

遺残を確認した。全出産児の死亡が 60 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50304）で哺育 2 日にみられたが、当該母動物は分娩後に授乳，胎盤摂取，新生児回集などの哺育行動を示さなかった。その他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

### 8.2.3 新生児への影響

#### 8.2.3.1 新生児の観察

結果を Tables 41, 42, 45, Appendices 44, 45, 48 に示す。

生後 0 日および 4 日の生存児の性比が 10 mg/kg 群，生後 4 日の生存児の性比が 300 mg/kg 群でそれぞれ対照群と比べ有意差が認められた。その他，出産児数，出生率および新生児の 4 日生存率では被験物質投与群と対照群との間に有意差はなく，一般状態においても被験物質に起因する変化は認められなかった。なお，外表異常として無尾および鎖肛の合併が 60 mg/kg 群の雄 1 例で認められたが，1 例にみられただけで，300 mg/kg 群では観察されていないことから，被験物質と関連のない自然発生性の変化と判断した。

#### 8.2.3.2 体重

結果を Tables 43, 44, Appendices 46, 47, 50 に示す。

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

#### 8.2.3.3 剖検

結果を Table 46, Appendix 49 に示す。

生後 4 日の生存児の剖検および死亡児の剖検では，被験物質に起因する異常所見は認められなかった。

## 9. 考察および結論

クロロシクロヘキサンを 10, 60 および 300 mg/kg の用量で SD 系ラット〔CrI:CD(SD)〕の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。

### 反復投与毒性

投与後の流涎が 300 mg/kg 群で雄全例、雌 6 例に認められた。製造者の安全データシートによれば接触、経口、吸入の各経路において刺激を有すること[3]、被験物質の類似物質であるシクロヘキサンは皮膚刺激物質であることが知られている[2]ことから、流涎は被験物質が有する刺激作用により誘発された変化と考えられる。その他、投与期間中には被験物質に起因する変化は認められなかった。分娩未了が 10 mg/kg 群、全出産児死亡が 60 mg/kg 群で各 1 例にみられたが、300 mg/kg 群では分娩および哺育行動の異常が認められていないことから、被験物質と関連のない偶発的な変化と考えられる。なお、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

病理学検査の結果、被験物質に起因する変化として腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が 300 mg/kg 群の雄、膀胱粘膜の単純過形成が 60 mg/kg 以上の群の雄および 300 mg/kg 群の雌で認められた。腎臓における硝子滴の沈着は、蛋白質が尿細管上皮に再吸収されることで発現する変化であり、雄ラットでは種々の化学物質投与によって $\alpha$ 2U グロブリンを含む硝子滴の発現が増強するとされている[5]。本試験でも雄においてのみ発現し、300 mg/kg 群ではその程度が増強された。また、器官重量では腎臓重量の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められ、組織学的変化に起因するものと考えられる。

膀胱における膀胱粘膜の単純過形成は、種々の原因による移行上皮の損傷部における再生像であり、毒性学的な刺激を除去すれば正常に回復するとされている[6]。本試験では 2 週間の回復期間により雄では消失したが、雌での回復性は認められなかった。剖検および病理組織学検査では、生殖器系に対し被験物質に起因する変化は認められなかった。

体重増加の抑制が投与期間中の 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。網赤血球数の高値が 300 mg/kg 群の雄でみられたが、造血器系の重量変化や組織学検査でも異常がなく、その影響の程度としては軽度なものと考えられる。血液生化学検査では無機リンの低値が 300 mg/kg 群の雌で認められた。しかし、無機リンの低下と関連すると考えられる上皮小体機能亢進や腎尿細管の再吸収障害などを示唆する病理組織学変化がみられなかったことから、その要因は不明であった。器官重量

では、回復期間終了後の検査で、肝臓の相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄、肝臓および脾臓の相対重量の高値が同群の雌で認められた。投与期間終了後の検査でも同器官は高値傾向を示し、被験物質の影響が疑われた。しかし、血液検査、血液生化学検査および病理組織学検査などから重量増加を示唆する変化が認められていないことから、毒性学的に重要な変化ではないと考えられる。

被験物質に起因する上述の変化は、回復期間により対照群と同様となるか、あるいは消失し、回復傾向を示しているものと考えられる。しかし、雄の腎臓重量、雌の膀胱粘膜の単純過形成については明確な回復性が認められなかった。

### 生殖発生毒性

性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩および哺育行動のいずれにも被験物質に起因する変化は認められず、親動物に対し生殖機能への影響はないと考えられる。

新生児の検査において、生後 0 日および 4 日の生存児の性比が 10 mg/kg 群、生後 4 日の生存児の性比が 300 mg/kg 群でそれぞれ対照群と比べ有意差が認められた。しかし、生後 0 日の時点の全出産児における性比には有意差がないこと、被験物質投与群で雌雄の偏りについて一定の傾向がないこと、対照群における死亡児の偏りが認められたことから、被験物質と関連のない偶発的な変化と考えられる。その他の検査では、出産児数、出生率、生後 4 日の生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質は次世代の発生および発育へ影響を及ぼすものではないと考えられる。

