる。

f) 回復終了後の検査では, 低値を示し回復したのものと考えられる。

g) 投与終了後の検査で変化がなかったことから, 偶発的な変化と判断した。

3. 経口投与反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

被験物質	クロロシクロヘキサン CAS No. : 542-18-7		
被験物質投与期間	雄：平成 17年7月12日～平成17年8月22日 [計42日間] 雌：平成 17年7月12日～平成17年9月4日		
使用動物種・系統 投与経路	ワット, Crl:CD(SD) 強制経口投与	1群の動物数；雌雄各12匹（雌は対照群および 300 mg/kg群に回復動物として各5匹を追加）	被験物質純度 99.7%

1) 反復投与毒性

用量 (mg/kg/day) 検査項目 [性] [動物数] ^{d)}	対照群	10	60	300	対照群	300
	投与終了後				回復終了後	
	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [12/12]	♂/♀ [7/12]	♂/♀ [5/5]	♂/♀ [5/5]
(↑↓：傾向, △▽：P<0.05, ▲▼：P<0.01, -：変化なし, *:検査せず)						
一般状態						
流涎	0/0	0/0	0/0	12/6	0/0	0/0
下腹部の汚れ ^{d)}	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
分娩未了 ^{d)}	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
全出産児死亡 ^{d)}	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
行動検査						
詳細な症状観察	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
機能検査	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
自発運動量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
体重	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
体重（体重増加量） ^{e)}	-/-	-/▽	-/▼	▽/▽	-/-	-/-
摂餌量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
血液学検査						
網赤血球数 ^{f)}	-/-	-/-	-/-	△/-	-/-	▽/-
血液生化学検査						
無機リン	-/-	-/-	-/-	-/▽	-/-	-/-
γGT ^{g)}	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/▽
雄の尿検査	-/*	-/*	-/*	-/*	*/*	*/*
器官重量						
腎臓：絶対重量	-/-	-/-	-/-	↑/-	-/-	↑/-
腎臓：相対重量	-/-	-/-	-/-	▲/-	-/-	△/-
肝臓：相対重量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	▲/△
脾臓：相対重量	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/△
心臓：絶対重量	-/-	-/-	-/-	-/▽	-/-	-/-

c) 対照群および 300 mg/kg 群の雄は投与後解剖動物を 7 匹，残り 5 匹は回復動物に供した。

d) 被験物質と関連のない変化と判断した。

e) 10, 60 mg/kg 群で哺育 4 日の体重増加量に抑制がみられたが，300mg/kg 群では変化がないことから分娩に伴う一時的な低値と考えられる。

f) 回復終了後の検査では，低値を示し回復したものと考えられる。

g) 投与終了後の検査で変化がなかったことから，偶発的な変化と判断した。

続き

用量 (mg/kg/day)		対照群	10	60	300	対照群	300	60
検査項目		投与終了後				回復終了後		全児死亡
		♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♂/♀	♀
		(↑↓ : 傾向, △▽ : P<0.05, ▲▼ : P<0.01, - : 変化なし, * : 検査せず)						
剖検所見	計画解剖動物[数]	[7/12]	[12/12]	[12/11]	[7/12]	[5/5]	[5/5]	[1]
	胸腺:							
	小型化	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1
	脾臓:							
	小型化	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1
	肝臓:							
	分葉異常	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
	白色結節	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
	精巣:							
	小型化	0/-	0/-	1/-	0/-	0/-	1/-	-
	軟化	0/-	0/-	1/-	0/-	0/-	0/-	-
	精巣上体:							
	小型化	0/-	0/-	1/-	0/-	0/-	0/-	-
	黄色化	0/-	0/-	1/-	0/-	0/-	0/-	-
病理組織所見	卵巣:							
	卵巣囊拡張	-/0	-/1	-/0	-/0	-/0	-/0	0
	子宮:							
	遺残胎児	-/0	-/1	-/0	-/0	-/0	-/0	0
	検査動物[数]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[5/5]	[0/0]	[0/0]	[0]
	心臓:							
	炎症性細胞浸潤	3/2	*/*	*/*	2/2	*/*	*/*	*
	胸腺:							
	萎縮	0/3	*/*	*/*	0/3	*/*	*/*	0
		0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	0
		0/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	1
	脾臓:							
	骨髓外造血	0/3	*/*	*/*	0/4	*/*	*/*	*
	気管:							
	気管腺の拡張	0/0	*/*	*/*	0/1	*/*	*/*	*
	肺:							
	肺胞内における泡沫細胞の集簇	1/2	*/*	*/*	2/2	*/*	*/*	*
	出血	1/1	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	*
	骨化生	0/1	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	*
	動脈壁における鉍質沈着	0/0	*/*	*/*	0/1	*/*	*/*	*
	胃:							
	異所性の脾臓組織	0/1	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	*
	肝臓:							
	限局性炎症性細胞浸潤	2/2	*/*	*/*	2/1	*/*	*/*	*
	限局性, 肝細胞, 脂肪化	2/0	*/*	*/*	0/0	*/*	*/*	*
	小葉辺縁性, 肝細胞, 空胞化	2/0	*/*	*/*	1/0	*/*	*/*	*