以上のように、クロロシクロヘキサンを反復経口投与した結果、一般毒性学的な主な変化として、300 mg/kg 群で投与後の流涎および体重増加の抑制が雌雄、腎臓における硝子滴の沈着と重量増加が雄、さらに 60 mg/kg 以上の群の雄および 300 mg/kg 群の雌で膀胱粘膜の単純過形成が認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により回復傾向を示したが、雄の腎臓重量および雌の膀胱粘膜の単純過形成は 2 週間以上の回復期間が必要と考えられた。生殖発生毒性への影響は親動物および新生児に対しても被験物質に起因する変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄で 10 mg/kg/day、雌で 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。

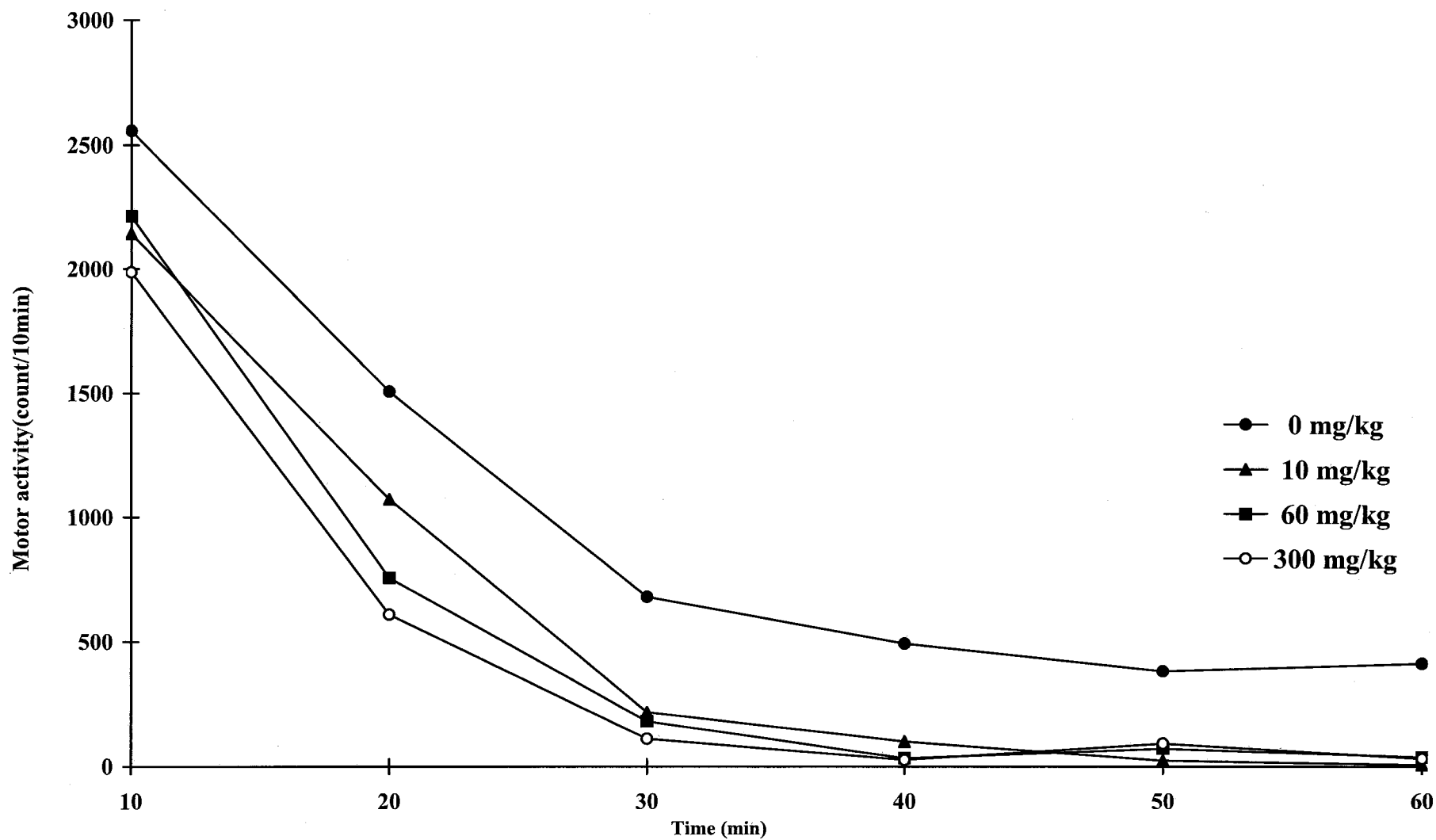


Fig.1 Motor Activity of male rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

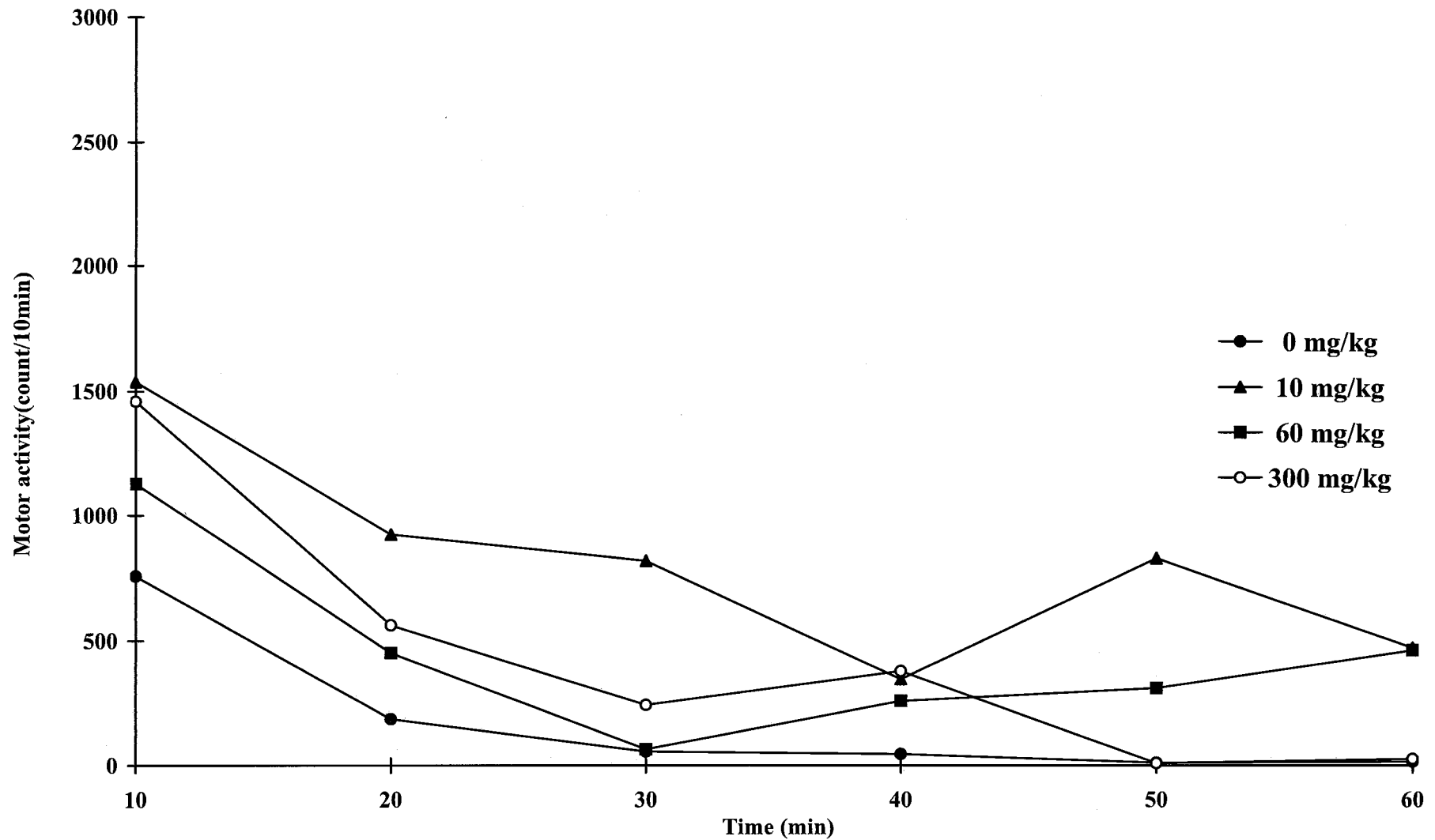


Fig.2 Motor Activity of female rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

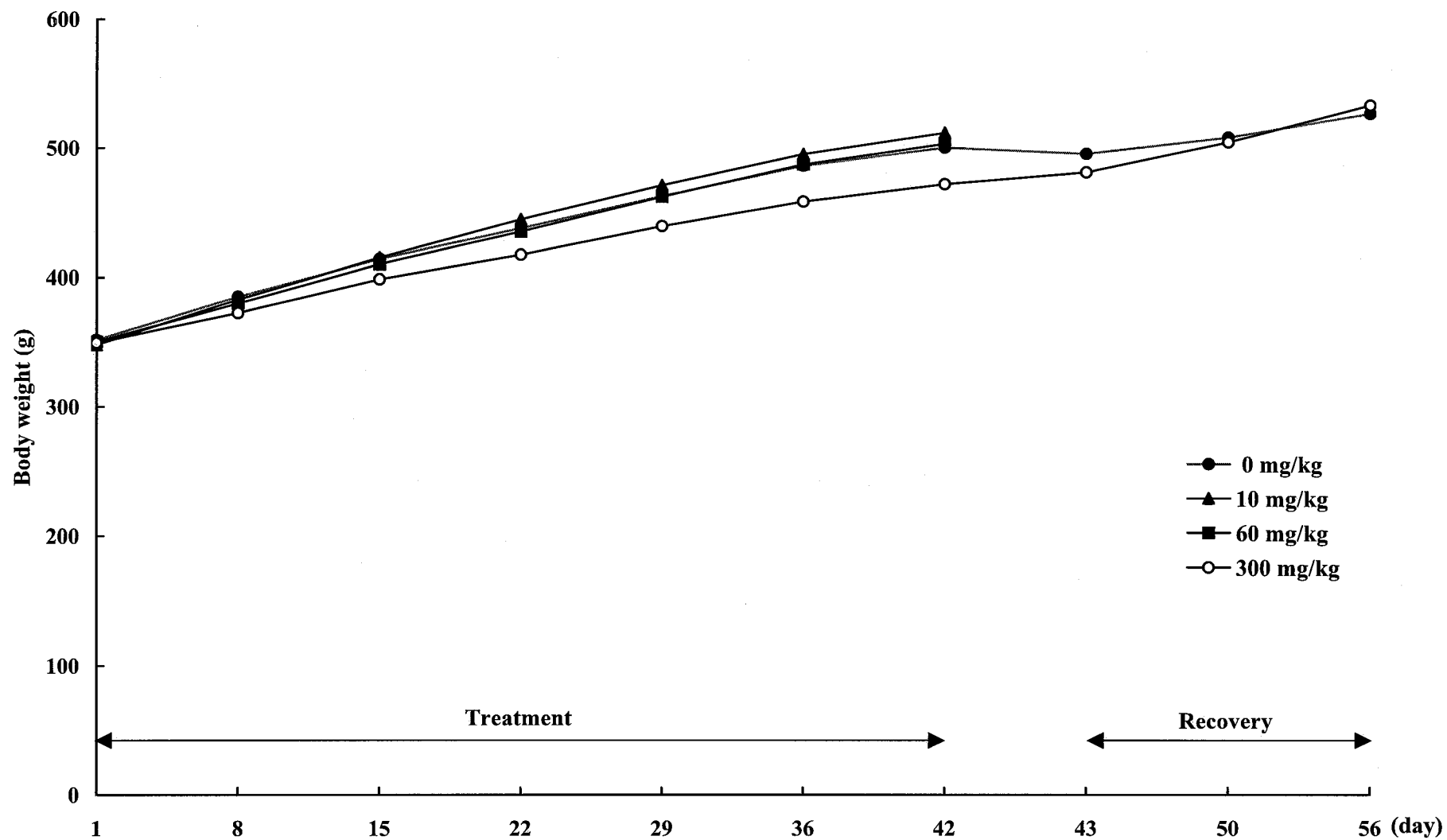


Fig.3 Body weight changes of male rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

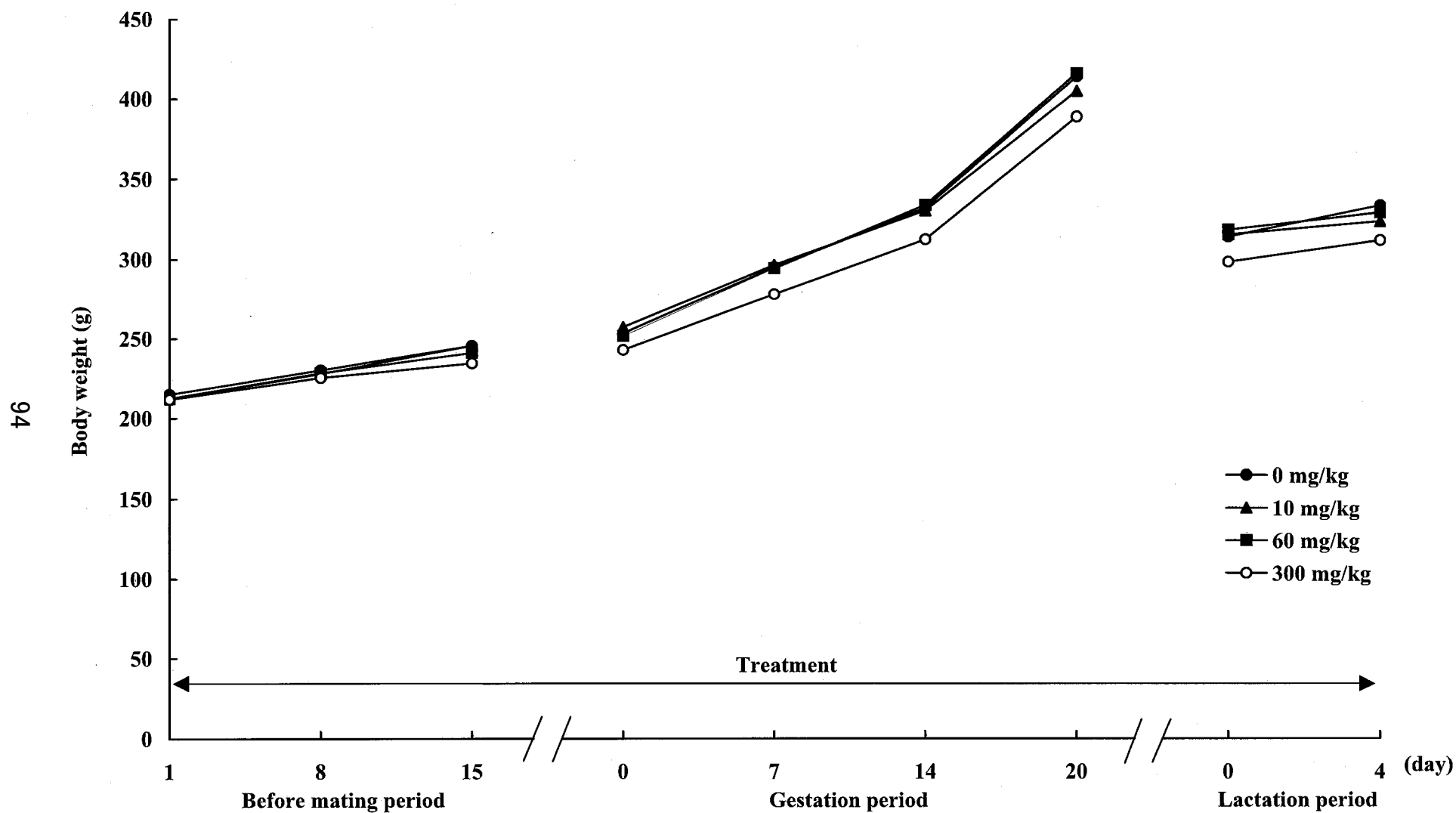


Fig.4 Body weight changes of female rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

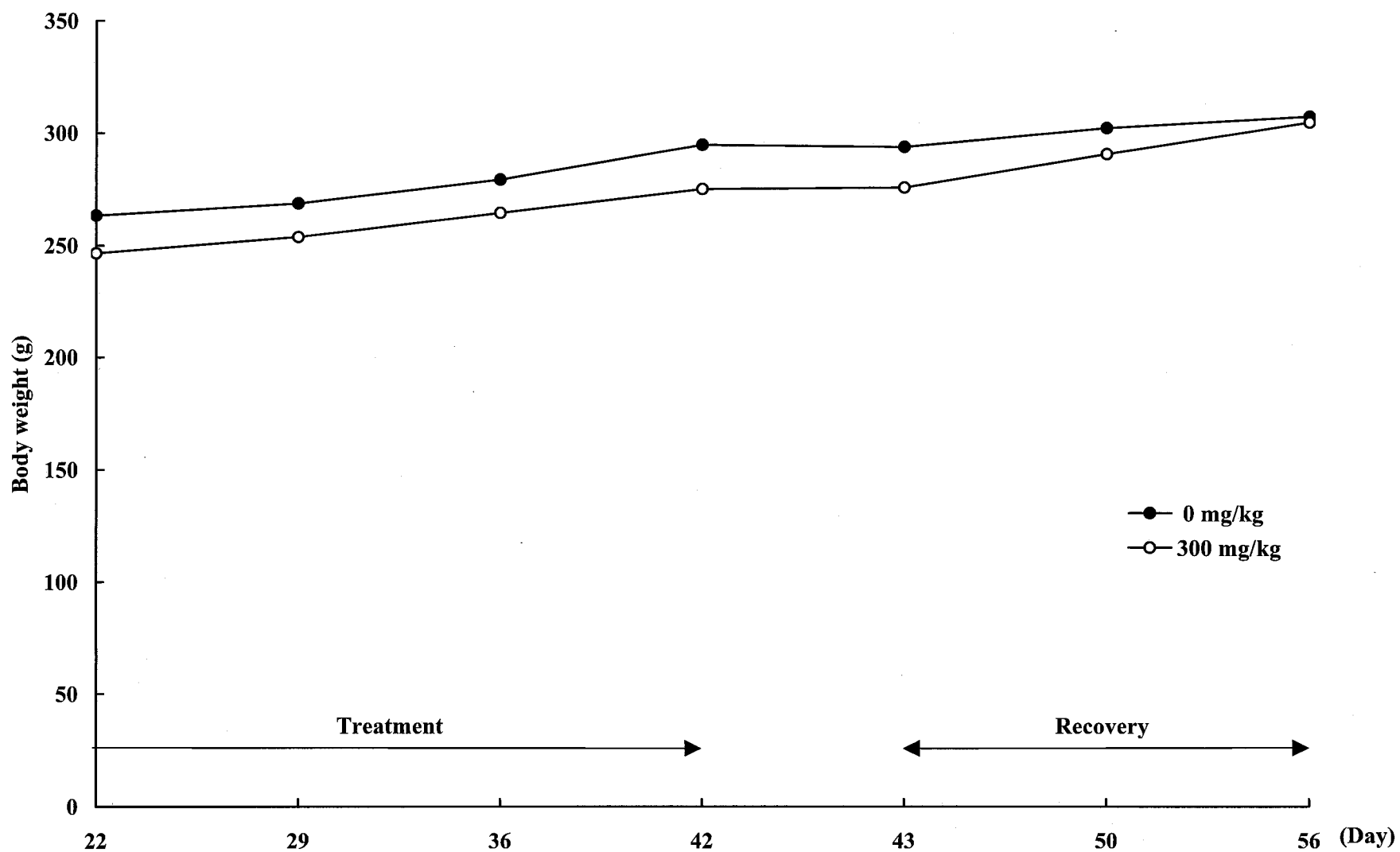


Fig.5 Body weight changes of female rats (satellite animal) treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test



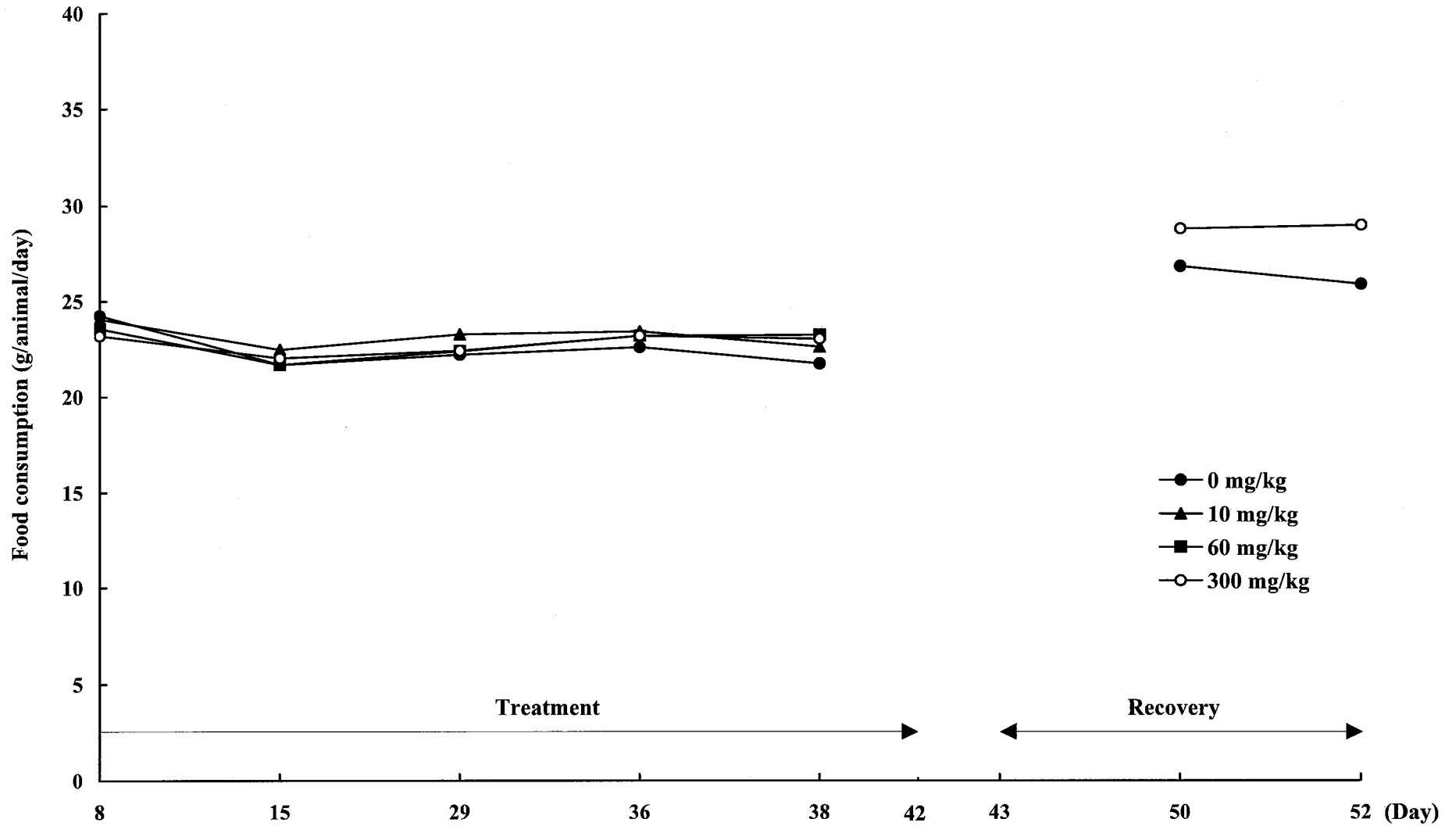


Fig.6 Food consumption of male rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

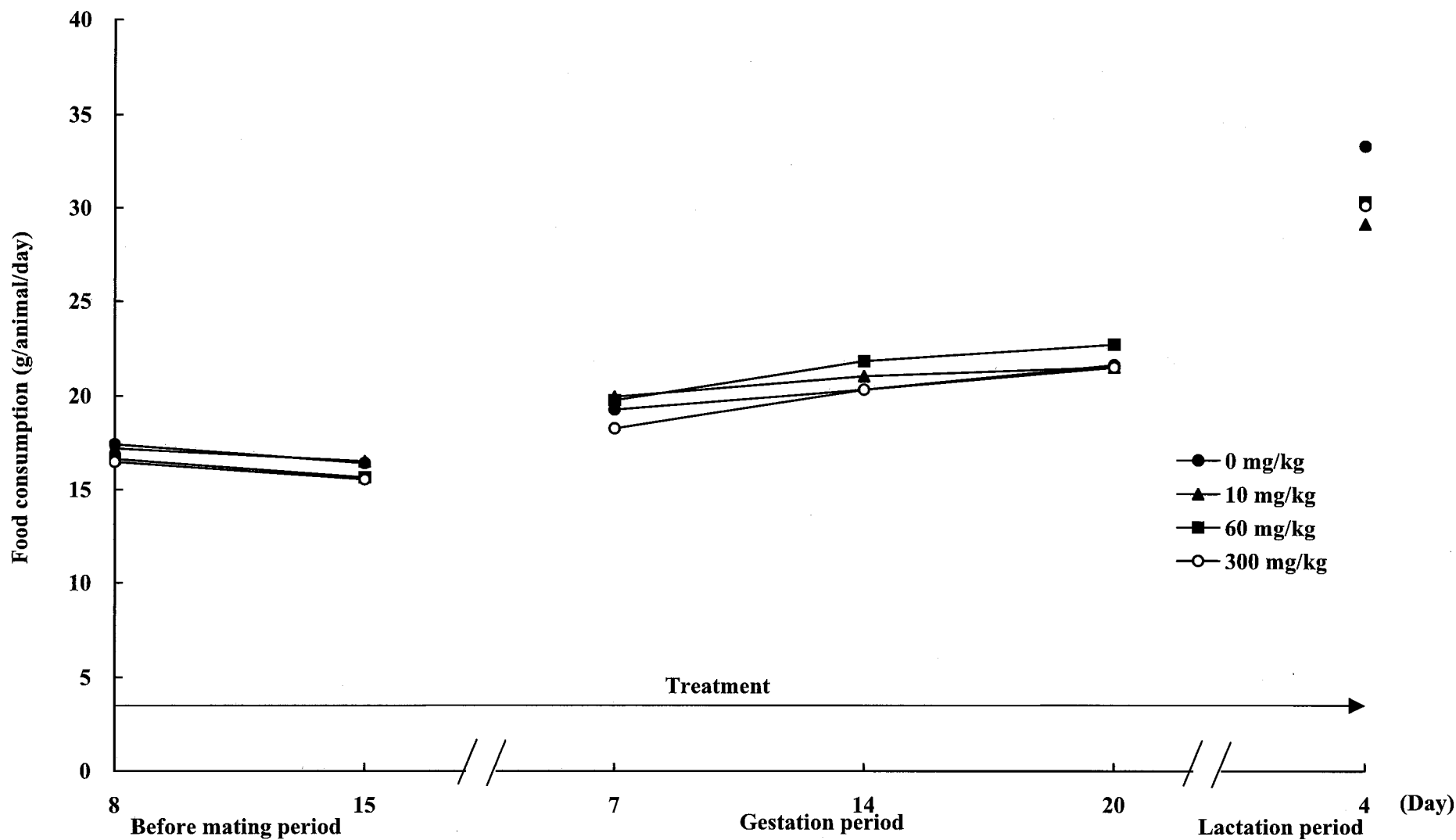


Fig.7 Food consumption of female rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

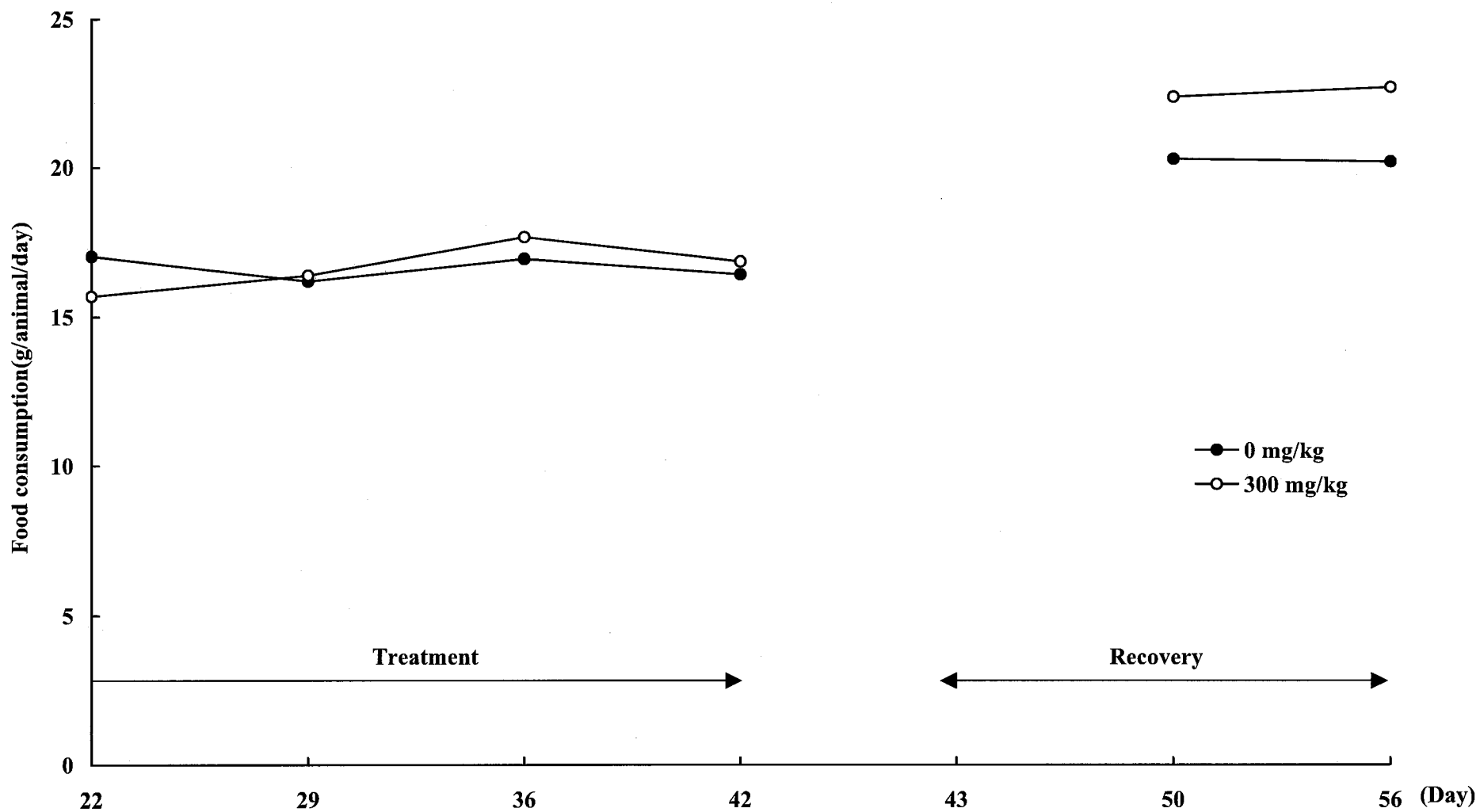


Fig.8 Food consumption of female rats (satellite animal) treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1 Clinical Sign - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Male																																		
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
CCH 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 300	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Male																																	
			18 10	18 20	19 10	19 20	20 10	20 20	21 10	21 20	22 10	22 20	23 10	23 20	24 10	24 20	25 10	25 20	26 10	26 20	27 10	27 20	28 10	28 20	29 10	29 20	30 10	30 20	31 10	31 20	32 10	32 20	33 10	33 20	34 10	34 20
CCH 0	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 10	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 60	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 300	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			12	7	12	6	12	7	12	5	12	6	12	5	12	6	12	5	12	4	12	5	12	5	12	5	12	6	12	6	12	5	12	6	12	5
	Salivation	1	0	5	0	6	0	5	0	7	0	6	0	7	0	6	0	7	0	8	0	7	0	7	0	7	0	6	0	6	0	7	0	6	0	7

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Male																																		
		Day Time	35 10	35 20	36 10	36 20	37 10	37 20	38 10	38 20	39 10	39 20	40 10	40 20	41 10	41 20	42 10	42 20	43 10	43 20	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57		
CCH 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
CCH 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
CCH 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12																
CCH 300	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No Abnormality		12	5	12	6	12	6	12	8	12	7	12	6	12	5	12	8	12	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Salivation		1	0	7	0	6	0	6	0	4	0	5	0	6	0	7	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
 Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

Table 2 Clinical Sign - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Female																											
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
CCH 0	Number of Animals		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
CCH 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 300	Number of Animals		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	17	16	17	15	17	15	17	14	17	17	16
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

102

Table 3 Clinical Sign - Summary Female (Mating period)

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
CCH 0	Number of Animals		8	8	5	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No Abnormality		8	8	5	5	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CCH 10	Number of Animals		7	7	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
	No Abnormality		7	7	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
CCH 60	Number of Animals		6	6	5	5	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No Abnormality		6	6	5	5	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
CCH 300	Number of Animals		9	9	7	7	5	5																		
	No Abnormality		9	9	7	7	5	5																		

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;



Table 4

Study No. B041794

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary  
 Sex : Female Time 10 : Before dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CCH 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
CCH 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	1
	No abnormality Incompleat delivery	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	0
CCH 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
CCH 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		

Table 4  
Table Continued

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary  
Sex : Female Time 10 : Before dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day	
		25	26
CCH 10	Number of animals	1	1
	No abnormality	0	0
	Incomplete delivery	1	1

Table 4  
Table Continued

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary  
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CCH 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
CCH 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	1
	No abnormality Incompleat delivery	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	0
CCH 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
CCH 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
	No abnormality Salivation	11	12	12	10	12	8	8	9	10	9	9	9	9	9	9	10	9	9	11	9	10	9	5		
		1			2		4	4	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	1	3	2	3	2			

Table 4  
Table Continued

Study No. B041794

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary  
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day 25
CCH 10	Number of animals No abnormality Incompleat delivery	1 0 1